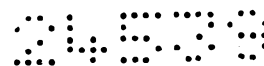


P 0 4 0 2 4 7 7



316/127

NYOMDAPÉLDÁNY MÁSOLATA

A 3-helyzetben heterociklikus-csoporttal helyettesített piperidin-2,6-dionok

GRÜNENTHAL GmbH

Zieglerstrasse 6, D-52078 Aachen, Németország

Bejelentés napja: 2002. 12. 18.
A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP02/14447
A nemzetközi közzététel száma: WO 03/053956
Elsőbbsége: 2001. 12. 21. 101 63 595.8 DE

K I V O N A T

A találmány (I) általános képletű, a 3-helyzetben heterociklikus-csoporttal helyettesített piperidin-2,6-dionokra, e vegyületek előállítására és gyógyszerként történő felhasználására vonatkozik. A találmány szerinti gyógyászati hatóanyagok különösen immunmodulátorok és gyulladásszerű és autoimmun megbetegedések, továbbá hematológiai-onkológiai megbetegedések kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmazhatók.

A képletben

R^1 és R^2 azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogén-, bróm-, klór-, fluoratom, trifluor-metil-, hidroxil-, nitro-, amino-, dimetilamino-, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi- vagy fenil-csoport; vagy R^1 és R^2 együtt kondenzált benzol-gyűrűt képez, mimellett a gyűrűk adott esetben R^1 és/vagy R^2 csoporttal helyettesítve lehetnek; ahol R^1 és R^2 jelentése a fent megadott;

R^3 jelentése hidrogénatom, metil-csoport, vagy - amennyiben a C-N- kötés egyeskötés - úgy hidroxil-, 1-3 szénatomos alkoxi- vagy [O(CO)-1-3 szénatomos alkil]-csoport; vagy szénatommal együtt karbonil-csoportot képez;

R^4 jelentése hidrogénatom, fluoratom, trifluor-metil- vagy 1-3 szénatomos alkil-cso-

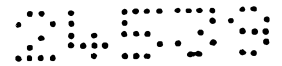
port;

R^5 jelentése hidrogénatom, hidroximetil-csoport vagy $CH_2-NR^6R^7$ csoport (ahol R^6 és R^7 azonos vagy különböző lehet és jelentésük egyenes- vagy elágazóláncú 1-6 szénatomos alkil-csoport; vagy R^6 és R^7 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, pirrolidin-, piperidin-, hexametilénimin- vagy morfolin-gyűrűt képez);

n értéke 0 vagy 1; és

m értéke 0, 1 vagy 2.

P 04 02477



A2

Képviselő: Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd
Társképviselő: Dr. Miskolczi Mária ügyvéd

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

316/127

A 3-helyzetben heterociklikus-csoporttal helyettesített piperidin-2,6-dionok

GRÜNENTHAL GmbH

Zieglerstrasse 6, D-52078 Aachen, Németország

Feltalálók:

BUSCHMANN Helmut Heinrich

Carrer Est 24, 08950 Esplugues de Llobregat, ES

FROSCH Stefanie

Beckerstrasse 49, 52078 Aachen, DE

GERMANN Tieno

Lindenstrasse 115, 52080 Aachen, DE

ZIMMER Oswald Karl

Talblick 39, 52146 Würselen, DE

THEIL Fritz

Ludwigsburger Weg 3a, 12247 Berlin, DE

Bejelentés napja: 2002. 12. 18.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP02/14447

A nemzetközi közzététel száma: WO 03/053956

Elsőbbsége: 2001. 12. 21. 101 63 595.8 DE

Találmányunk (I) általános képletű, a 3-helyzetben heterociklikus szubsztituenssel helyettesített piperidin-2,6-dionokra, e vegyületek előállítására és gyógyszerként történő felhasználására vonatkozik.

Az autoimmun megbetegedések az immun rendszernek a testsaját szerkezetek ellen létrejött reaktivitása alapján jönnek létre. Ennek során a testsaját szövetekkel szemben általában fennálló tolerancia megszűnik. A különböző autoimmun megbetegedések patogenézisében az antitestek mellett különösen a T-limfociták és monociták/makrofágok játszanak döntő szerepet. Az aktivált monociták/makrofágok nagyszámú különböző gyulladást elősegítő közvetítő anyagot választanak ki, amelyek az autoimmun megbetegedések által érintett szövetek elpusztításáért közvetlen vagy közvetett módon felelősek. A monociták/makrofágok aktiválása a T-limfocitákkal való kölcsönhatás révén, vagy bakteriális termékeken (pl. lipopoliszacharidok, LPS) keresztül játszódik le. Az aktivált monociták/makrofágok által képezett egyik gyulladást elősegítő anyag az interleukin-12 (IL-12).

Az IL-12 egy heterodimer molekula, amely kovalens kötődésű p35 és p40 láncból áll. Az IL-12 antigéneket képviselő sejtek (monociták/makrofágok, dendritikus sejtek, B-limfociták) által, a különböző mikróbas termékek (pl. LPS, lipopeptidek, bakteriális DNS) aktiválása után, vagy aktivált T-limfocitákkal való kölcsönhatásban képződik [Trinchieri: *Ann. Rev. Immunol.*, 13, 251 (1995)]. Az IL-12 központi immunszabályozó jelentőséggel rendelkezik és a gyulladást elősegítő TH1 reaktivitás kifejlődéséért felelős. A saját antigének ellen kialakuló TH1 immunreakció esetén súlyos megbetegedések lépnek fel, amelyeket számos állatkísérletben és első klinikai vizsgálatokkal is dokumentáltak. Az IL-12 patofiziológiai jelentősége különböző állatmodellekben olyan megbetegedéseknél jelentkezik mint pl. reumatoid arthritis, szklerózis multiplex, diabétesz mellitus, valamint gyulladásos bél-, bőr- és nyálkahártya-megbetegedések [Trembleau és tsai: *Immunol. Today*, 16, 383 (1995); Müller és tsai: *J. Immunol.*, 155, 4661 (1995); Neurath és tsai: *J. Exp. Med.*, 182, 1281 (1995); Segal és tsai: *J. Exp. Med.*, 187, 537 (1998); Powrie és tsai: *Immunity*, 3, 171 (1995); Rudolphi és tsai: *Eur. J. Immunol.*, 26, 1156 (1996); Bregenholt és tsai: *Eur. J. Immunol.*, 28, 379 (1998)]. Az IL-12 beadásakor az adott megbetegedése kiváltható, illetve az endogén IL-12 semlegesítése után a betegség gyengített lefolyású, amely

egészen az állatok meggyógyulásához vezethet. Küszöbön áll az IL-12 elleni antitestek alkalmazása a humán gyógyászatban.

