

1846/97

77091

01007

A

**2-(2,3,5,6-TETRAFLUOR-4-PIRIDIL)-1,2,5-TIADIAZOLIDIN-3-  
-ON-1,1-DIOXID-SZÁRMAZÉKOK, EZEKET TARTALMAZÓ KÉ-  
SZÍTMÉNYEK ÉS ALKALMAZÁSUK** DEGENERATÍV BETEGSÉGEK  
KEZELÉSÉRE ALKALMAS GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA  
KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát (I) általános képletű helyettesített 2-(2,3,5,6-tetrafluor-4-piridil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-on-1,1-dioxid-származékok, a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és a vegyületeknek degeneratív megbetegedések kezelésére szolgáló gyógyászati készítmények előállítására való alkalmazása képezi. A képletben

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil- vagy fenil- (rövidszénláncú alkil)-csoport;

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil- vagy fenil- (rövidszénláncú alkil)- csoport; és

R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkil csoport.

Buzsácsi

Jellemező képlet: (I)

1826/97

01637

A

Képviseelő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**2-(2,3,5,6-TETRAFLUOR-4-PIRIDIL)-1,2,5-TIADIAZOLIDIN-3-  
-ON-1,1-DIOXID-SZÁRMAZÉKOK, EZEKET TARTALMAZÓ KÉ-  
SZÍTMÉNYEK ÉS ALKALMAZÁSUK** DEGENERATÍV BETEGSÉGEK  
KEZELÉSÉRE ALKALMAS GYÓGYSZERLEŠZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Bejelentő:

Sanofi Pharmaceuticals, Inc.,

New York, NY, Amerikai Egyesült Államok

Feltaláló:

DESAI Ranjit C., Kendall Park, NJ, Amerikai Egyesült Államok

Aktaszám: 85795-8371-SZŐ-fa

A találmány tárgyát 2-(2,3,5,6-tetrafluor-4-piridil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-on-1,1-dioxid-származékok, a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, és a vegyületeknek degeneratív megbetegedések kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására való alkalmazása képezi.

A proteolitikus enzimeknek nem-toxikus reagensekkel való gátlását a degeneratív megbetegedések kezelésénél, így emphysema, rheumatid arthritis és hasnyálmirigygyulladás kezelésénél alkalmazzák, ezeknél a proteolízis lényeges elemet képez.

Proteáz-inhibitorokat széles körben alkalmaznak az orvosbiológiai kutatásban. A proteolitikus enzimek legszélesebb körben alkalmazott csoportját a szerin-proteázok képezik. A szerin-proteázok részben kimotripszinszerűek, részben elasztázszerűek, szubsztrát specificitásuktól függően.

A kimotripszin és a kimotripszinszerű enzimek általában a proteinekben a peptidkötést azon az oldalon hasítják, ahol a karboxil-oldalon az aminosav maradék általában Trp, Tyr, Phe, Met, Leu vagy más aromás oldalláncot vagy hosszú szénláncú oldalláncot tartalmazó csoport.

Az elasztáz és elasztázszerű enzimek a peptidkötést általában olyan esetben hasítják, amikor a karboxil-oldalon lévő aminosavmaradék általában Ala, Val, Ser, Leu vagy más hasonló kisebb aminosav.

Mind a kimotripszinszerű, mind az elasztázszerű enzimek megtalálhatók magasabb rendű szervezetek leukocitáiban, fehérvérsejtjeiben és pankréatnedvében, és ezeket különböző

baktériumok, élesztők és paraziták választják ki.

Cha a *Biochem. Pharmacol.*, 1975, 24, 2177-2185 irodalmi helyen kinetikai tanulmányokat mutat be az inhibitoroknak makromolekulákhoz, így enzimekhez való kötése, különböző paraméterek, így a gátlási állandó, a reakciósebesség, a kötött és nemkötött enzimkoncentrációk meghatározása vonatkozásában.

Groutas és munkatársai a *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1994, 198(1), 341-349 irodalmi helyen a (XIII) általános képletű vegyületeket írják le, ahol  $R_1$  jelentése H, metil-, benzilcsoport,  $CH_2COO$ -terc-Bu- vagy  $CH_2COOBzl$ -csoport, és ezek a vegyületek *in vitro* gátló hatást mutatnak humán leukocita elasztázzal szemben.

Muller és DuBois, a *J. Org. Chem.* 1989, 54, 4471-4473 irodalmi helyen a (XIV) általános képletű vegyületeket írja le, ahol R jelentése H,  $CH_3$ , benzil- vagy  $(CH_2)_2SCH_3$  képletű csoport. A vegyületeket az édes íz aktivitás szempontjából vizsgálták, és azt tapasztalták, hogy nincs édesség potenciájuk, illetve édesség potenciájuk kisebb a szacharóz ilyen hatása tízszeresénél.

Lee és munkatársai a *J. Org. Chem.* 1989, 54, 3077-3083 irodalmi helyen a (XV) általános képletű vegyületeket írják le, ahol R jelentése fenetil-, fenil- vagy 1-naftil-csoport. A vegyületek hasznosságáról nem történik említés.

Lee és Kohn a *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1990, 79(8), 716-718 irodalmi helyen a (XVI) általános képletű vegyületeket írja le, ahol  $R^4$  jelentése fenetil-, fenil- vagy 1-

-naftil-csoport, és  $R^4$  jelentése hidrogénatom vagy  $R^4$  és  $R^4$  mindegyike fenilcsoportot jelent. A vegyületeket görcsoldó hatás szempontjából vizsgálták, és négy vegyület közül háromnak nem volt görcsoldó hatásossága.

Hanewacker és munkatársai az Arch. Pharm. 1993, 326, 497-498 irodalmi helyen a (XVII) általános képletű vegyületek szintézisét írják le, ahol R jelentése  $CH_2CH(CH_3)_2$  képletű csoport, ciklopropil-metil-csoport,  $CH_2Ph$ ,  $(CH_2)_2Ph$ , képletű csoport, 2-furanil-metil-, 1-naftil-metil- vagy 3-indolil-etil-csoport.

Unterhalt és Hanewacker az Arch. Pharm. 1988, 321, 375-376 irodalmi helyen a (XVIII) általános képletű vegyületeket írják le, ahol R jelentése hidrogénatom, metil-, izopropilcsoport,  $CH_2CH(CH_3)_2$  képletű csoport vagy benzilcsoport, és a vegyületek semmilyen hatással nem rendelkeznek.

Unterhalt és Hanewacker az Arch. Pharm. 1988, 321, 749-751 irodalmi helyen a (XIX) általános képletű vegyületek szintézisét ismertetik, ahol  $R = CH_3$ ,  $R^1 = H$  és  $R^2 = 3$ -indolil-metil-csoport;  $R = CH_3$ ,  $R^1 = H$  és  $R^2 =$  fenil-csoport;  $R = C_2H_5$ ,  $R^1 = H$  és  $R^2 =$  fenilcsoport;  $R =$  izopropilcsoport,  $R^1 = H$  és  $R^2 =$  fenilcsoport;  $R =$  metil,  $R^1 = CH_3O(O)CCH_2$  és  $R^2 = H$ ;  $R = CH_3$ ,  $R^1 = HO(O)CCH_2$  és  $R^2 = H$ ;  $R = CH_3$ ,  $R^1 = C_2H_5$  és  $R^2 =$  fenilcsoport;  $R = R^1 = R^2 = CH_3$ ; és  $R = C_2H_5$ ,  $R^1 = R^2 = CH_3$ .

Aouf és munkatársai a Tetrahedron Letters 1991, 32(45), 6545-6546 irodalmi helyen a 4-(fenil-metil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-on-1,1-dioxid szintézisét írják le.

