

**Új 1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxamid vegyü-
tek, eljárás a vegyületek előállítására és a vegyületeket tar-
talmazó gyógyászati készítmények**

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya új 1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxamid vegyületek, amelyek (I) általános képletében

== jelentése vegyértékvonal vagy kettős kötés;

R₁ jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-, alkoxi-, acil-oxi-, alkil-szulfonil-oxi-, aril-szulfonil-oxi- vagy aril-alkoxi-csoport;

R₂ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R₃ és R₄ lehet azonos vagy különböző és jelentésük hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, hidroxil- vagy alkoxicssoport;

A_k jelentése alkilénlánc;

R₅, R₆ és R₇ azonos vagy különböző és jelentésük alkilcsoport, vagy R₅, R₆ és R₇ az őket hordozó nitrogénatommal együtt telített vagy telítetlen, nitrogéntartalmú heterociklust képeznek;

X jelentése halogénatom,

és a vegyület optikai izomerjei, ha ezek léteznek.

A találmány kiterjed a vegyületek előállítására és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, és alkalmazásukra a porc betegségeinek kezelésére.

**Új 1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxamid vegyületek,
eljárás a vegyületek előállítására és a vegyületeket tartal-
mazó gyógyászati készítmények**

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya új 1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxamid vegyületek, eljárás a vegyületek előállítására és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, és a vegyületek alkalmazása a porc patológiájának kezelésére.

A jelenleg kereskedelemben kapható gyulladásgátló szerek az ízületi patológiák kezelésére, pl. az artritisz vagy artrózis kezelésére, általában kevés affinitást mutatnak a célszövetek iránt, és nagy dózisok adagolása szükséges a kívánt gyógyászati hatás eléréséhez.

A hatóanyag ilyen magas dózisban történő adagolása a mellékhatások gyakoriságát növeli. Ismeretes például, hogy nem szteroid gyulladásgátlók adagolásával jelentős gyomor-bélrendszeri toxicitás jön létre.

Így különösen érdekes olyan új vegyületek előállítása, amelyek alkalmasak speciálisan a porcszövet megcélzására, és ezáltal korlátozzák vagy el is nyomják a nem kívánatos mellékhatásokat, amelyeket a jelenleg létező gyulladásgátlóknál megfigyelhetünk.

Az 1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxamid vegyületek és potenciális alkalmazásuk a porc patológiájának kezelésére szerepel a J. Med. Chem. 1999, 42, 5235-40 irodalomban.

Ezek a vegyületek azonban csak mérsékelten hatnak a porcvédő proteoglikánok expresszáására.

A találmány tárgya szerinti új vegyületek megőrzik erős affinitásukat a porcszövetek iránt, amelyeket már leírtak az iro-

dalomból ismert vegyületek esetében, de ezen kívül még porc-védő tulajdonsággal is rendelkeznek, és ezért világosan jobbak, mint a már leírt vegyületek, amit a vegyületek szerkezetének hasonlósága ismeretében nem lehetett előre látni. Ezért ezek a tulajdonságok lehetővé teszik, hogy a találmány szerinti vegyületek igen hasznosak legyenek olyan patológiák kezelésére, mint az artritisz vagy artrózis.

A találmány tárgya konkrétan (I) általános képletű vegyületek – ahol

== jelentése egyszerű vagy kettős kötés;

R₁ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkoxi-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos acil-oxi-, egyenes vagy elágazó láncú (1-6 szénatomos alkil)-szulfonil-oxi-csoport, aril-szulfonil-oxi- vagy aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport, ahol az alkoxics csoport egyenes vagy elágazó láncú;

R₂ jelentése hidrogénatom vagy egyenes elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R₃ és R₄ lehet azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogén- vagy halogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil- vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkoxics csoport;

Ak jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilénlánc;

R₅, R₆ és R₇ lehet azonos vagy különböző, és jelentésük egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy

R_5 , R_6 és R_7 együtt a nitrogénatommal, amely hordozza őket, telített vagy telítetlen, nitrogéntartalmú heterociklust képeznek;

X jelentése halogénatom –

és optikai izomerjei, ahol ezek léteznek, kivéve azokat a vegyületeket, ahol egyidejűleg $\equiv$ kettős kötést jelent, R_1 hidroxilcsoportot, R_2 , R_5 és R_6 metilcsoportot, R_3 és R_4 hidrogénatomot és Ak $-(CH_2)_3-$ csoportot jelent.

A telített vagy telítetlen, nitrogéntartalmú heterociklus jelentése telített vagy telítetlen, aromás vagy nem aromás, monociklusos, 5-7 gyűrűtagú, 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmazó csoport, ahol az egyik heteroatom nitrogénatom, és a többi heteroatom vagy atomok, amelyek adott esetben vannak jelen, lehetnek oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatom, és a nitrogéntartalmú heterociklus adott esetben szubsztituálva lehet egy vagy több azonos vagy különböző egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal. Az előnyös nitrogéntartalmú heterociklusok pl. a piridil- és piperidilcsoport, amelyek egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal N-szubsztituáltak.