Az IL-10 citokin gátolja a gyulladásgátló $\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 citokinek és a GM-CSF humán és rágcsáló monociták/makrofágok által történő szintézisét [Fiorentino és tsai: *J. Immunol.*, 146, 3444 (1991); De Waal Malefyt és tsai: *J. Exp. Med.*, 174, 1209 (1991)]. Ez közvetett módon gátolja az IFN- γ TH1 limfociták által történő szintézisét. Érdekes módon az IL-10 monociták/makrofágok által történő képződése a gyulladást elősegítő citokinek szintéziséhez képest csekély időbeli késéssel játszódik le. Az antigéneket képviselő sejtek IL-10-el történő kezelése ezek dezaktiválását eredményezi. Az ilyen sejtek nem képesek a T-limfociták burjánzásához, illetve IFN- γ szintézishez vezető aktiválására. Ezek a T-limfociták azonban nagymennyiségű IL-10-t választanak ki és a gyulladásos reakciók visszaszorítására képesek, ahogyan azt a gyulladásos bélmegbetegedés állatmodelljében igazolták [Groux és tsai: *Nature*, 389, 737 (1997)]. Az IL-10 továbbá a gyulladásos bőrmegbetegedések megakadályozására is képes [Enk és tsai: *J. Exp. Med.*, 179, 1397 (1994)].

Összefoglalva megállapítható, hogy az IL-12 fölöslege, illetve az IL-10 hiánya nagyszámú gyulladásos/autoimmun megbetegedés feltétele. A gyulladást elősegítő IL-12 és a gyulladásgátló IL-10 citokin egyensúlyának visszaállítása ezért a fenti megbetegedések gyógyászati kezelésénél értékes szerepet tölthet be.

Az IL-12 továbbá a sejtek túlélésének szabályozásában is részt vesz. Az ellenőrizetlen sejtnövekedést többek között az apoptózis (programozott sejthalál) szabályozza. T-limfocitákon igazolták, hogy az IL-12 anti-apoptotikus hatással rendelkezik és a T-sejtek túlélését elősegíti [Clerici és tsai: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 11811 (1994); Estaquier és tsai: *J. Exp. Med.*, 182, 1759 (1995)]. Az IL-12 helyi túltermelése tehát a tumorsejtek túlélésének kedvez. Az IL-12 képződés inhibitorai ennek megfelelően a tumorterápiában nagy gyógyászati jelentőséggel rendelkeznek.

A thalidomid az IL-12 gátlás és IL-10 fokozás immunmoduláló elvén alapuló hatóanyag. A közelmúltban klinikai vizsgálatok igazolták a thalidomid kedvező hatását az alábbi

megbetegedésekkel kapcsolatban: Erythema nodosum leprosum [Sampaio és tsai: *J. Infect. Dis.*, 168, 408 (1993)] aphthosis [Jacobson és tsai: *N. Engl. J. Med.*, 336, 1487 (1997)], krónikus kilökődéses reakciók [Vogelsang és tsai: *N. Engl. J. Med.*, 326, 1055 (1992)], gyulladássos bélmegbetegedések [Ehrenpreis és tsai: *Gastroenterology*, 117, 1271 (1999); Vasiliauskas és tsai: *Gastroenterology*, 117, 1278 (1999)], továbbá számos bőrmegbetegedés [Bernal és tsai: *Int. J. Derm.*, 31, 599 (1992)]. Jelenleg klinikai vizsgálatok vannak folyamatban egy sor tumormegbetegedés gyógyítása terén [Rajkumar: *Oncology*, 15, 867 (2001)]. Bizonyított a többszörös mieloma elleni hatékonyság [Singhal: *N. Engl. J. Med.*, 341, 1565 (1999)].

A thalidomid azonban egy sor mellékhatást vált ki (pl. szedálás, teratogenitás és neuropátia). Ezenkívül a thalidomid rosszul oldódik és hidrolízissel szemben erősen érzékeny.

Találmányunk célkitűzése olyan új vegyületek kifejlesztése, amelyek a fentiekben ismertetett immunmoduláló elvvel rendelkeznek, ugyanakkor hidrolízissel szemben kevésbé érzékenyek és jobban oldódnak.

A fenti célkitűzést a találmány szerinti helyettesített piperidin-2,6-dionok kifejlesztésével oldjuk meg.

Találmányunk tárgya (I) általános képletű, a 3-helyzetben heterociklikus szubsztituenssel helyettesített piperidin-2,6-dion-származékok.

A képletben

R^1 és R^2 azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogén-, bróm-, klór-, fluor-atom, trifluor-metil-, hidroxil-, nitro-, amino-, dimetilamino-, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi- vagy fenil-csoport; vagy R^1 és R^2 együtt kondenzált benzol-gyűrűt képez, mimellett a gyűrűk adott esetben R^1 és/vagy R^2 csoporttal helyettesítve lehetnek; ahol R^1 és R^2 jelentése a fent megadott;

R^3 jelentése hidrogénatom, metil-csoport, vagy - amennyiben a C-N- kötés egyeskötés - úgy hidroxil-, 1-3 szénatomos alkoxi- vagy [O(CO)-1-3 szénatomos alkil]-csoport; vagy szénatommal együtt karbonil-csoportot képez;

- R^4 jelentése hidrogénatom, fluoratom, trifluor-metil- vagy 1-3 szénatomos alkil-csoport;
- R^5 jelentése hidrogénatom, hidroxil-csoport vagy $CH_2-NR^6R^7$ csoport (ahol R^6 és R^7 azonos vagy különböző lehet és jelentésük egyenes- vagy elágazóláncú 1-6 szénatomos alkil-csoport; vagy R^6 és R^7 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, piperidin-, piperidin-, hexametilénimin- vagy morfolin-gyűrűt képez);
- n értéke 0 vagy 1; és
- m értéke 0, 1 vagy 2.