Dewynter és munkatársai a Tetrahedron 1993, 49(1), 65-76 irodalmi helyen a (XX) általános képletű vegyületek szintézisét ismertetik, ahol R jelentése  $\text{CH}_2\text{Ph}$  vagy  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)$  képletű csoport.

Dunlap és munkatársai az 1993. augusztus 17-én kibocsátott 5 236 917 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban 2-helyettesített szacharin-származékokat, így a 4-(1-metil-etil)-2-[(3-oxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-metil]-1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-S,S,1,1-tetraoxidot, a 2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tio-metil)-szacharint és különböző helyettesített 2-(halogén-metil)-szacharin-származékokat írnak le, amelyeket degeneratív megbetegedések kezelésénél való alkalmasság szempontjából vizsgáltak.

Strasser és munkatársai az 1993. június 17-én közrebocsátott 4 141 218 számú Német Szövetségi Köztársaság-beli szabadalmi bejelentésben különböző tiadiazolidin-3-on-1,1-dioxid-származékoknak különböző 1,1-dioxo-[1,2,6]-tiadiazin-karboxamidok szintéziséneként intermedierként való alkalmazását írják le, a végtermékek potenciális fájdalomcsillapító, lázcillapító és gyulladásgátló hatásúak.

A találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik, és ahol lehetséges, enantiomerjeik és racém elegyeik képezik. A képletben

$R^1$  jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil- vagy fenil- (rövidszénláncú alkil)-csoport;

$R^2$  jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil- vagy fenil- (rövidszénláncú alkil)-csoport; és

$R^3$  jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek gátolják a szerin proteázok, különösen a humán leukocita elasztáz aktivitását, és így alkalmasak a degeneratív megbetegedések, így az emphysema, a rheumatoid arthritis, a hasnyálmirigygyulladás, a cisztikus fibrózis, a krónikus bronchitis, a felnőtt légzőrendszeri distressz-szindróma, a gyulladáisos bélmegbetegedés, a pszoriázis, a pemphigus bullóza, a peridontális megbetegedés és az alfa-1-antitripszin-hiány kezelésére.

Előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, ahol

$R^1$  jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;

$R^2$  jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;

és

$R^3$  jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport.

Különösen előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, ahol

$R^1$  jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;

$R^2$  jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport;

és

$R^3$  jelentése rövidszénláncú alkilcsoport.

A találmány tárgyát képezik degeneratív megbetegedések kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények is, amelyek gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagot, segédanyagot, hígítószeret tartalmaznak az (I) általános képletű vegyület proteolitikus enzim gátló hatás szempontjából hatásos mennyiségével együtt.

Találmányunk tárgyát képezik degeneratív megbetegedések kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények is, ame-

lyek gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagot, segédanyagot, hígítószert tartalmaznak az (I) általános képletű vegyület proteolitikus enzim gátló hatás szempontjából hatásos mennyiségével együtt.

A rövidszénláncú alkilcsoport lineáris vagy elágazó szénláncú, 1-5 szénatomos szénhidrogéncsoportot jelent, ilyenek a metil-, az etil-, a propil-, az izopropil-, az n-butil-, a szek-butil-, a 3-metil-butil-, az n-pentil-csoport.

A halogénatom jelentése klór-, bróm-, jód- vagy fluoratom.

Leírásunkban a gyűrűrendszert az (Ia) képletnek megfelelően számozzuk, és ez a gyűrű 1,2,5-tiadiazolidin-3-on-1,1-dioxid.

A találmány szerinti vegyületeket az a) reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

Egy megfelelően helyettesített (II) általános képletű 1,2,5-tiadiazolidin-3-on-1,1-dioxid-alkálifém-sót, ahol  $M^+$  jelentése alkálifém, így nátrium, megfelelő szerves oldószerben, így acetonitrilben vagy dimetil-formamidban vagy ezek elegyében legalább 1 mól (III) képletű pentafluor-piridinnel kezelünk legalább 1 mól megfelelő koronaéter, előnyösen 15-korona-5 jelenlétében mintegy szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer vagy oldószerelegy forráspontja közötti hőmérsékleten, előnyösen az oldószer vagy oldószerelegy forráspontján, és így állítjuk elő az (I) általános képletű helyettesített 2-(2,3,5,6-tetrafluor-4-piridil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-on-1,1-dioxid-származékokat.

Az (I) általános képletű vegyületek az 1,2,5-tiazolidin-3-on-1,1-dioxid-gyűrű C-4 helyzetében aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak, így előfordulhatnak enantiomerekként. Ha másként nem definiáljuk, a találmány kiterjed minden enantiomer alakra és racemátra. Bizonyos esetekben a degeneratív megbetegedések kezelésénél a nagyobb hatásosság céljából előnyösen az egyik enantiomert használjuk a másik enantiomer vagy racemát helyett. A kérdéses enantiomernek a megtalálása szakember köteles tudásához tartozik. Az egyes enantiomereket királis kiindulási vegyületekből szintetizálhatjuk, vagy a racemátokat ismert módon rezolválhatjuk, ilyen módszerek a királis kromatográfia, a diasztereomerek frakcionált kristályosítása, stb.

Az (I) általános képletű vegyületek hatásosak mind szabad bázisként, mind savaddíciós sókként, és ezek mind találmányunk tárgyát képezik. A savaddíciós sók gyakran jobban alkalmazhatók a gyakorlatban. A savaddíciós sók előállításához előnyösen olyan savakat használunk, amelyek a szabad bázissal gyógyászatilag elfogadható sókat képeznek, azaz olyan sókat, amelyeknek anionja az alkalmazott egyénre a só gyógyászati adagolási mennyiségében nem káros, és így a bázisnak az előnyös tulajdonságai az anion mellékhatása következtében nem romlanak. A találmányunk szerint előnyösen a szabad bázisalakat vagy a hidroklorid-, fumarát-, toluolszulfonát-, metánszulfonát- vagy maleátsót használjuk. Más ásványi vagy szerves savakból képzett gyógyászatilag elfogadható sók szintén találmányunk oltalmi körébe tartoznak. A bázikus vegyületek savaddíciós sóit ismert módon állítjuk elő, például

a szabad bázisnak a megfelelő savat tartalmazó vizes-alkoholos oldatban történő feloldásával, majd a sónak az oldat bepárlásával történő izolálásával, vagy a szabad bázisnak és savnak olyan szerves oldószerben történő reagáltatásával, amelyben a só rögtön kiválik, vagy pedig a sót egy második szerves oldószerrel választjuk le, vagy pedig az oldatot bepároljuk. Előnyösek a bázikus vegyületeknek a gyógyászati szempontból elfogadható sói, de minden savaddíciós só találmányunk oltalmi körébe tartozik. A savaddíciós sók alkalmazhatók lehetnek a szabad bázis kinyerésére, például ebben az esetben az adott só intermedier termékként szolgál, például tisztítás, azonosítás céljából, vagy pedig az intermedier sót használhatjuk gyógyászati elfogadható só előállítására, például ioncserélési eljárásban.

A megfelelően helyettesített (II) általános képletű alkálifémsókat a b) reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

Egy megfelelően helyettesített (IV) általános képletű 1,2,5-tiadiazolidin-3-on-1,1-dioxid-származékot megfelelő rövidszénláncú alkanol oldószerben, így metanolban mintegy 1 mól megfelelő alkálifém-(rövidszénláncú alkoxid)-dal, így nátrium-metoxiddal kezelünk mintegy szobahőmérsékleten, és így állítjuk elő a (II) általános képletű vegyületeket.