Az előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, ahol R_2 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport.

Az előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, ahol X jelentése jódatom.

Egy előnyös változat szerint az előnyös találmány szerinti vegyületekben R_6 és R_7 azonos vagy különböző, és jelentésük egyenes vagy elágazó láncú 2-6 szénatomos alkilcsoport.

A találmány szerinti előnyös vegyületek között meg kell említeni a {3-[(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-propil}-dietil-metil-ammónium-jodidot.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek előállítására is oly módon, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, ahol R_3 és R_4 jelentése az (I) általános képletnél megadott, bázis jelenlétében reagáltatunk (III) általános képletű vegyület előállítására, ahol R_3 és R_4 jelentése a fenti, amelyet kívánt esetben (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R'_2 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, és Y_1 jelentése kilépőcsoport, amely a szerves kémiában szokásos, és így (V) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R'_2 , R_3 és R_4 jelentése a fenti, és a (III) vagy (V) általános képletű vegyületet kívánt esetben

- (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol R'_1 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos acil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-, aril-szulfonil- vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol az alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú, és Y_2 jelentése a szerves kémiában szokásos kilépőcsoport, és így (VII) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol R'_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése a fenti, vagy

- egy megfelelő redukálószerrel reagáltatjuk (VIII) általános képletű vegyület előállítására, ahol R_2 , R_3 és R_4 jelentése a fenti, amelyet adott esetben átalakítunk:

-- eliminálással (IX) általános képletű vegyületté, szokásos szerves kémiai körülmények között, ahol R_2 , R_3 és R_4 jelentése

a fenti, és amelyet kívánt esetben (X) általános képletű vegyületté redukálunk, ahol R_2 , R_3 és R_4 jelentése a fenti,

-- vagy egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (XI) általános képletű vegyület előállítására, ahol R'_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése a fenti;

és a (III), (V), (VII), (VIII), (IX), (X) és (XI) általános képletű vegyületek összeségükben (XII) általános képletű vegyületeket alkotnak, ahol --- , R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése az (I) általános képletnél megadott, és amelyeket (XIII) általános képletű vegyületté alakítunk, ahol R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése a fenti, A_k jelentése az (I) általános képletnél megadott és Z jelentése az (I) általános képletnél megadott X vagy $NR'_5R'_6$, ahol R'_5 és R'_6 lehet azonos vagy különböző, és jelentésük egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy együtt telített vagy telítetlen, nem aromás, nitrogéntartalmú heterociklust képeznek;

melyet

- ha Z jelentése $NR'_5R'_6$, amelynek jelentése a fenti, akkor (XIV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R'_7 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, és X jelentése az (I) általános képletnél megadott, az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját képező (Ia) képletű vegyületek előállítására, ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A_k , R'_5 , R'_6 , R'_7 és X jelentése a fenti, vagy
- ha Z jelentése X , akkor (XV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R''_5 , R''_6 és R''_7 együtt a nitrogénatommal aromás, nitrogéntartalmú heterociklust képez,

az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját képező (Ib) képletű vegyület előállítására, ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A_k , R''_5 , R''_6 , R''_7 és X jelentése a fenti; és az (Ia) és (Ib) képletű vegyületeket, amelyek az (I) általános képletű vegyületeket teszik ki, szükség esetén a szokásos módszerrel tisztítjuk, szükség esetén a szokásos szétválasztási módszerrel optikailag aktív izomerekké szétválasztjuk.

A (II) általános képletű vegyületet (XVI) általános képletű vegyületből állítjuk elő, ahol R_3 és R_4 jelentése az (I) általános képletnél megadott, a J. Med. Chem. 1999, 42, 5235-40 irodalmi eljárás szerint.

A biológiai vizsgálatok során a találmány szerinti vegyületek megnövelt tropizmust mutatnak porcszövetek irányában. Ezek a molekulák olyan tulajdonságokkal is rendelkeznek a porc vonatkozásában, amelyek különösen alkalmassá teszik ezeket a vegyületeket olyan patológiák kezelésére, mint amilyen az artrózis és az artritisz.

A találmány kiterjed gyógyászati készítményekre is, amelyek hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak egy vagy több inert, nem toxikus, gyógyászati-lag elfogadható hordozóval együtt. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények közül meg kell említeni különösen azokat, amelyek orális, parenterális (intravénás vagy szubkután) vagy nazális adagolásra alkalmasak, tabletták vagy drazsék, nyelv alatti tabletták, zselatinkapszulák, cukorkák, kúpok, krémek, kenőcsök, bőrgélek, injektálható készítmények, iható szuszpenziók stb.