A találmány szerinti vegyületek tiszta enantiomerek vagy nem-racém enantiomer-keverékek, racemátok, diasztereomerek vagy diasztereomer-keverékek alakjában, illetve a szabad bázisok vagy gyógyászatiilag alkalmas szerves vagy szervetlen savakkal képezett sóik formájában lehetnek jelen.

Előnyösek azok a találmány szerinti vegyületek, amelyekben

R^1 és R^2 azonos vagy különböző és jelentésük hidrogén-, bróm-, klór-, fluoratom, trifluor-metil-, nitro-, amino-, 1-3 szénatomos alkil- vagy 1-3 szénatomos alkoxil-csoport; vagy R^1 és R^2 együtt kondenzált benzol-gyűrűt képez;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy metil-csoport; és

R^5 jelentése hidrogénatom vagy $CH_2-NR^6R^7$ csoport; ahol R^6 és R^7 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, piperidin-gyűrűt képez;

n értéke 0 és

m értéke 1 vagy 2.

Különösen előnyösek azok a találmány szerinti vegyületek, amelyekben

R^1 és R^2 azonos vagy különböző és jelentésük hidrogénatom, klóratom, fluoratom, metil-csoport vagy nitro-csoport;

R^3 , R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom;

n értéke 0;

m értéke 1; és

a C=N kötés kettőskötés.



Előnyösek továbbá az alábbi (I) általános képletű vegyületek:

- 3-(7-klór-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion és a megfelelő hidrobromid;
- 3-(6-klór-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion és a megfelelő hidrobromid;
- 3-(4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion és a megfelelő hidrobromid vagy hidroklorid;
- 3-(2-hidroxi-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;
- 3-(6-metoxi-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion és a megfelelő hidroklorid;
- 3-(5-klór-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;
- 3-(8-klór-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;
- 3-(6-fluor-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;
- 3-(8-metoxi-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion és a megfelelő hidroklorid;
- 3-(7-fluor-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion és a megfelelő hidroklorid;
- 3-(4H-benzo[g]kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;
- 3-(5-fluor-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;
- 3-(5-nitro-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;
- 3-[(7-trifluor-metil)-4H-kinazolin-3-il]-piperidin-2,6-dion;
- 3-(7-nitro-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;
- 3-(8-bróm-6-metil-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;
- 3-(5-metil-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;
- 3-(6,7-difluor-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;
- 3-metil-3-(4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;
- 3-(4,5-dihidrobenzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidin-2,6-dion;
- 3-(5-amino-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion és a megfelelő dihidroklorid;
- 3-(7-amino-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion és a megfelelő dihidroklorid;
- 3-(7-fluor-4H-kinazolin-3-il)-1-piperidin-1-il-metil-piperidin-2,6-dion.

Különösen előnyösek az alábbi vegyületek:

- 3-(7-klór-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion és a megfelelő hidrobromid;
- 3-(4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion és a megfelelő hidrobromid;
- 3-(5-klór-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;
- 3-(7-fluor-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion és a megfelelő hidroklorid;
- 3-(5-fluor-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű amino-vegyületet valamely (III) általános képletű 3-bróm-piperidin-2,6-dion-származékkal reagáltatunk és ily módon (IA) általános képletű vegyületet kapunk [ahol az (IA), (II) és (III) általános képletű vegyületekben R^1 - R^4 jelentése a fent megadott], majd - R^5 helyén hidrogénatomtól eltérő csoportot tartalmazó vegyületek előállítása esetén - ezt a csoportot formaldehiddel és adott esetben valamely HNR^6R^7 általános képletű aminnal történő reagáltatással bevicsszük (ahol R^6 és R^7 jelentése a fent megadott).

Az (IA) általános képletű vegyületekben R^4 helyén levő hidrogénatomot önmagukban ismert alkilezési vagy halogénezési reakciókkal cserélhetjük le az R^4 szubsztituens definíciójában szereplő egyéb csoportokra.

Az R^1 és/vagy R^2 helyén nitro-csoportot tartalmazó (IA) általános képletű vegyületeket önmagukban ismert módszerekkel - pl. katalitikus hidrogénezéssel - alakíthatjuk a megfelelő R^1 és/vagy R^2 helyén amino-csoportot tartalmazó (IA) általános képletű vegyületekké.

Az (I) általános képletű vegyületeket oly módon is előállíthatjuk, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet valamely (IV) általános képletű 3-bróm-piperidin-2-on-származékkal reagáltatunk, majd a kapott (IB) általános képletű vegyületet előnyösen m-klór-perbenzoesavval vagy ruténium(IV)oxid/nátrium-perjodát rendszerrel valamely (IA) általános képletű vegyületté oxidáljuk és adott esetben a kapott vegyületbe egy másik R^4 csoportot és/vagy R^5 csoportot bevicsszünk.

Az $m = 1$ és $n = 0$ jelentésnek megfelelő és R^3 helyén hidrogénatomot vagy hidroxil-csoportot tartalmazó előnyös (I) általános képletű vegyületeket a következőképpen állíthatjuk elő: a megfelelő 2-amino-benzilalkohol szelektív N-formilezésével, vagy az N,O-bisz-formil-származék szelektív O-deformilezésével (pl. CAL-B segítségével végzett enzimátikus átalakítással) előállított (VI) általános képletű formamid-származékot (mely képletben R^1 és R^2 jelentése a fent megadott) önmagában ismert módon, pl. piridinium-dikromáttal va-

lamely (VII) általános képletű benzaldehyd-származékká alakítunk, majd a kapott (VII) általános képletű vegyületet komplex bórhidridek (pl. nátrium-borohidrid) alkalmazásával glutaminnal történő redukív aminálással (VIII) általános képletű vegyületté alakítunk.