A megfelelően helyettesített (IV) általános képletű 1,2,5-tiadiazolidin-3-on-1,1-dioxid-származékokat a c) reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

Egy megfelelően helyettesített (V) általános képletű vegyületet, ahol R jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, megfelelő rövidszénláncú alkanol oldószerben, így metanolban, fe-

feleslegben alkalmazott mennyiségű alkálifém-(rövidszénláncú alkoxid)-dal, így nátrium-metoxiddal kezelünk mintegy szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, majd a kapott vegyületet protonforrással, így BIO-RAD® 50W-X8 H<sup>+</sup> ioncserélő gyantával kezeljük, és így állítjuk elő a (IV) általános képletű vegyületeket.

Az olyan (IV) általános képletű vegyületek, ahol R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatomtól eltérő, előállíthatók a d) reakcióvázlat szerint.

Egy R<sup>3</sup> helyén hidrogénatomot tartalmazó (IV) általános képletű vegyületet feleslegben alkalmazott mennyiségű (VI) általános képletű benzil-halogeniddel, ahol X jelentése klór-, bróm-, fluor- vagy jódatom, előnyösen brómatom, kezelünk megfelelő szerves oldószerben, így toluolban, dimetil-formamidban vagy ezek elegyében katalitikus mennyiségű tetraalkil-ammónium-halogenid, előnyösen tetrabutil-ammónium-bromid jelenlétében, mintegy szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, és így állítjuk elő a (VII) általános képletű vegyületeket. A (VII) általános képletű vegyületeket ezután feleslegben alkalmazott mennyiségű (VIII) általános képletű alkilezőszerrel (R<sup>3</sup>X'), ahol R<sup>3</sup> jelentése rövidszénláncú alkilcsoport és X' jelentése klór-, bróm-, fluor- vagy jódatom, előnyösen jódatom, kezeljük megfelelő szerves oldószerben, így tetrahidrofuránban, feleslegben alkalmazott mennyiségű bázis, így kálium-terc-butoxid jelenlétében, mintegy szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, előnyösen mintegy 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, és így állítjuk elő a

(IX) általános képletű vegyületeket. A (IX) általános képletű vegyületeket ezután feleslegben alkalmazott mennyiségű megfelelő hidrogén-donor vegyülettel, előnyösen ammónium-formiáttal debenzilezzük megfelelő katalizátor, előnyösen szénre felvitt palládium jelenlétében, megfelelő rövidszénláncú alkanol oldószerben, így metanolban mintegy szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, és így állítjuk elő az  $R^3$  helyén rövidszénláncú alkilcsoportot tartalmazó (IV) általános képletű vegyületeket.

A (IV) általános képletű vegyületek szintézisében felhasznált (V) általános képletű vegyületeket az e) reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

Egy (X) általános képletű halogén-szulfonil-izocianátot, ahol X jelentése halogénatom, előnyösen klóratom, feleslegben alkalmazott mennyiségű (XI) általános képletű  $\alpha$ -aminosav-észterrel, ahol R jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, és X<sup>-</sup> jelentése halogénatom, előnyösen klóratom, és feleslegben alkalmazott mennyiségű benzil-alkohollal kezelünk, feleslegben alkalmazott mennyiségű bázis, így trietil-amin jelenlétében megfelelő szerves oldószerben, így metilén-kloridban mintegy -10 °C és mintegy szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, és így állítjuk elő A (XII) általános képletű vegyületeket (kívánt esetben a halogén-szulfonil-izocianát helyett  $\alpha$ -aminosavat is használhatunk). A (XII) általános képletű vegyületeket ezután mintegy 50-55 psi nyomáson hidrogénezük rövidszénláncú alkanol oldószerben, így metanolban, katalizátor, előnyösen szénre felvitt palládium jelenlétében, és így állítjuk elő az (V) általános képletű vegyületeket.

A (III) képletű pentafluor-piridin kereskedelemben hozzáférhető. A (VI) általános képletű benzil-halogenid, a (VIII) általános képletű alkilezőszer, a (X) általános képletű halogén-szulfonil-izocianát és a (XI) általános képletű  $\alpha$ -aminosav-ész-ter vagy kereskedelemben hozzáférhető, vagy irodalomból ismert módon, illetve a példákban bemutatottak szerint állítható elő.

A találmány szerinti vegyületek szerkezetét a szintézis-úttal és elemanalízissel, infravörös, magmágneses rezonancia vagy tömegspektrográfias módon határoztuk meg. A reakciók lefolyását, a termékek azonosítását és homogenitását vékonyrétegkromatográfiásan (TLC), nagynyomású folyadékkromatográfiásan (HPLC) vagy gáz-folyadék-kromatográfiásan (GLC) értékeltük.

A következő nem-korlátozó példákkal találmányunkat szemléltetjük. Az olvadáspontokat °C-an adjuk meg, és ezek korrigálatlanok.

### 1. példa

(a)

14,72 ml (0,17 mól) klór-szulfonil-izocianátnak 400 ml metilén-kloridban készített oldatához 0-5 °C hőmérsékleten keverés közben hozzáadtunk fenil-metanolt (17,69 ml, 0,17 mól). A reakcióelegyet 1,5 órán át kevertük, majd 0-5 °C hőmérsékleten hozzáadtuk 31,24 g (0,186 mól) 2-amino-pentánsav-metil-észter-hidrokloridnak 1100 ml metilén-kloridban készített, trietil-amint (71 ml, 0,5 mól) tartalmazó oldatát, és az így kapott reakcióelegyet egy éjszakán át kevertük, és

hagytuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A reakcióelegyet ezután 10 %-os vizes HCl-oldatba öntöttük, nátrium-kloriddal telítettük, és a szerves fázist elválasztottuk. A vizes fázist metilén-klorid/etil-acetát elegyével (4:1, 2x) extraháltuk, és az egyesített szerves fázist sóoldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban bepároltuk, így 4,77 g (82 %) 2-(N-benzil-oxi-karbonil-amino-szulfonil)-amino-pentánsav-metil-észtert [(XII) általános képletű vegyület:  $R = \text{CH}_3$ ;  $R^1 =$  propilcsoport;  $R^2 = \text{H}$ ;  $R^3 = \text{H}$ ] kaptunk, op.: 76-78 °C.

(b)

2-(N-Benzil-oxi-karbonil-amino-szulfonil)-amino-pentánsavnak (46,7 g), metanolnak (350 ml) és 10 %-os, szénre felvitt palládiumnak (3,0 g) az elegyét 55 psi nyomáson hidrogéneztük mintegy 2 órán át. A katalizátort CELITE<sup>®</sup>-en való szűréssel eltávolítottuk, az oldószert vákuumban lepároltuk, és a visszamaradó anyagot szilikagélen oszlopkromatográfián tisztítottuk, eluálószerként 50 %-os etil-acetát/hexán elegyet használva, így 25,6 g (90 %) 2-(amino-szulfonil-amino)-pentánsav-metil-észtert [(V) általános képletű vegyület:  $R = \text{CH}_3$ ;  $R^1 =$  propilcsoport;  $R^2 = \text{H}$ ;  $R^3 = \text{H}$ ] kaptunk, op.: 63-64 °C.