A hasznos dózist a rendellenesség természetével és súlyosságával, valamint az adagolás módjával és a beteg korával és testsúlyával összhangban lehet kialakítani. A dózis 0,5 mg-tól 2 g-ig terjed, 24 óránként egy vagy több adagolásra.

Az alábbi példák a találmány további részleteit nem korlátozó jelleggel illusztrálják.

A használt kiindulási anyagok ismert termékek vagy ismert módon állíthatók elő.

A példákban leírt vegyületek szerkezetét a szokásos spektroszkópiásan határozzuk meg, pl. infravörös, NMR vagy tömegspektrometriával.

1. példa

{3-[(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-propil}-dietil-metil-ammónium-jodid

A lépés: *N-[3-(Diethyl-amino)-propyl]-4-hydroxy-2-methyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamid*

10 ml metil-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxilát (az előállítását a J. Med. Chem. 1999, 42, 5235-40 irodalmi helyen írták le) és 11 mmól 3-(diethyl-amino)-propil-amin xilolos szuszpenzióját visszafolyató hűtő alatt inert atmoszférában 18 órát forraljuk. Lehűtjük, bepároljuk, majd a kapott maradékot szilícium-dioxidon kromatográfiásan tisztítjuk. Eluáló szerként etanol és diklór-metán 0-50 %, majd diklór-metán, etanol és ammónia 5:48:2 arányú gradiensét használjuk, majd átkristályosítva a kívánt terméket bézs színű szilárd anyag formájában kapjuk, amely 107-110 °C-on olvad.

B lépés: *{3-[(4-Hydroxy-2-methyl-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-propyl}-diethyl-methyl-ammonium-jodid*

2,5 ml metil-jodidot hozzáadunk az előző A lépés szerinti 10 mmól vegyület acetonos szuszpenziójához, majd a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt inert atmoszférában 6 óra hosszat melegítjük. Szobahőmérsékletre visszatérve, az elegyet lepárolva a kapott maradékot leszűrjük, mossuk, szárítjuk, majd átkristályosítva a kívánt terméket bézs színű szilárd anyag formájában kapjuk, op. 169-171 °C.

2. példa

{3-[(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-propil}-trietyl-ammónium-jodid

A kívánt terméket az 1. példa B lépése szerinti eljárással állítjuk elő, az 1. példa A lépése szerinti vegyületből és etil-jodidból kiindulva, op. 204-206 °C.

3. példa

{4-[(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-butil}-trimetil-ammónium-jodid

A lépés: 4-(Dimetil-amino)-butironitril

10 mmól 4-bróm-butrionitril acetonitriles oldatát 50 °C-on hozzáadjuk 10 mmól dimetil-amin-hidroklorid, 15 mmól kálium-karbonát és 1 mmól kálium-jodid ugyanolyan oldószerrel kezelt szuszpenziójához. Az elegyet ezután 16 órát tartjuk ezen a hőmérsékleten, Lepárlás után a kapott maradékot 1N sósavban felvesszük. A vizes fázist éterrel mossuk, 1N nátrium-hidroxid oldattal semlegesítjük és éterrel többször újra extraháljuk. A különböző szerves fázisokat egyesítjük, szárítjuk, leszűrjük és bepárolva a kívánt terméket sötétszínű olaj formájában kapjuk.

B lépés: 4-(Dimetil-amino)-butil-amin

17,8 mmól A lépés szerinti vegyület éteres oldatát 0 °C-on inert atmoszférában hozzáadjuk 26,7 mmól lítium-alumínium-hidrid éteres szuszpenziójához. Az elegyet ezután hagyjuk visszatérni szobahőmérsékletre, majd 1 órát ezen a hőmérsékleten keverjük. Mihaïlovic módszerével hidrolizáljuk (1 g víz, 1 g 15 %-os nátrium-hidroxid és 3 g víz elegyét használjuk), a reakcióelegyet celiten keresztül leszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepárolva a kívánt terméket világos olaj formájában izoláljuk.

C lépés: *N-[4-(Dimetil-amino)-butil]-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxamid*

A kívánt vegyületet az 1. példa A lépése szerinti eljárással állítjuk elő metil-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxilátból, amelynek előállítását megtalálhatjuk a J. Med. Chem. 1999, 42, 5235-40 irodalmi helyen, és a B lépés szerinti vegyületből.

MS (elektrospray) m/z: 354,13 [M + H⁺]

D lépés: *{4-[(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-butil}-trimetil-ammónium-jodid*

A kívánt terméket az 1. példa B lépése szerinti eljárással állítjuk elő az előző C lépés szerinti vegyületből és metil-jodidból, op. 240-242 °C.