A kapott (VIII) általános képletű vegyületet ezután gyűrűzárással (IX) általános képletű glutárimiddé alakítjuk. A gyűrűzárást pl. N,N'-karbonil-diimidazollal végezhetjük el. A gyűrűzárás előtt az amino-csoportot előnyösen pl. benziloxikarbonil-csoporttal megvédhetjük, majd a védőcsoportot pl. bróm-hidrogénsavval jégecetben ismét lehasítjuk.

A (IX) általános képletű vegyületből protikus oldószerben (pl. víz) savkatalízissel végzett reagáltatással R^1 , R^2 és R^4 helyén a fenti jelentésnek megfelelő, $m = 1$, $n = 0$ jelentésnek megfelelő, a C=N kötés helyén kettőskötést tartalmazó és R^3 illetve R^5 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő. Az R^5 helyén levő hidrogénatomot a korábbiakban leírt módon az R^5 szubsztituens definíciónak megfelelő egyéb csoportokra cserélhetjük le.

Az amino-csoportot benziloxikarbonil-védőcsoporttal védett formában tartalmazó (IX) általános képletű vegyületekből a benziloxikarbonil-csoportot hidrogenolitikusan lehasíthatjuk és ily módon olyan (I) általános képletű vegyületeket kapunk, amelyekben R^1 és R^2 jelentése a fent megadott; a C-N kötés egyeskötés és R^3 jelentése hidroxil-csoport. Ezeket a vegyületeket híg savval szerves oldószerben (pl. metanol) végzett kezeléssel víz-lehasítással olyan (I) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk, amelyekben a C=N kötés kettőskötés és R^3 jelentése hidrogénatom.

Ha a (VII) általános képletű vegyületek redukív aminálása után a reakcióelegyet savval kezeljük, úgy (X) általános képletű vegyület keletkezik (mely képletben R^1 , R^2 és R^4 jelentése a fent megadott), amely gyűrűzárással (pl. ecetsavanhidrid/acetil-klorid) olyan (I) általános képletű vegyületté alakítható, amelyben m értéke 1, n értéke 0, a C=N kötés kettőskötés és R^1 , R^2 és R^4 jelentése a fent megadott és R^3 illetve R^5 jelentése hidrogénatom. Ezekbe a vegyületekbe adott esetben a szubsztituens-definíciónak megfelelő R^4 és/vagy R^5 csoportot bevihetjük.

A fentiekkel analóg módon $m = 2$ jelentésnek megfelelő (I) általános képletű vegyületek is előállíthatók (ahol a többi szimbólum jelentése a fent megadott).

A találmány szerinti vegyületek immunmoduláló aktivitással rendelkeznek, LPS által aktivált monocitákban az IL-12 termelést drasztikusan csökkentik, az IL-10 termelés egyidejű növelése mellett. A találmány szerinti vegyületek a fenti működéselv alapján nagy gyógyászati jelentőséggel rendelkeznek olyan betegségek kezelésénél, amelyek kialakulásáért az IL-12 túlzott mértékű termelése és az IL-10 viszonylagos hiánya a felelős. Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek gyulladásos és/vagy autoimmun megbetegedések kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmazhatók. Az IL-12 anti-apoptotikus hatása alapján a találmány szerinti vegyületek hematológiai-onkológiai megbetegedéseknél az IL-12 képződés visszaszorítására is alkalmasak.

Ennek következtében a találmány szerinti vegyületek különböznek az ismert immunmodulátoroktól (pl. kortikoszteroidoktól, mint pl. a dexamethasontól), amelyek mind az IL-12 szintézisét, mind az IL-10 monociták által történő termelését visszaszorítják.

A találmány szerinti új vegyületek a thalidomiddal összehasonlítva meglepő módon jobb hatékonyságot mutatnak, vízoldhatóságuk jó és hidrolízissel szemben csekély mértékben érzékenyek.

A találmány szerinti vegyületek pl. többek között az alábbi indikációkban alkalmazhatók: bőrgyulladások (pl. atopikus dermatitis, psoriasis, ekcéma, Erythema nodosum leprosum), légúti gyulladások [pl. bronchitis, tüdőgyulladás, bronchiális asztma, ARDS (felnőtt légzési elzáródásos szindróma), szarkoidózis, szilikózis/fibrózis], a gyomor-bélrendszer gyulladásai (pl. gasztroduodenális fekély, Morbus Crohn, fekélyes colitis), további megbetegedések, pl. hepatitis, pankreatitis, appendicitis, peritonitis, nefritis, aphtosis, konjunktivitis, keratitis, uveitis, rhinitis.

Az autoimmun megbetegedések közé tartoznak pl. az alábbiak: az arthritikus formakör megbetegedései (pl. reumatoid arthritis, HLA-B27-el társult megbetegedések, reumatoid spondilitis), továbbá szklerózis multiplex, fiatalkori diabétesz vagy lupus erythematosus.

További indikációk az alábbiak: szepsis, szeptikus sokk, bakteriális meningitis, mikobakteriális fertőzések, AIDS-nél fellépő fertőzések, kachexia, transzplantációs kilökődési reakciók, graft-versus-gazdareakciók, továbbá krónikus szívdzavarok, szívelégtelenség, reperfüziós szindróma, továbbá atheroszklerózis.

Az indikációkhoz tartoznak továbbá a krónikus fájdalomállapotok, fibromialgia, Morbus Sudeck [reflex szimpatikus distrofia (RSD)].