(c)

2-(Amino-szulfonil-amino)-pentánsav-metil-észternek (24,6 g, 0,11 mól) metanolban (150 ml) készített oldatát hozzáadtuk nátrium-metoxidnak (8,86 g, 0,164 mól) 150 ml metanolban készített oldatához, és a kapott reakcióelegyet 18 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az így kapott reak-

cióelegyet lehűtöttük, BIO-RAD® 50W-X8 H<sup>+</sup> ioncserélő gyan-  
tával semlegesítettük és szűrtük. A szűrletet vákuumban bepá-  
roltuk, így olajat kaptunk, amelyet metanol/hexán elegyből  
kristályosítottunk, így 20,73 g (elméleti) 4-propil-1,2,5-tia-  
diazolidin-3-on-1,1-dioxidot [(IV) általános képletű vegyület:  
R<sup>1</sup> = propilcsoport; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H] kaptunk.

(d)

4-Propil-1,2,5-tiadiazolidin-3-on-1,1-dioxidnak (20,74 g,  
0,117 mól), fenil-metil-bromidnak (22,09 g, 0,129 mól) és  
tetrabutil-ammónium-bromidnak (3,77 g, 0,012 mól) toluolban  
(400 ml) és DMF-ben (50 ml) készített elegyét 40 órán át visz-  
szafolyatás közben forraltuk, lehűtöttük, és jég/víz elegyébe  
öntöttük. Az így kapott nyersterméket flash-kromatográfiásan  
tisztítottuk, így 11,1 g 2-(fenil-metil)-4-propil-1,2,5-tiadiazo-  
lidin-3-on-1,1-dioxidot [(VII) általános képletű vegyület: R<sup>1</sup> =  
= propilcsoport; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H] kaptunk.

(e)

Kálium-terc-butoxidot (1,83 g, 14,9 mmól) hozzáadtunk  
2-(fenil-metil)-4-propil-1,2,5-tiadiazolidin-3-on-1,1-dioxidnak  
(4 g, 14,9 mmól) 150 ml THF-ben készített oldatához 0 °C hő-  
mérsékleten, és a reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten ke-  
vertük 1 órán át. A kapott reakcióelegyhez hozzáadtunk 10,58  
g (74,6 mmól) metil-jodidot, és az így kapott reakcióelegyet  
0 °C hőmérsékleten kevertük fél órán át, majd szobahőmér-  
sékleten 6 órán át, végül telített ammónium-klorid-oldattal el-  
bontottuk. A kapott reakcióelegyet metilén-kloriddal extrahál-

tuk, és a szerves fázist sóoldattal mostuk, szárítottuk és vákuumban bepároltuk, így 4,19 g (kvantitatív) 2-(fenil-metil)-5-metil-4-propil-1,2,5-tiadiazolidin-3-on-1,1-dioxidot [(IX) általános képletű vegyület:  $R^1 = \text{propilcsoport}$ ;  $R^2 = \text{H}$ ;  $R^3 = \text{CH}_3$ ] kaptunk.

(f)

2-(Fenil-metil)-5-metil-4-propil-1,2,5-tiadiazolidin-3-on-1,1-dioxidnak (4,15 g), 10 %-os Pd/C-nek (2,0 g) és ammónium-formiátnak (8,0 g), valamint metanolnak az elegyét egy éjszakán át kevertük szobahőmérsékleten. Az oldószert eltávolítottuk, és a kapott nyersterméket flash-kromatográfiásan tisztítottuk, így 2,3 g (80,9 %) 5-metil-4-propil-1,2,5-tiadiazolidin-3-on-1,1-dioxidot [(IV) általános képletű vegyület:  $R^1 = \text{propilcsoport}$ ;  $R^2 = \text{H}$ ;  $R^3 = \text{CH}_3$ ] kaptunk.

(g)

5-Metil-4-propil-1,2,5-tiadiazolidin-3-on-1,1-dioxidnak (5,2 mmól, nátrium-metoxiddal való kezeléssel állítottuk elő) 30 ml acetonitrilben készített szuszpenziójához hozzáadtunk pentafluor-piridint (0,57 ml, 5,2 mmól) és 1,14 g (5,17 mmól) 15-korona-5-öt és DMF-et (25 ml), és a kapott reakcióelegyet 20 órán át visszafolyatás közben forraltuk. Az így kapott reakcióelegyet lehűtöttük, vákuumban bepároltuk, és a visszamaradó anyagot vízzel hígítottuk, metilén-kloriddal extraháltuk, és a szerves fázist vízzel és sóoldattal mostuk. A kapott szerves fázist vákuumban bepároltuk, és az így kapott nyers-terméket flash-kromatográfiásan tisztítottuk, így 0,39 g (22 %) kaptunk.

2-(2,3,5,6-tetrafluor-4-piridil)-5-metil-4-propil-1,2,5-tiadiazolidin-3-on-1,1-dioxidot [(I) általános képletű vegyület:  $R^1 = \text{propilcsoport}$ ;  $R^2 = \text{H}$ ;  $R^3 = \text{CH}_3$ ] kaptunk.

## 2. példa

(a)

N-(terc-Butoxi-karbonil)-szarkozinnak (50 g, 0,264 mól) 700 ml benzolban készített oldatához hozzáadtunk egyszerre 1,8-diazabiciklo[5,4,0]undec-7-ént (DBU; 40,19 g, 0,264 mól). A kapott tiszta oldathoz hozzáadtunk 74,84 g (0,528 mól) metil-jodidot egyszerre, és az így kapott tiszta oldatot 7 órán át visszafolyatás közben forraltuk. További metil-jodid (16 ml) beadagolása után a reakcióelegyet keverés és visszafolyatás közben forraltuk, majd lehűtöttük szobahőmérsékletre, és egy éjszakán át kevertük. Az így kapott reakcióelegyet szűrtük, a visszamaradó anyagot éterrel mostuk, és az egyesített szűrletet vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és sóoldattal mostuk. A kapott szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítottuk, és vákuumban bepároltuk, így 46,38 g (86,4 %) N-(terc-butoxi-karbonil)-szarkozin-metil-észtert kaptunk sárga olajként.

(b)

2 m LDA oldatot (70,32 ml, 0,14 mól) hozzáadtunk (injekciós tűvel) N-(terc-butoxi-karbonil)-szarkozin-metil-észternek (26 g, 0,1279 mól) 40 ml száraz THF-ben készített oldatához nitrogénléggörben  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  hőmérsékleten, és a kapott

reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten kevertük 30 percig. Az így kapott reakcióelegyhez 4-bróm-2-metil-2-butént (20 g, 0,134 mól) adtunk -78 °C hőmérsékleten keverés közben, majd a reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Az így kapott reakcióelegyet 6 ml telített ammónium-klorid-oldattal kezeltük -78 °C hőmérsékleten, majd 20 ml vizet adtunk hozzá, és az így kapott reakcióelegyet etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist vízzel és sóoldattal mostuk, nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban bepároltuk, így sárga olajat kaptunk, amelyet szilikagélen oszlopkromatográfiásan (20 % etil-acetát hexánban) tisztítottunk, így 22,1 g (63,7 %) N-(terc-butoxi-karbonil)-2-(3-metil-2-buten)-il-szarkozin-metil-észtert kaptunk olajként.

(c)

N-(terc-Butoxi-karbonil)-2-(3-metil-2-buten)-il-szarkozin-metil-észternek (22,1 g, 81,44 mmól) 400 ml metanolban készített oldatát nitrogénlégkörben lehűtöttük 0 °C hőmérsékletre, és hozzáadtunk 1,5 g 10 %-os Pd/C-t. A reakcióelegyet Parr-berendezésbe helyeztük, és 6 órán át hidrogéneztek. A katalizátort CELITE®-en kiszűrtük, és a szűrletet vákuumban bepároltuk, így 22,04 g (99 %) N-(terc-butoxi-karbonil)-2-(3-metil-butil)-szarkozin-metil-észtert kaptunk olajként.