4. példa

{3-[(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-propil}-piridinium-jodid

A lépés: *N-[3-Hidroxi-propil]-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxamid*

A kívánt vegyületet az 1. példa A lépés szerinti eljárással állítjuk elő a J. Med. Chem. 1999, 42, 5235-40 irodalmi helyen leírt eljárással kapott metil-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxilátból és 3-amino-1-propanolból.

B lépés: *N-[3-Jód-propil]-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxamid*

15 mmól trifenil-foszfint és 15 mmól imidazolt feloldunk éter és acetonitril 75:25 arányú elegyében, és ehhez az elegyhez részletekben 0 °C-on 15 mmól jódot, majd 10 mmól előző lépés szerinti vegyület éteres oldatát adjuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 2 órát keverjük és ezt követően hidrolizáljuk, etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat mossuk, szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A kapott maradékot szilícium-dioxidon kromatográfiásan tisztítjuk. Eluáló szerként diklór-metánt használva a kívánt terméket kapjuk.

C lépés: *{3-[(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-propil}-piridinium-jodid*

A kívánt terméket az előző lépés szerinti vegyületből kapjuk az 1. példa B lépése szerinti eljárással, és metil-jodid helyett piridint használunk.

5. példa

{3-[(4-Metoxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-propil}-trimetil-ammónium-jodid

A lépés: *Metil-4-metoxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxilát*

10 mmól metil-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxilát, amelynek előállítása megtalálható a J. Med. Chem. 1999, 42, 5235-40 irodalmi helyen, 20 mmól kálium-

karbonát és 15 mmól dimetil-szulfát acetonos szuszpenzióját szobahőmérsékleten inert atmoszférában 24 órát keverjük. Szűrés után a reakcióelegyet 1 ml koncentrált ammónium-hidroxiddal kezeljük, majd bepároljuk. A maradékot etil-acetátban felvesszük és vízzel mossuk. A szerves fázist szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A kapott olajos maradékot ezt követően szilícium-dioxidon kromatográfiásan tisztítjuk. Eluáló szerként diklór-metánt használva a kívánt terméket világos színű olaj formájában kapjuk, amely kristályosodik, op. 79-80 °C.

B lépés: *N-[3-(Dimetil-amino)-propil]-4-metoxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxamid*

A kívánt terméket az 1. példa A lépése szerinti eljárással állítjuk elő az előző A lépés szerinti vegyületből és 3-(dimetil-amino)-propil-aminból.

MS (elektrospray) m/z: 354,15 [M + H⁺]

C lépés: *{3-[(4-Metoxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-propil}-trimetil-ammónium-jodid*

A kívánt terméket az 1. példa B lépés szerinti eljárással állítjuk elő az előző B lépés szerinti vegyületből és metil-jodidból.

MS (elektrospray) m/z: 368,15 [M⁺]

6. példa

{3-[(4-Acetoxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-propil}-trimetil-ammónium-jodid

A lépés: *Metil-4-acetoxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxilát*

11,5 mmól piridint hozzáadunk 10 mmól metil-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxiláthoz, amelyet a J. Med. Chem. 1999, 42, 5235-40 irodalmi helyen leírt eljárással

állítunk elő, és amelyet éterben feloldunk, majd 0 °C-on hozzáadunk 11,5 mmól acetil-kloridot. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 5 óra hosszat keverjük, és ezt követően hidrolizáljuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat mossuk, szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A kapott maradékot szilícium-dioxidon kromatográfiásan tisztítjuk, eluáló szerként diklór-metánt használva a kívánt terméket kapjuk.

B lépés: {3-[(4-Acetoxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-propil}-trimetil-ammónium-jodid

A kívánt terméket az 5. példa B és C lépése szerinti eljárással kapjuk, az előző lépés szerinti vegyületből kiindulva.

7. példa

{3-[(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-propil}-trimetil-ammónium-jodid

A lépés: Metil-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxilát

10 mmól nátrium-bórhidridet hozzáadunk a J. Med. Chem. 1999, 42, 5235-40 irodalmi helyen leírt módszerrel előállított 10 mmól metil-4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxiláthoz metanolban oldva, majd a reakcióelegyet 2 órát keverjük. Az oldószert lepárolva a maradékot hidrolizáljuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott maradékot szilícium-dioxidon kromatográfiásan tisztítjuk, eluáló szerként diklór-metánt használva a kívánt terméket kapjuk.

B lépés: {3-[(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-propil}-trimetil-ammónium-jodid

A kívánt terméket az 5. példa B és C lépése szerinti eljárással kapjuk az előző lépés szerinti vegyületből kiindulva.