Idetartoznak továbbá a hematológiai megbetegedések, pl. többszörös mieloma, mielodisplastikus szindróma és leukémiák, ezenkívül további onkológiai megbetegedések, pl. glioblastoma, prosztata, vesesejt, emlő, pajzsmirigy, feji és nyaki, hasnyálmirigy és colorektális karcinóma, valamint melanoma és Kaposi-szarkóma; ezek olyan betegségek képek, amelyeknél a leírt immunmodulátorok alkalmazhatók.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyszer, amely legalább egy (I) általános képletű vegyület mellett hordozóanyagokat, töltőanyagokat, oldószereket, hígítóanyagokat, színezőanyagokat és/vagy kötőanyagokat tartalmaz.

A segédanyagok és mennyiségük megválasztása az adagolás módjától függ. A találmány szerinti gyógyszerek orálisan, rektálisan, oftalmológiailag (intravitreálisan, intrakamerálisan), nazálisan, helyi úton (bukkálian és szublingválisan), vaginálisan vagy parenterálisan (pl. szubkutáns, intramuszkuláris, intravénás, intradermális, intratracheális és epidurális úton) adagolhatók.

Az orális adagolásra szolgáló készítmények pl. tabletták, rágótabletták, drazsék, kapszulák, granulátumok, cseppek, ivófolyadékok vagy szirupok lehetnek. Parenterális, helyi úton és belélegeztetéssel történő adagoláshoz pl. oldatokat, szuszpenziókat, könnyen összeállítható száraz készítményeket és sprayt alkalmazhatunk. Kutáns adagoláshoz kenőcsöket, géleket, krémeket és pasztákat használhatunk. Oftalmológiai célokra cseppeket, kenőcsöket és géleket használhatunk. Perkutáns adagoláshoz a találmány szerinti vegyületet depotban oldott formájában, hordozófóliában vagy tapaszban, adott esetben a bőrbe

történő behatolást elősegítő adalékok jelenlétében alkalmazhatjuk. Az orális vagy perku-
táns adagolási formákból a találmány szerinti vegyületek késleltetve szabadíthatók fel.

A betegnek beadandó hatóanyagmennyiség a beteg testtömegétől, az adagolás módjától,
az indikációtól és a megbetegedés súlyosságától függ.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy a talál-
mányt a példákra korlátoznánk.

Példák

A kromatográfias szétválasztásoknál stacioner fázisként az E. Merck cég (Darmstadt) kovasavgél 60 termékét (0,040-0,063 mm) alkalmazzuk.

Az eluálószerelnél felhasznált oldószer-elegyek összetétele térfogat/térfogatrészben értendő.

A vegyületeket olvadásponttal és/vagy $^1\text{H-NMR}$ -spektrummal jellemezzük. A spektrumok felvételét 300 MHz mellett, a Varian cég Gemini 300 készülékével végeztük el. A kémiai eltolódásokat ppm-ben adjuk meg (δ -skála). Belső standardként tetrametilszilánt (TMS) alkalmazzuk.

1. példa

3-(7-Klór-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion-hidrobromid

1. lépés

N-(5-Klór-2-hidroximetil-fenil)-formamid

5,00 g (2-amino-4-klór-fenil)-metanol, 2,73 g hangyasav-cianometil-észter és 0,04 g 4-N,N-dimetilamino-piridin 50 ml vízmentes tetrahydrofuránnal képezett elegyét 20°C -on 72 órán át keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot 50 ml ecetsav-etil-észterben felvesszük. Az oldatot egymásután 2×100 ml 0,01 n sósavval és telített nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot kovasavgélen végzett flash-kromatográfiával és 2:1 arányú etil-acetát/ciklohexán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Enyhén sárgás kristályok alakjában 1,41 g cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 24 %. Op.: $120-124^\circ\text{C}$.

2. lépés

N-(5-Klór-2-formil-fenil)-formamid

1,40, az 1. lépés szerint kapott termék és 3,40 g piridinium-dikromát 350 ml vízmentes diklór-metánnal képezett elegyét 20°C -on 24 órán át keverjük. A reakcióelegyet leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot kovasavgélen végzett flash-kroma-

tografálással és 1:1 arányú etil-acetát/ciklohexán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 0,88 g kristályos cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 64 %. Op.: 131-136 °C.

3. lépés

2-[Benziloxikarbonil-4-klór-2-(formilaminobenzil)-amino]-4-karbamoil-vajsav

0,75 g L-glutamin 2,8 ml 2 n nátrium-hidroxiddal képezett oldatát 1,02 g, a 2. lépés szerinti termék és 12 ml tetrahydrofuran oldatával elegyítjük. A reakcióelegyet 1 órán át 20 °C-on keverjük, 0 °C-ra hűtjük, majd részletekben 0,13 g nátrium-borohidridet adunk hozzá. Az elegyet 20 °C-on 12 órán át keverjük, ezután 1 óra alatt 1,47 g piroszénsav-dibenzil-észter 5,5 ml tetrahydrofuranal képezett oldatát csepegtetjük hozzá, majd 2 ml 2 n nátrium-hidroxid oldattal elegyítjük. A reakcióelegyet 12 órán át 20 °C-on keverjük, a tetrahydrofuránt vákuumban messzemenően eltávolítjuk és a maradékot 3x20 ml dietil-éterrel extraháljuk. A vizes réteget 2 n sósavval pH 1 értékre állítjuk be, majd 3x20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 0,99 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet a következő lépésnél tisztítás nélkül használunk fel. Kitermelés 40 %.

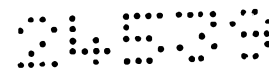
4. lépés

(4-Klór-2-formilamino-benzil)-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-karbamidsav-benzil-észter

0,98 g, a 3. lépés szerint kapott termék és 0,97 g N,N'-karbonil-diimidazol 50 ml vízmentes tetrahydrofuranal képezett oldatát 8 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet lehülés után vákuumban bepároljuk. A maradékot 40 ml vízben, illetve etil-acetátban felvesszük. A szerves fázist elválasztjuk. A vizes réteget 3x20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 3x20 ml vízzel, majd 20 ml telített konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kovasavgélen végzett flash-kromatografálással és 1:1 arányú etil-acetát/ciklohexán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. 0,37 g cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 16 % (a 2. lépés szerinti termékre vonatkoztatva).