(d)

N-(terc-Butoxi-karbonil)-2-(3-metil-butil)-szarkozin-metil-észternek (22,04 g, 80,62 mmól) 350 ml éteres HCl-oldatban



készített elegyét szobahőmérsékleten kevertük 3 napon át. A kapott reakcióelegyet lehűtöttük jégfürdön, és az oldószert vákuumban lepároltuk, és a visszamaradó anyagot szárítottuk, így 13,17 g (78 %) 2-(3-metil-butil)-szarkozin-metil-észter-hidrokloridot [(XI) általános képletű vegyület:  $R = CH_3$ ;  $R^1 = (CH_3)_2CH(CH_3)_2$ ;  $R^2 = H$ ;  $R^3 = CH_3$ ;  $X^- = Cl^-$ ] kaptunk, amelyet metanol/éter elegyéből átkristályosítottunk, op.: 110-111 °C.

(e)

5,77 ml (66,78 mmól) klór-szulfonil-izocianátnak metilén-kloridban készített oldatához nitrogénlégkörben keverés közben 0-5 °C hőmérsékleten hozzáadtunk fenil-metanolt (6,89 ml, 66,57 mmól). A kapott reakcióelegyet 1 órán át kevertük, majd 0-5 °C hőmérsékleten, hozzáadtuk 13,166 g (62,78 mmól) 2-(3-metil-butil)-szarkozin-metil-észter-hidrokloridnak metilén-kloridban készített, trietil-amint (27,33 ml, 194,62 mmól) készített oldatát, és a kapott reakcióelegyet egy éjszakan át kevertük, és hagytuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Az így kapott reakcióelegyet 600 ml 10 %-os vizes HCl-oldatba öntöttük, nátrium-kloriddal telítettük, és a szerves fázist elválasztottuk. A vizes fázist metilén-kloriddal extraháltuk, és az egyesített szerves fázist sóoldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk, és vákuumban bepároltuk, így 21,22 g (87,2 %) N-(benzil-oxi-karbonil-amino-szulfonil)-2-(3-metil-butil)-szarkozin-metil-észtert [(XII) általános képletű vegyület:  $R = CH_3$ ;  $R^1 = (CH_2)_2CH(CH_3)_2$ ;  $R^2 = H$ ;  $R^3 = CH_3$ ] kaptunk, amelyet szilikagélen oszlopkromatográfiásan (20 %

etil-acetát hexánban) tisztítottunk, így olajat kaptunk.

(f)

N-(Benzil-oxi-karbonil-amino-szulfonil)-2-(3-metil-butil)-szarkozin-metil-észternek (20,6 g, 53,17 mmól) 200 ml metanolban készített oldatát nitrogénlégkörben lehűtöttük 0 °C hőmérsékletre, és hozzáadtunk 1,5 g 10 %-os Pd/C-t. A reakcióelegyet Parr-berendezésbe helyeztük, és 50 psi nyomáson hidrogéneztek 3,5 órán át. A katalizátort CELITE<sup>®</sup>-en eltávolítottuk, és a szűrletet vákuumban bepároltuk, így 13,24 g (98,6 %) N-(amino-szulfonil)-2-(3-metil-butil)-szarkozin-metil-észtert [(V) általános képletű vegyület: R = CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>] kaptunk olajként.

(g)

N-(Amino-szulfonil)-2-(3-metil-butil)-szarkozin-metil-észternek (12,25 g, 48,17 mmól) metanolban (150 ml) készített oldatát hozzáadtuk nátrium-metoxidnak (Na = 2,4 g) 150 ml jéghideg metanolban készített oldatához. A kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertük nitrogénlégkörben 18,5 órán át, majd a reakcióelegyet 25 g ioncserélő gyantával (BIO-RAD<sup>®</sup> 50W-X8; 200-400 mesh) kezeltük 40 percen át, majd szűrtük. A szűrletet vákuumban bepároltuk, így 10,7 g (99,8 %) 4-(3-metil-butil)-5-metil-1,2,5-tiadiazolidin-3-on-1,1-dioxidot [(IV) általános képletű vegyület: R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>] kaptunk szilárd anyagként, op.: 212-214 °C.

(h)

5-Metil-4-(3-metil-butil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-on-1,1-dioxid-nátriúmsónak (1 g, 4,13 mmól, nátrium-metoxiddal történő kezeléssel állítottuk elő), pentafluor-piridinnek (0,54 ml, 4,97 mmól) és 0,91 g (4,13 mmól) 15-korona-5-nek 30 ml acetonitrilben készített szuszpenzióját 17 órán át visszafolyatás közben forraltuk. A kapott reakcióelegyet lehűtöttük, vákuumban bepároltuk, és a visszamaradó anyagot metilén-kloriddal extraháltuk, a szerves fázist vízzel (háromszor) és sóoldattal mostuk. Nátrium-szulfát felett történő szárítás után a szerves fázist vákuumban bepároltuk, és a kapott nyersterméket flash-kromatográfiásan (10 % etil-acetát hexánban) tisztítottuk, így 0,62 g (41 %) 2-(2,3,5,6-tetrafluor-4-piridil)-5-metil-4-(3-metil-butil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-on-1,1-dioxidot [(I) általános képletű vegyület:  $R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ;  $R^2 = \text{H}$ ;  $R^3 = \text{CH}_3$ ] kaptunk szilárd anyagként, op.: 80,5-81,5 °C.

### 3. példa

(a)

A 2. (b) példában leírtak szerint, de 4-bróm-2-metil-2-butén helyett 2,1 ekvivalens metil-jodidot és 2,2 ekvivalens lítium-diizopropil-amidot (LDA) használva állítottuk elő a  $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CO}_2\text{-terc-Bu})$  képletű vegyületet.

(b)

A 2. (d) példában leírtak szerint, de a 2. (c) példa szerinti vegyület helyett a 3. (a) példa szerinti vegyületet hasz-

nálva állítottuk elő a  $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{NHCH}_3\cdot\text{HCl}$  képletű vegyületet.

Az 1. (a) - (c) példában leírtak szerint, de az 1. (a) példában használt norvalin-metil-észter-hidrokorid helyett a megfelelő (V) általános képletű  $\alpha$ -aminosav-észtert használva állítottuk elő az I. táblázatban felsorolt (IV) általános képletű vegyületeket.

I. táblázat

(I) általános képletű vegyületek

A példa száma	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Az alkalmazott észter
4.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	$(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{NHCH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3\cdot\text{HCl}$
5.	CH <sub>2</sub> Ph	H	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{CH}_3\cdot\text{HCl}$

Az 1. (g) példában leírtak szerint, de 4-propil-5-metil-1,2,5-tiadiazolidin-3-on-1,1-dioxid helyett a megfelelő (IV) általános képletű vegyületet használva állítottuk elő a II. táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületeket.

II. táblázat

(II) általános képletű vegyületek

A példa száma	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
6.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
7.	CH <sub>2</sub> Ph	H	H

### Biológiai vizsgálati eredmények

A találmány szerinti vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. A vegyületek gátolják a szerin proteázok, különösen a humán leukocita elasztáz aktivitását, és így alkalmasak degeneratív megbetegedések, így az emphysema, a reumatoid arthritis, a hasnyálmirigygyulladás, a cisztikus fibrózis, a krónikus bronchitis, a felnőtt légzőrendszeri distressz-szindróma, a gyulladáscsökkentő bélszindróma, a pszoriázis, a pemphigus bullóza, a peridontális megbetegedés és az alfa-1-antitripszin-hiány kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai tulajdonságait a következő ismert in vitro biológiai vizsgálattal határoztuk meg.