8. példa

{3-[(4-Acetoxi-2-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-propil}-trimetil-ammónium-jodid

A lépés: Metil-4-acetoxi-2-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxilát

A kívánt terméket a 6. példa A lépés szerinti eljárással állítjuk elő a 7. példa A lépése szerinti vegyületből.

B lépés: {3-[(4-Acetoxi-2-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-propil}-trimetil-ammónium-jodid

A kívánt terméket az 5. példa B és C lépése szerinti eljárással állítjuk elő az előző lépés szerinti vegyületből.

9. példa

{3-[(2-Metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-propil}-trimetil-ammónium-jodid

A lépés: Metil-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxilát

10 mmól 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ént hozzáadunk 10 mmól, 8. példa A lépése szerinti vegyület tetrahidrofurános oldatához, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 óra hosszat keverjük. Hidrolízis és etil-acetátos extrahálás után az egyesített szerves fázisokat mossuk, szárítjuk, leszűrjük, majd bepároljuk. A kapott maradékot kromatográfiásan szilícium-dioxid felett tisztítjuk. Eluáló szerként diklór-metánt használva a kívánt terméket kapjuk.

B lépés: {3-[(2-Metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-
-karbonil-amino]-propil}-trimetil-ammónium-jodid

A kívánt terméket az 5. példa B és C lépése szerinti eljárással állítjuk elő, az előző lépés szerinti vegyületből kiindulva.

10. példa

{3-[(2-Metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-
-karbonil-amino]-propil}-trimetil-ammónium-jodid

A lépés: Metil-2-metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxilát

10 mmól, 9. példa A lépése szerinti vegyület metanolos oldatát egész éjjel hidrogén alá helyezzük 10 %-os palládiumcsontszén jelenlétében. A katalizátort szűréssel eltávolítjuk, majd az oldószert lepárolva a kívánt terméket kapjuk.

B lépés: {3-[(2-Metil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-propil}-trimetil-ammónium-jodid

A kívánt terméket az 5. példa B és C lépése szerinti eljárással állítjuk elő, az előző lépés szerinti vegyületből kiindulva.

11. példa

{3-[(4-(para-Toluolszulfonil-oxi)-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-propil}-trimetil-ammónium-jodid

A lépés: Metil-2-metil-4-(para-toluolszulfonil-oxi)-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxilát

A kívánt terméket a 6. példa A lépése szerinti eljárással állítjuk elő, és az acetyl-kloridot para-toluolszulfonil-kloriddal helyettesítjük.

B lépés: {3-[(4-(*para*-Toluolszulfonil-oxi)-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-propil}-trimetil-ammónium-jodid

A kívánt terméket az 5. példa B és C lépése szerinti eljárással állítjuk elő, az előző A lépés szerinti vegyületből kiindulva.

12. példa

{3-[(4-(Metánszulfonil-oxi)-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-propil}-trimetil-ammónium-jodid

A lépés: Metil-2-metil-4-(metánszulfonil-oxi)-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxilát

A kívánt terméket a 6. példa A lépése szerinti eljárással állítjuk elő, acetyl-klorid helyett metánszulfonil-kloridot használva.

B lépés: {3-[(4-(Metánszulfonil-oxi)-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-propil}-trimetil-ammónium-jodid

A kívánt terméket az 5. példa B és C lépése szerinti eljárással állítjuk elő, az előző A lépés szerinti vegyületből kiindulva.

13. példa

{3-[(4-Benzil-oxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-propil}-trimetil-ammónium-jodid

A lépés: Metil-4-benzil-oxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxilát

A kívánt terméket a 6. példa A lépése szerinti eljárással kapjuk, acetyl-klorid helyett benzil-kloridot használva.

B lépés: {3-[(4-Benzil-oxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-propil}-trimetil-ammónium-jodid

A kívánt terméket az 5. példa B és C lépése szerinti eljárással állítjuk elő, az előző A lépés szerinti vegyületből kiindulva.

14. példa

{3-[(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-
-karbonil-amino]-propil}-dietil-metil-ammónium-bromid

A kívánt vegyületet az 1. példa B lépése szerinti eljárással állítjuk elő, és az 1. példa A lépése szerinti vegyületből és bróm-metánból indulunk ki.

15. példa

{3-[(4-Hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-
-karbonil-amino]-propil}-dietil-metil-ammónium-klorid

A kívánt terméket az 1. példa B lépése szerinti eljárással állítjuk elő az 1. példa A lépése szerinti vegyületből és klór-metánból.

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai vizsgálata

16. példa

Farmakokinetikai vizsgálat: szöveteloszlási tanulmány

Ezt a tanulmányt ^{14}C -vel jelzett molekulákkal hajtjuk végre. A szöveteloszlási vizsgálatot úgy hajtjuk végre, hogy a teljes test keresztmetszeten keresztül mutatott radioaktivitást az alábbi módszerrel közvetlenül mérjük: Sprague-Dawley törzshöz tartozó hím patkánynak intravénásan vagy orálisan adagoljuk a jelzett molekula egy dózisát. Ezután 5 perctől 24 óráig terjedő periódus után az állatokat éter inhalálással leöljük és folyékony nitrogénben fagyasztjuk.