5. lépés

N-{5-Klór-2-[(2,6-dioxo-piperidin-3-il-amino)-metil]-fenil}-formamid-hidrobromid



0,38 g, a 4. lépés szerint kapott terméket 2 ml ecetsavban felveszünk, majd 0,9 ml ecetsavas bróm-hidrogénsavval (33 %-os bróm-hidrogénsav) elegyítjük. A reakcióelegyet 1 órán 20 °C-on keverjük, majd 400 ml dietil-éterbe öntjük, 0 °C-ra hűtjük és a kiváló szilárd anyagot elválasztjuk, amelyet dietil-éterrel többször mosunk és vákuumban szárítunk. Színtelen kristályok alakjában 0,27 g cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 83 %. Op.: 155-180 °C (bomlás).

6. lépés

3-(7-Klór-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion-hidrobromid

0,20 g, az 5. lépés szerint kapott termék 10 ml desztillált vízzel képezett oldatát 20 °C-on 72 órán át keverjük. A reakcióelegyet leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk és a maradékot szárítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 0,13 g cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 68 %. Op.: 160-200 °C (bomlás).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,57 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 11,42 (s, 1H).

2. példa

3-(6-Klór-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion-hidrobromid

Az 1. példa 1-6. lépésénél ismertetett eljárást azzal a változtatással végezzük el, hogy az 1. példa 1. lépésénél felhasznált benzil-alkohol helyett az 5-klór-izomert alkalmazzuk. A cím szerinti vegyületet gyengén sárga kristályok alakjában kapjuk.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,19 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 4,78 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,45 (q, 1H), 8,59 (s, 1H), 11,35 (s, 1H).

3. példa

3-(4H-Kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion-hidrobromid

1. lépés

(2-Formilamino-benzil)-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-karbamidsav-benzil-észter

Az 1. példa 1-4. lépésénél ismertetett eljárást azzal a változtatással végezzük el, hogy az 1. példa 1. lépésénél (2-amino-fenil)-metanolt alkalmazunk. A cím szerinti vegyületet sárga por alakjában kapjuk.

2. lépés

N-{2-[(2,6-Dioxo-piperidin-3-il-amino)-metil]-fenil}-formamid-hidrobromid

1,00 g, az 1. lépés szerint kapott terméket az 1. példa 5. lépésénél leírt módon 3 ml jég-ecetes bróm-hidrogénsavval (33 %-os hidrogén-bromid) reagáltatunk. A reakcióelegy analóg módon történő feldolgozása után sárgás szilárd anyag alakjában 0,79 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel. Kitermelés 91 %.

3. lépés

3-(4H-Kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion-hidrobromid

0,91 g, a 2. lépés szerint kapott termék 5 ml desztillált vízzel képezett oldatát 20 °C-on 24 órán át keverjük. A reakcióoldatot vákuumban szárazra pároljuk. A szilárd maradékot di-etil-éterrel eldörzsöljük. Sárgás por alakjában 0,85 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés 99 %. Op.: 218-222 °C (bomlás).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,23 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 4,70 (d, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,98 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 11,35 (s, 1H).

4. példa

3-(2-Hidroxi-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion

15,90 g, a 3. példa 1. lépése szerint kapott terméket 950 ml tetrahydrofuranban oldunk és 15 g 10 %-os palládium-szén katalizátor jelenlétében 20 °C-on normál nyomáson hidrogénezünk. A katalizátort szűrővel elválasztjuk, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 10,30 g cím szerinti vegyület marad vissza (diasztereomer-keverék). Kitermelés 98 %. Op.: 185-188 °C.

5. példa

3-(4H-Kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion-hidroklorid



10,20 g, a 4. példa szerinti termék 210 ml metanollal képezett oldatát 3,2 ml 12 n sósavval 20 °C-on 24 órán át keverjük. Az oldószert vákuumban messzemenően eltávolítjuk. Kristályos cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet szűréssel elválasztunk és tisztítunk.

9,00 g cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 82 %. Op.: 172-178 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,22 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 4,70 (d, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,98 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 11,35 (s, 1H).

6. példa

3-(6-Metoxi-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion-hidroklorid

1. lépés

Hangyasav-(2-formilamino-5-metoxi-benzil)-észter

7,00 g (2-amino-5-metoxi-fenil)-metanol, 9,8 ml hangyasav-ciano-metil-észter és 0,05 g 4-N,N-dimetilamino-piridin 30 ml vízmentes tetrahidrofuránnal képezett oldatát 5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot 100 ml etil-acetátban felvesszük, majd 0 °C-ra hűtjük. A kiváló kristályokat vákuumban szűrjük, metanollal mossuk és vákuumban szárítjuk. 7,20 g cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 75 %. Op.: 117 °C.

2. lépés

N-(2-Hidroximetil-4-metoxi-fenil)-formamid

5,90 g, az 1. lépés szerint kapott termék 190 ml vízmentes acetonitril és 10,3 ml n-butanol elegyével képezett oldatához 1,70 g Candida antartica B lipázt (CAL-B) adunk. A reakcióelegyet 65 órán át 20 °C-on keverjük, szűrjük, acetonitrillel mossuk, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. 5,00 g cím szerinti vegyület marad vissza. Kitermelés 98 %. Op.: 97-98 °C.

3. lépés

N-(2-Formil-4-metoxi-fenil)-formamid

5,00 g, a 2. lépés szerint kapott terméket az 1. példa 2. lépésénél ismertetett eljárással analóg módon piridinium-dikromáttal oxidálunk. 3,62 g cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 72 %. Op.: 125-127 °C.