A vizsgált vegyületeket (inhibitorokat) feloldottuk DMSO-ban fiolában, így az inhibitor törzsoldatát készítettük el, amelynek koncentrációja 200-1000  $\mu\text{mol}$ . Az inhibitor törzsoldatát hígítottuk (1:4, 1:16 és 1:64 arányban) vizsgálati fiolákban (1., 2., illetve 3. fiola), amelyek 2,4 ml pufferoldatot (50 mmól N-(2-hidroxi-etil)-piperazin-N'-(2-etánszulfonsav)/NaOH, 500 mmól NaCl, pH = 7,8 25 °C hőmérsékleten) tartalmaztak, majd a fiolákba DMSO-t adtunk fiolánként 3,2 ml összterfogatig. Az 1. vizsgálati fiolából 70  $\mu\text{l}$ , 50  $\mu\text{l}$ , 35  $\mu\text{l}$  és 25  $\mu\text{l}$  inhibitor egy 96 mélyedést tartalmazó mikrotitráló lemez négy mélyedésébe helyeztünk, és ezeket 25 % DMSO/puffer-oldat adagolásával 90  $\mu\text{l}$  összterfogatra egészítettük ki. A 2. és 3. vizsgálati fiolából az inhibitor hasonló módon vettük ki és helyeztük az 5.-12. mélyedésekbe, így összesen 12 különböző inhibitor-koncentrációt kaptunk. Négy mélyedésbe (13.-16.

számú mélyedések) csak 90  $\mu$ l 25 %-os DMSO/puffer-oldatot helyeztünk, ezek nem tartalmaztak inhibitor, és a vizsgálatban kontrollként szolgáltak. A 16 mélyedés mindegyikébe 150  $\mu$ l szubsztrát-oldatot [500  $\mu$ l humán leukocita elasztáz (HLE) MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-pNA-szubsztrátumnak (18,7 mmól DMSO-ban) 19,5 ml puffer-oldathoz való adagolásával állítottuk elő] adagoltunk, és az oldatokat alaposan összekevertük.

A 96 mélyedést tartalmazó mikrotitráló lemezt Microplate Reader #89815A spektrofotométerbe helyeztük, és minden mélyedésbe 110  $\mu$ l enzim-oldatot [a következők szerint állítottuk elő: 20  $\mu$ l puffer-oldatot és 20 mg szarvasmarha szérum albumint szcintillációs fiolában óvatosan örvényeltettünk, és mind a 16 mélyedésbe 5  $\mu$ l HLE törzsoldatot (1 mg/ml oldott anyag ionmentesített vízben) adtunk]. A mélyedésekben lévő oldatokat alaposan összekevertük, majd 410 nmól abszorbanciánál felvettük az idő függvényében az abszorbancia adatokat a vizsgálat végéig. Ezt a vizsgálatot lehet manuálisan csinálni, előnyös azonban Hewlett Packard MicroAssay System Robot-ot használni.

Az abszorbancia-görbe az idő függvényében emelkedő görbét ad, amely a végén lefelé halad, és ez megfelel a végső állandósuló sebességnek ( $V_F$ ). ENZFITTER programot (Elsevier software) használva a négy kontroll-vizsgálat ( $[I]=0$ ) emelkedő görbéjéből lineáris regresszióval meghatároztuk az enzim reakciósebességét inhibitor nélkül ( $V_o$ ), amelyet átlagolva kaptunk egy rögzített értéket. A  $K_i$  (nmól) gátlási állandót az

$$\frac{[I]}{1 - V_F/V_0} \text{ értékek a } V_0/V_I$$

érték függvényében felvett görbéjéből kapjuk, amely lineáris görbe, és ennek meredeksége egyenlő:

$$K_i \left( 1 + \frac{[S]}{K_m} \right)$$

ahol [S] jelentése a szubsztrátum koncentrációja, és  $K_m$  a Michaelis-féle állandó.

A találmány szerinti 1. (g) és 2. (h) példa szerinti vegyületeknek vizsgáltuk a fenti módszerrel a humán leukocita elasztáz gátló hatását, és a vegyületek  $K_i$  értéke 10, illetve >100 nmól volt.

A találmány szerinti vegyületeket ismert módon gyógyászati készítményekké alakíthatjuk, ezek a találmány szerinti vegyületeket, vagy ezeknek gyógyászati szempontból elfogadható sóit tartalmazzák egy vagy több fiziológiai szempontból elfogadható hordozóanyaggal, segédanyaggal vagy hígítóanyaggal. Lehetnek orális adagolásra szolgáló szilárd vagy folyékony készítmények, parenterális adagolásra szolgáló, topikus adagolásra szolgáló vagy aeroszolos inhalálással alkalmazott készítmények.

Az orális adagolásra szolgáló szilárd készítmények lehetnek tabletták, pilulák, porok és granulátumok. Az ilyen szilárd készítményekben a hatóanyagot legalább egy inert hígítószerrel, így keményítővel, kalcium-karbonáttal, szacharózzal vagy laktózzal keverjük össze. A készítmények tartal-

mazhatnak más inert hígítószer is, például sikosítóanyagot, így magnézium-sztearátot vagy talkumot.

Az orális adagolásra szolgáló folyékony készítmények lehetnek gyógyászati szempontból elfogadható emulziók, oldatok, szuszpenziók, szirupok és elixírek, amelyek szokásos inert hígítószeret, így vizet vagy folyékony paraffint tartalmaznak. Az inert hígítószer mellett ezek a készítmények tartalmazhatnak segédanyagokat, így nedvesítőszeret, szuszpendálószeret, édesítőszeret, ízesítőanyagot, illatanyagot és konzerválószeret. A találmányunk szerint az orális adagolásra szolgáló vegyületek lehetnek abszorbeálható anyagból készített kapszulában is, így zselatinkapszulában, amely a hatóanyagot további hígítószer vagy segédanyag nélkül, vagy ezekkel együtt tartalmazza.

A parenterális adagolásra alkalmas találmány szerinti készítmények lehetnek steril vizes, vizes-szerves vagy szerves oldatok, szuszpenziók és emulziók. A szerves oldószer és szuszpendálószer lehetnek például propilén-glikol, polietilén-glikol, növényi olajok, így olivaolaj, vagy injektálható szerves észterek, így etil-oleát. A készítmények tartalmazhatnak segédanyagokat is, így stabilizálószeret, konzerválószeret, nedvesítőszeret, emulgeálószeret és diszpergálószeret.

A topikus adagolásra szolgáló vagy aeroszolos inhalálással adagolásra kerülő készítmények a találmány szerinti vegyületet gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagban, így vízben, vizes alkoholban, glikolban, olajos ol-

datban, olaj-a-víz emulzióban oldott vagy szuszpendált állapotban tartalmazzák.

Kívánt esetben a találmány szerinti vegyületeket késleltetett vagy szabályozott hatóanyagleadású rendszerekbe, így polimer mátrixokba, liposzómákba vagy mikroszférákba is bevitethetjük.

A készítményekben a hatóanyag mennyiségét úgy változtatjuk, hogy megfelelő adagolási mennyiséget érjünk el. Az adagolási mennyiség az orvos megítélésétől függ, több szempont figyelembevételével, ilyenek az adagolás módja, az adagolás időtartama, a beteg testtömege, fizikai állapota, a vegyület hatásossága és a betegnek erre adott válasza. A hatóanyag hatásos mennyiségét az orvos minden szempont figyelembevételével könnyen meg tudja határozni.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, ahol

$R^1$  jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil- vagy fenil- (rövidszénláncú alkil)-csoport;

$R^2$  jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil- vagy fenil- (rövidszénláncú alkil)-csoport; és

$R^3$  jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, valamint gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik, és ahol lehetséges enantiomerjeik és racém elegyeik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, és  $R^2$  jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^3$  jelentése rövidszénláncú alkilcsoport.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom, propil- vagy 3-metil-butil-csoport,  $R^2$  jelentése hidrogénatom, propil- vagy 3-metil-butil-csoport és  $R^3$  jelentése metilcsoport.