A metszeteket kriomikrotóma alkalmazásával készítjük, és kiszáritás után a radioaktivitás eloszlását kép analízátorral mérjük.

A találmány szerinti vegyületekkel kapott eredmények azt mutatják, hogy a vegyületek a porcszövetekben megnövelt tropizmust mutatnak.

17. példa

IL-1-gyel kezelt ízületi kondrocitákban az aggregán expresszáldása

Az aggregán expresszáldását Northern blot módszerrel analizáljuk. A DMEM + 10 % FCS-ben tenyésztett borjú ízületi kondrociták (CAC) tenyészetének össz RNS-ét, melyet a tesztvegyületek különböző koncentrációival kezelünk 10 ng/ml IL-1 jelenlétében, extraháljuk, és az össz RNS-ből 10 µg-ot elektroforézissel frakcionálunk 1 %-os agaróz gélen, MOPS-formaldehid puffer jelenlétében, majd áthelyezzük egy nylon membránra, és specifikus aggregán cDNS mintával hibridizáljuk.

Például az 1. példa szerinti vegyület 10^{-6} és 10^{-8} mól koncentrációban az aggregán expresszáldást 150, illetve 200 %-kal stimulálja, a 10 ng/ml IL-1-gyel kezelt tenyészetekkel összevetve.

Összevetésképpen, a J. Med. Chem. 1999, 42, 5235-5240 irodalomban leírt „propoxikám N⁺” 10^{-6} és 10^{-8} mól koncentráció mellett az aggregán expresszáldást csak 28, illetve 30 %-kal növeli ugyanilyen körülmények között.

Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a találmány szerinti igen értékes porcvédő tulajdonságokkal rendelkeznek.

18. példa

Gyógyszerkészítmény

1000 tabletta készítéséhez, melyek mindegyike 10 mg hatóanyagot tartalmaz, a következő összetételt használjuk.

1. példa szerinti vegyület	10 g
hidroxi-propil-cellulóz	2 g
búzakeményítő	10 g
laktóz	100 g
magnézium-sztearát	3 g
talkum	3 g

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- (I) általános képletű vegyület, ahol
 $\equiv$ jelentése egyszerű vagy kettős kötés;
 R_1 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkoxi-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos acil-oxi-, egyenes vagy elágazó láncú (1-6 szénatomos alkil)-szulfonil-oxi-csoport, aril-szulfonil-oxi- vagy aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport, ahol az alkoxics csoport egyenes vagy elágazó láncú;
 R_2 jelentése hidrogénatom vagy egyenes elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport;
 R_3 és R_4 lehet azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogén- vagy halogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil- vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkoxics csoport;

Ak jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilénlánc;

R₅, R₆ és R₇ lehet azonos vagy különböző, és jelentésük egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy R₅, R₆ és R₇ együtt a nitrogénatommal, amely hordozza őket, telített vagy telítetlen, nitrogéntartalmú heterociklust képeznek;

X jelentése halogénatom –

és optikai izomerjei, ahol ezek léteznek,

kivéve azokat a vegyületeket, ahol egyidejűleg $\equiv$ kettős kötést jelent, R₁ hidroxilcsoportot, R₂, R₅ és R₆ metilcsoportot, R₃ és R₄ hidrogénatomot és Ak $-(CH_2)_3-$ csoportot jelent;

a telített vagy telítetlen, nitrogéntartalmú heterociklus jelentése telített vagy telítetlen, aromás vagy nem aromás, monociklusos, 5-7 gyűrűtagú, 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmazó csoport, ahol az egyik heteroatom nitrogénatom, és a többi heteroatom vagy atomok, amelyek adott esetben vannak jelen, lehetnek oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatom, és a nitrogéntartalmú heterociklus adott esetben szubsztituálva lehet egy vagy több azonos vagy különböző egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal; az előnyös nitrogéntartalmú heterociklusok pl. a piridil- és piperidilcsoport, amelyek egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal N-szubsztituáltak.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol R₂ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol R_5 , R_6 és R_7 jelentése azonos vagy különböző, és jelentésük egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport.

4. A 3. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol R_6 és R_7 azonos vagy különböző és jelentésük egyenes vagy elágazó láncú 2-6 szénatomos alkilcsoport.

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol R_5 , R_6 és R_7 együtt az őket hordozó nitrogén-atommal telített vagy telítetlen, nitrogéntartalmú heterociklust képeznek.