4. lépés

4-Karbamoil-2-(6-metoxi-4H-kinazolin-3-il)-butánsav

0,58 g L-glutamin 10 ml metanollal és 2 ml 2 n nátrium-hidroxiddal képezett oldatához 0,79 g, a 3. lépés szerint kapott termék és 30 ml metanol oldatát adjuk. Az elegyet 20 °C-on 1 órán át keverjük, majd 0 °C-ra hűtjük és részletekben 30 perc alatt 0,103 g nátrium-borohidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet 12 órán át 0 °C-on keverjük, majd pH 2-3 értékre állítjuk be és további 4 órán át 20 °C-on keverjük. Ezután nátrium-hidroxid oldattal semlegesítjük és a metanolt ledesztilláljuk. A vizes maradékot 2x15 ml dietil-éterrel mossuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 25 ml metanolban felvesszük és az oldhatatlan részekről szűréssel megszabadítjuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot a következő 5. lépésben tisztítás nélkül közvetlenül használjuk fel.

5. lépés

3-(6-Metoxi-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion-hidroklorid

1,20 g, a 4. lépés szerint kapott nyerstermék, 7 ml ecetsavanhidrid és 7 ml acetyl-klorid oldatát 70 °C-on 5 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 20 ml metanolban felvesszük és Amberlyst A-21 ioncserélővel 1 órán át keverjük. Az elegyet szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot flash-kromatográfiával és 4:1 arányú kloroform/metanol eleggyel végzett eluálással tisztítjuk. A szabad bázis alakjában kapott cím szerinti vegyületet 4 ml metanolban oldjuk, az oldatot 0,5 ml, hidrogén-klorid gázzal telített dietil-éterrel, majd 150 ml dietil-éterrel elegyítjük. A képződő só elválasztjuk és vákuumban szárítjuk. 0,29 g cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 23 % (a 4. lépés szerinti L-glutaminra vonatkoztatva).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,45 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 4,65 (d, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,98 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 11,32 (s, 1H).

7. példa

A 6. példában ismertetett eljárással analóg módon a megfelelő helyettesített eduktok felhasználásával az alábbi vegyületeket állítjuk elő (a hidrokloriddá történő történő átalakítást esetenként nem végezzük el).

- a) **3-(5-Klór-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion**
Op.: 245-250 °C (bomlás).
- b) **3-(8-Klór-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion**
Op.: 238-248 °C.
- c) **3-(6-Fluor-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion**
Op.: 75-79 °C.
- d) **3-(8-Metoxi-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion-hidroklorid**
Op.: 152-159 °C.
- e) **3-(7-Fluor-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion**
Op.: 239-241 °C (bomlás).
- f) **3-(7-Fluor-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion-hidroklorid**
Op.: 205-207 °C.
- g) **3-(4H-Benzo[g]kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion**
Op.: 238-242 °C.
- h) **3-(5-Fluor-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion**
Op.: 237-239 °C (bomlás).
- i) **3-(5-Nitro-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion**
Op.: 197-215 °C.

- j) **3-(7-Trifluor-metil)-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion**
Op.: 230-234 °C.
- k) **3-(7-Nitro-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion**
Op.: >360 °C.
- l) **3-(8-Bróm-6-metil-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion**
Op.: 258-265 °C.
- m) **3-(5-Metil-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion**
Op.: 217-227 °C.
- n) **3-(6,7-Difluor-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion**
Op.: 360 °C-től (bomlás).
- o) **3-Metil-3-(4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion**
¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,59 (s, 3H), 1,93-2,70 (m, 4H), 4,35 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 6,90-7,15 (m, 4H), 7,36 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

8. példa

3-(4,5-dihidrobenczo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidin-2,6-dion

1. lépés

N-[2-(2-Hidroxi-etil)-fenil]-formamid

12,6 ml hangyasavat 0 °C-on 15 ml ecetsavanhidridhez csepegtetünk. Az elegyet 2 órán át 60 °C-on keverjük, 20 °C-ra hűtjük, 140 ml tetrahydrofuránnal hígítjuk, -4 °C-ra hűtjük és ezen a hőmérsékleten 18,4 g 2-(2-amino-fenil)-etanol 185 ml tetrahydrofuránnal képezett oldatával cseppenként elegyítjük. A reakcióelegyet 3 órán át -6 °C-on keverjük, 25 %-os vizes kálium-hidrogén-karbonát oldattal semlegesítjük és 4x300 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Sárgás kristályok alakjában 18,4 g cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 94 %. Op.: 49-54 °C.



2. lépés

N-[2-(2-Oxo-etil)-fenil]-formamid, illetve 2-hidroxi-2,3-dihidroindol-1-karbaldehid
18,2 g, az 1. lépés szerint kapott termék 270 ml vízmentes diklór-etánnal képezett oldatát 0 °C-on keverés közben részletekben 49,4 g piridinium-dikromáttal elegyítjük. A reakcióelegyet 24 órán át 40 °C-on keverjük, celiten átszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot kovasavgélen végzett flash-kromatografálással és 1:1 arányú etil-acetát/ciklohexán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Sárgás szilárd anyag alakjában 7,5 g cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 42 %. A termék 84-91 °C-on bomlás közben olvad.

3. lépés

4-Karbamoil-2-(4,5-dihidrobenzo[d][1,3]diazepin-3-il)-vajsav

4,1 g L-glutamin 14 ml 2 n nátrium-hidroxid oldattal és 7 ml metanollal képezett oldatát 4,6 g, a 2. lépés szerint kapott termék és 110 ml metanol oldatával elegyítjük. A reakcióelegyet 2 órán át 20 °C-on keverjük, 0 °C-ra hűtjük, részletekben 0,64 g nátrium-borohidridet adunk hozzá és 0 °C-on 12 órán át keverjük. A reakcióoldatot 2 n sósavval pH 3,5 értékre állítjuk be, 20 órán át 20 °C-on keverjük, majd nátrium-hidroxid oldattal semlegesítjük. A kiváló szilárd anyagot szűrjük és a szűrletet vákuumban metanolmentesítjük. A vizes maradékból 3,0 g nyers cím szerinti vegyületet izolálunk, amelyet a következő lépésnél tisztítás nélkül használunk fel. Kitermelés 39 %.