5. A 4. igénypont szerinti 4-propil-5-metil-2-(2,3,5,6-tetrafluor-4-piridil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-on-1,1-dioxid.

6. Gyógyászati készítmény degeneratív megbetegedések kezelésére, amely tartalmaz gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagot, segédanyagot és hígítószert, az (I) általános képletű vegyület, ahol

$R^1$  jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil- vagy fenil- (rövidszénláncú alkil)-csoport;

$R^2$  jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil- vagy fenil- (rövidszénláncú alkil)-csoport; és

$R^3$  jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sója, vagy ahol lehetséges, enantiomerje vagy racém elegye proteolitikus enzim gátló hatás szempontjából hatásos mennyiségével együtt.

7. A 6. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, és  $R^2$  jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport.

8. A 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, ahol  $R^3$  jelentése rövidszénláncú alkilcsoport.

9. A 8. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, ahol a vegyület 4-propil-5-metil-2-(2,3,5,6-tetrafluor-4-piridil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-on-1,1-dioxid.

10. Az (I) általános képletű vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil- vagy fenil- (rövidszénláncú alkil)-csoport;  $R^2$  jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil- vagy fenil- (rövidszénláncú alkil)-csoport; és  $R^3$  jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, valamint gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik, és ahol lehetséges, enantiomerjeik és racém elegyeik alkalmazása degeneratív megbetegedések kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

11. A 10. igénypont szerinti alkalmazás, ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport,  $R^2$  jelen-

tése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport.

12. A 11. igénypont szerinti alkalmazás, ahol R<sup>3</sup> jelentése rövidszénláncú alkilcsoport.

13. A 12. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a vegyület 4-propil-5-metil-2-(2,3,5,6-tetrafluor-4-piridil)-1,2,5-tiadiazolidin-3-on-1,1-dioxid.

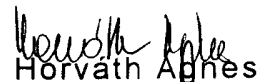
14. A 10. igénypont szerinti alkalmazás, azzal j e l l e m e z v e, hogy a degeneratív megbetegedés emphysema, rheumatoid arthritis, hasnyálmirigygyulladás, cisztikus fibrózis, krónikus bronchitis, felnőtt légzőrendszeri distressz-szindróma, gyulladásos bél-megbetegedés, pszoriázis, pemphigus bullóza, perdontális megbetegedés és alfa-1-antitripszin-hiány.

15. A 14. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a degeneratív megbetegedés emphysema, cisztikus fibrózis, krónikus bronchitis és felnőtt légzőrendszeri distressz-szindróma.

A meghatalmazott:

**DANUBIA**

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

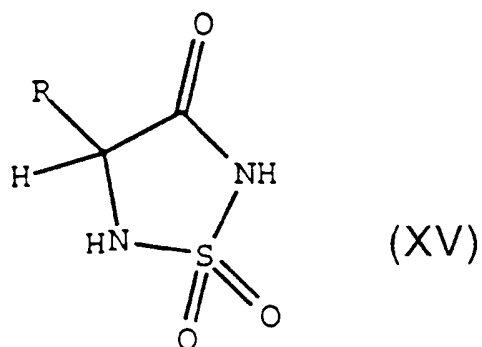
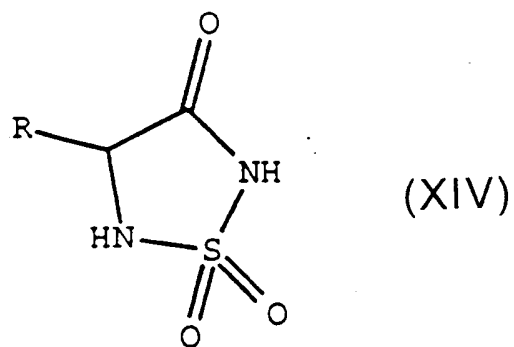
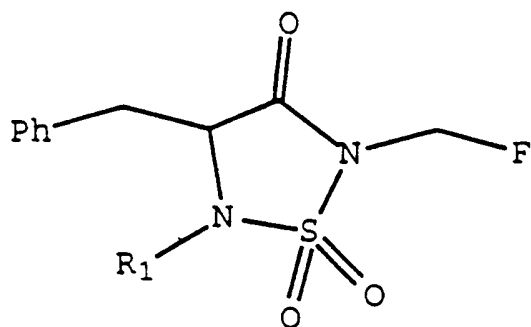
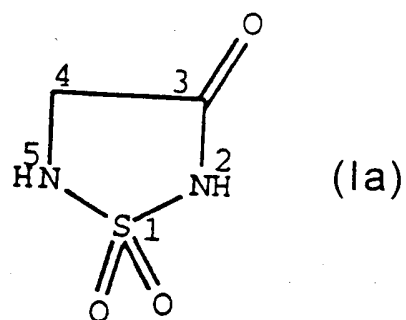
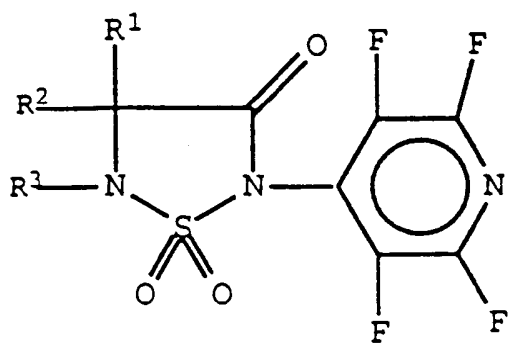
  
Horváth Agnes

szabadalmi ügyvivő

† Hrayzoddal

Buzásné

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

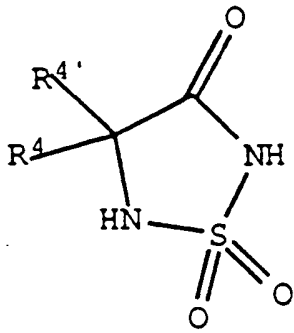


1846/97

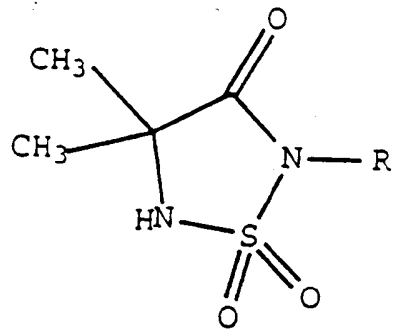
01637

4/2

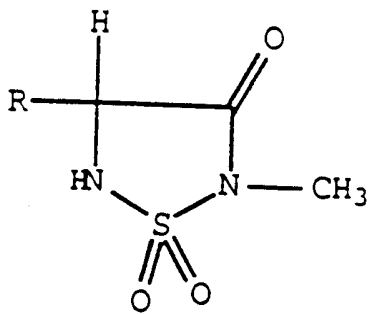
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



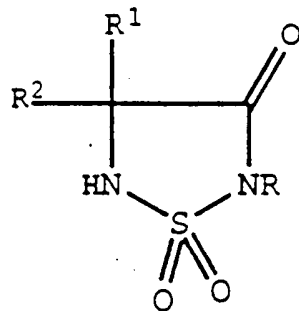
(XVI)