6. Az 5. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol R_5 , R_6 és R_7 az őket hordozó nitrogénatommal együtt piridilcsoportot képeznek.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol X jelentése jódatom.

8. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amely {3-[(4-hidroxi-2-metil-1,1-dioxo-2H-1,2-benzotiazin-3-il)-karbonil-amino]-propil}-dietil-metil-ammónium-jodid.

9. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, ahol R_3 és R_4 jelentése az (I) általános képletnél megadott, bázis jelenlétében reagáltatunk (III) általános képletű vegyület előállítására, ahol R_3 és R_4 jelentése a fenti, amely vegyületet kívánt esetben (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R'_2 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, és Y_1 jelentése a

szerves kémiában szokásos kilépőcsoport, (V) általános képletű vegyület előállítására, ahol R'_2 , R_3 és R_4 jelentése a fenti;

és a (III) vagy (V) általános képletű vegyületeket kívánt esetben

- (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol R'_1 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos acilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-csoport, aril-szulfonil- vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport, ahol az alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú lehet, és Y_2 jelentése a szerves kémiában szokásos kilépőcsoport, (VII) általános képletű vegyület előállítására, ahol R'_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése a fenti;

- vagy megfelelő redukálószerrel reagáltatva (VIII) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_2 , R_3 és R_4 jelentése a fenti, amelyet adott esetben átalakítunk

-- eliminálással (IX) általános képletű vegyületté, szokásos szerves kémiai körülmények között, ahol R_2 , R_3 és R_4 jelentése a fenti, és amelyet kívánt esetben (X) általános képletű vegyületté redukálunk, ahol R_2 , R_3 és R_4 jelentése a fenti,

-- vagy egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (XI) általános képletű vegyület előállítására, ahol R'_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése a fenti;

és a (III), (V), (VII), (VIII), (IX), (X) és (XI) általános képletű vegyületek összeségükben (XII) általános képletű vegyületeket alkotnak, ahol --- , R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése az (I) általános képletnél megadott, és amelyeket (XIII) általános képletű vegyületté alakítunk, ahol R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése a fenti, Ak

jelentése az (I) általános képletnél megadott és Z jelentése az (I) általános képletnél megadott X vagy $NR'_5R'_6$, ahol R'_5 és R'_6 lehet azonos vagy különböző, és jelentésük egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy együtt telített vagy telítetlen, nem aromás, nitrogéntartalmú heterociklust képeznek;

melyet

- ha Z jelentése $NR'_5R'_6$, amelynek jelentése a fenti, akkor (XIV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R'_7 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, és X jelentése az (I) általános képletnél megadott, az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját képező (Ia) képletű vegyületek előállítására, ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Ak, R'_5 , R'_6 , R'_7 és X jelentése a fenti, vagy
- ha Z jelentése X, akkor (XV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R''_5 , R''_6 és R''_7 együtt a nitrogénatommal aromás, nitrogéntartalmú heterociklust képez, az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját képező (Ib) képletű vegyület előállítására, ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Ak, R''_5 , R''_6 , R''_7 és X jelentése a fenti;

és az (Ia) és (Ib) képletű vegyületeket, amelyek az (I) általános képletű vegyületeket teszik ki, szükség esetén a szokásos módszerrel tisztítjuk, szükség esetén a szokásos szétválasztási módszerrel optikailag aktív izomerekké szétválasztjuk.

10. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmazza egy

vagy több inert, nem toxikus, gyógyászatilag elfogadható hordozóval kombinálva.

11. A 10. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény artrózis vagy artritisz kezelésére szolgáló gyógyszerként történő alkalmazásra.

A meghatalmazott:

2 lpr asjersol

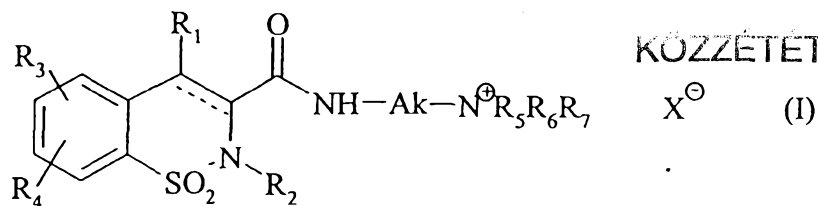
2006 FEBR 20

DANUBIA

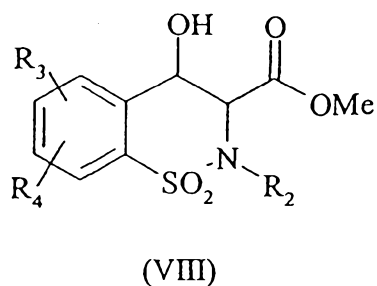
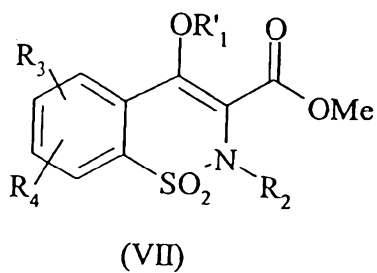
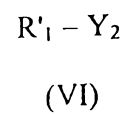
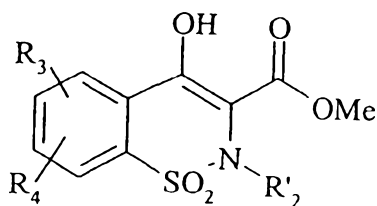
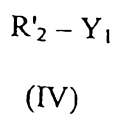
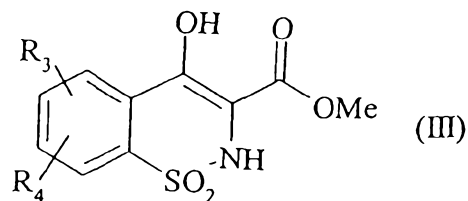
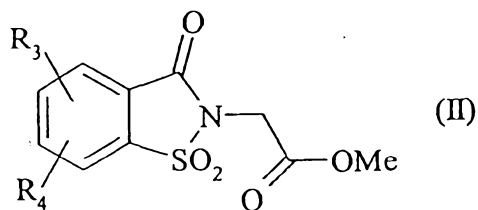
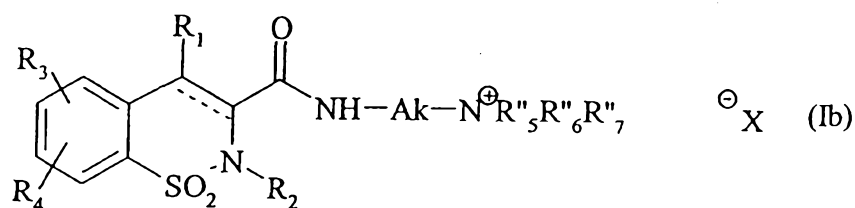
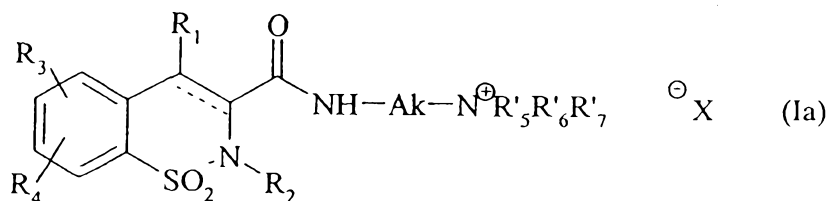
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

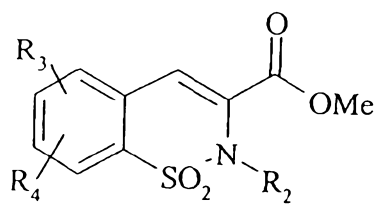
Kerény Judit
szabadalmi ügyvivő

KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY

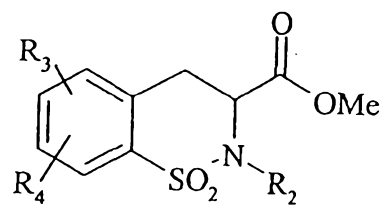


A2

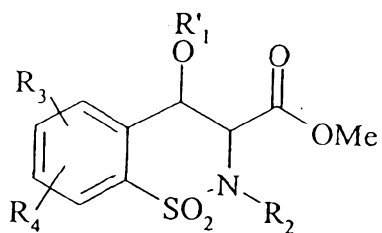




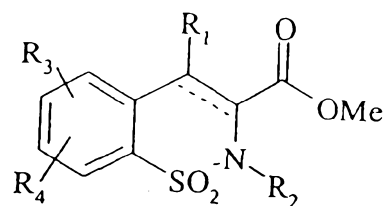
(IX)



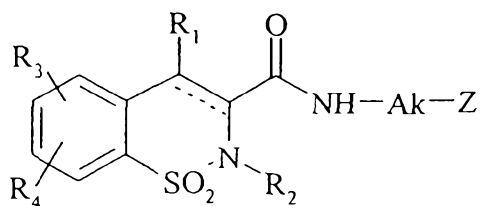
(X) KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(XI)



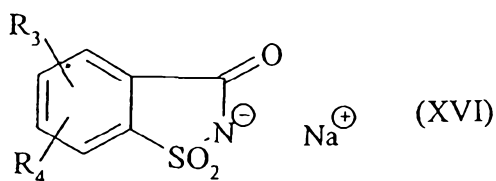
(XII)



(XIII)

R₇-X (XIV)

NR₅R₆R₇ (XV)



(XVI)