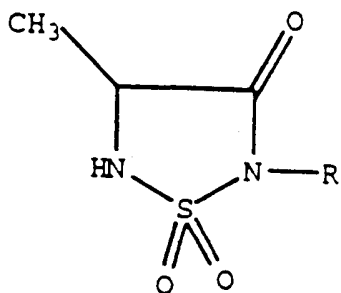
(XVII)



(XVIII)

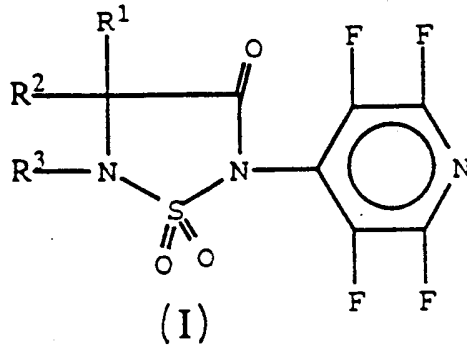
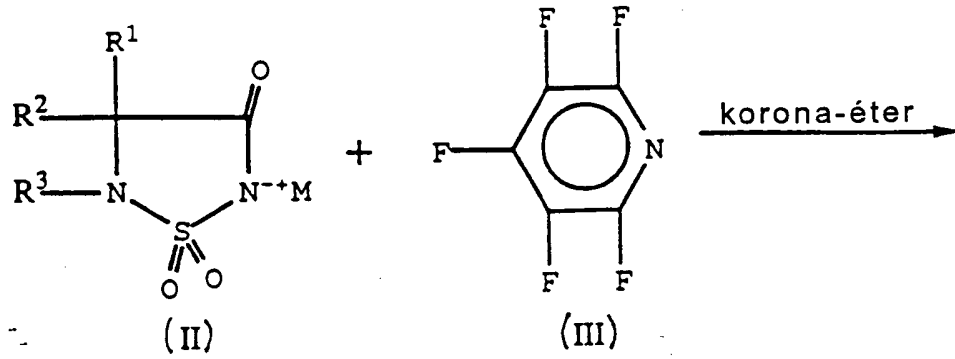


(XIX)

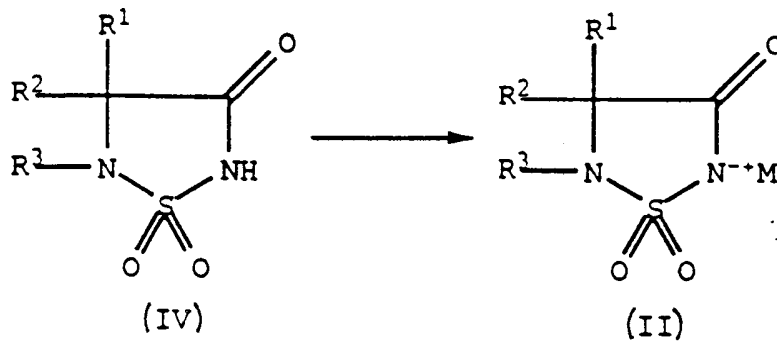


(XX)

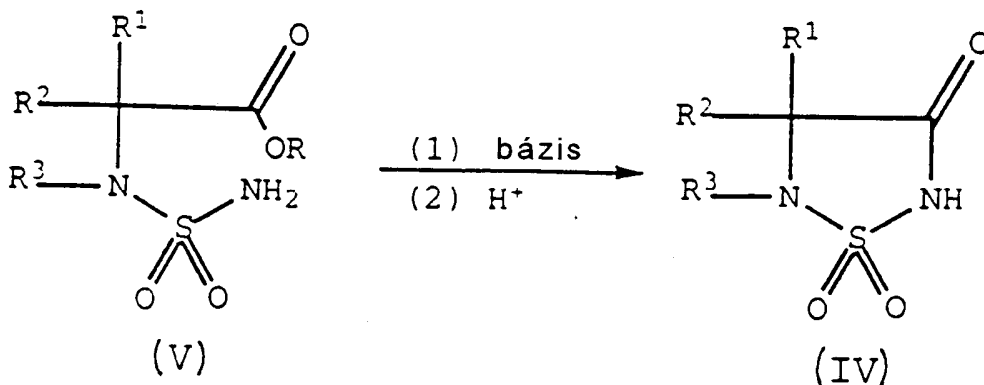
## a) reakcióvázlat



## b) reakcióvázlat



## c) reakcióvázlat



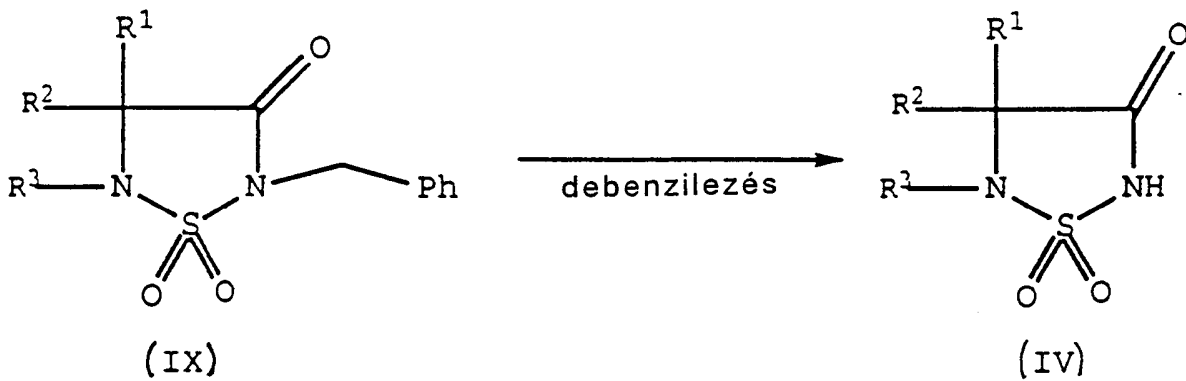
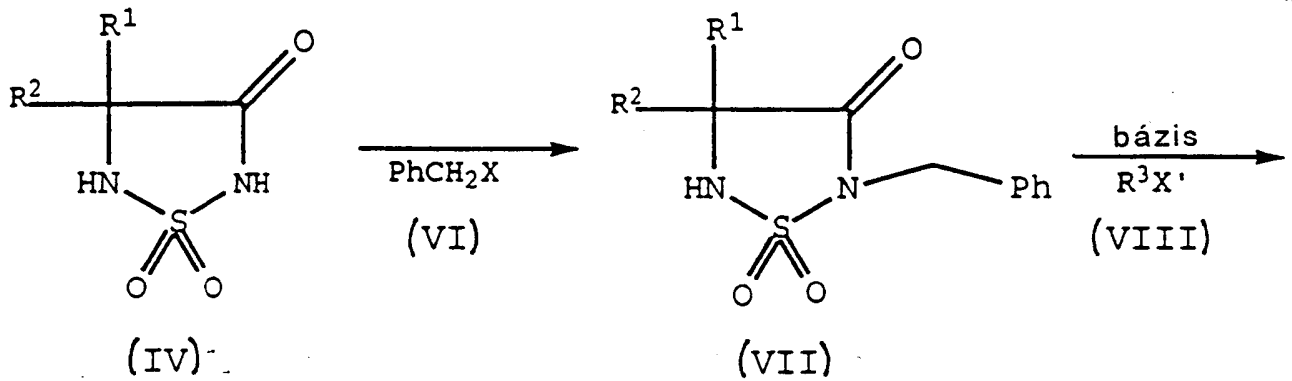
18HG/97

31837

4/4

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

d) reakcióvázlat



e) reakcióvázlat