4. lépés

3-(4,5-Dihidrobenzo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidin-2,6-dion

3,0 g, a 3. lépés szerint kapott terméket 12 ml ecetsavanhidridben 12 ml acetyl-kloriddal elegyítünk. A reakcióelegyet 32 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd 66 órán keresztül 50 °C-on keverjük, ezután vákuumban bepároljuk. A maradékot kovasavgélen végzett flash-kromatografálással és 4:1 arányú triklór-metán/metanol eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Sárgás szilárd anyag alakjában 0,79 g cím szerinti vegyületet kapunk, amely 250 °C-tól bomlás közben olvad. Kitermelés 28 %.

¹H-NMR (DMSO-d₆/D₂O): 2,10-2,20 (m, 1H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,60-2,75 (m, 2H),
3,10-3,14 (m, 2H), 3,54-3,85 (m, 2H), 4,89 (dd, 1H),
7,10-7,30 (m, 4H), 7,77 (s, 1H).

9. példa

a) 3-(5-Amino-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion-dihidroklorid

0,315 g, a 7. példa i) bekezdése szerint előállított termék 11 ml N,N-dimetil-formamiddal és 1,1 ml 2 n sósavval képezett oldatához 0,057 g 80 %-os platinadioxidot adunk, majd 20 °C-on 3 bar hidrogén-nyomás mellett katalitikusan hidrogénezzük. A katalizátort szűrés-sel eltávolítjuk és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó szilárd anyagot toluollal, illetve dietil-éterrel többször kezeljük és foszforpentoxid felett szárítjuk. A levegőn szétfolyó sötét színű kristályok alakjában 0,32 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés 88 %.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,10-2,80 (m, 4H), 4,35 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 5,03 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,90 (s, 2H), 11,34 (s, 1H).

b) 3-(7-Amino-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion-dihidroklorid

A cím szerinti vegyületet a 7. példa k) bekezdése szerinti termékből a 9a. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő. Kitermelés 81 %.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,86-1,94 (m, 1H), 2,02-2,33 (m, 2H), 2,40-2,59 (m, 1H), 4,51-4,57 (m, 2H), 5,02-5,08 (m, 1H), 6,68-6,76 (m, 1H), 6,93-7,10 (m, 2H), 8,50-8,56 (m, 1H), 8,96 (s, 2H), 11,27 (s, 1H).

10. példa

3-(7-Fluor-4H-kinazolin-3-il)-1-piperidin-1-il-metil-piperidin-2,6-dion

2,61 g, a 7. példa e) bekezdése szerint előállított termék 50 ml etanollal képezett oldatához 1 ml 37 %-os vizes formaldehid-oldatot és 0,8 ml piperidint adunk. A reakcióelegyet 1 órán át 50 °C-on keverjük, majd az oldószertől vákuumban messzemenően megszabadítjuk. A maradékot dietil-éterrel elegyítjük. A kiváló szilárd terméket szűrjük és vákuumban szárítjuk. Csaknem színtelen kristályok alakjában 2,83 g cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés 79 %.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,36-1,48 (m, 6H), 1,95-2,06 (m, 1H), 2,22-2,82 (m, 7H), 4,25 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,52-4,68 (m, 3H), 6,66 (dd, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,90-6,95 (m, 1H), 7,11 (s, 1H).

Immunmoduláló hatékonyság vizsgálata

Humán monociták lipopoliszachariddal történő stimulálása, IL-10 és IL-12 kiválasztása céljából:

Heparinezett teljes vér Ficoll-gradiens centrifugálásával nyert perifériás vér-mononukleáris sejtekből (PBMC) humán monocitákat izolálunk. Ennek során PBMC-t monocita-specifikus felületi CD14 molekula ellen irányított és szuperparamagnetikus mikrogöngyhöz (Miltenyi Biotech, Bergisch Gladbach) kapcsolt monoklonális antitestekkel inkubáljuk. A jelzett monocitákban a PBMC sejtkeverékből történő pozitív szelektálása céljából a teljes sejtszuspenziót ferromagnetikus hordozómátrixszal töltött oszlopra visszük fel, amelyet mágneses térbe helyezünk. A mikrogöngyökkel töltött sejtek a hordozómátrixhoz kötődnek, a jelzetlen sejtek az oszlopon áthaladnak és ezeket elöntjük. A mátrixot a mágneses térből kivesszük, majd az antitestekkel töltött sejteket a már nem mágneses oszlop pufferrel történő átöblítésével eluáljuk. A kapott CD14-pozitív monocita populáció tisztasága kb. 95-98 %. Ezeket a monocitákat 10^6 sejt/ml táptalaj (RPMI, 10 % magzati borjúsérummal kiegészítve) sűrűségben, a dimetil-szulfoxidban oldott teszt-vegyülettel 37°C -on 5 % széndioxid-tartalmú térben 1 órán át inkubáljuk. Ezután $20\ \mu\text{g/ml}$ LPS-t E. coli-ból adunk hozzá, majd 24 óra elteltével a sejtmentes tenyészet felülúszót levesszük, végül az IL-10, illetve IL-12 tartalmat meghatározzuk.

A sejtenyészet felülúszó IL-12 és IL-10 koncentrációját Sandwich-ELISA segítségével, két anti-IL-12, illetve IL-10 monoklonális antitest (Biosource Europe, Fleurus, Belgium) felhasználásával határozzuk meg. A referens standard görbéket humán IL-10, illetve IL-12 felhasználásával vesszük fel. Az IL-12 ELISA kimutatási határa $10\ \text{pg/ml}$, míg az IL-10 ELISA kimutatási határa $15\ \text{pg/ml}$. Az eredményeket az 1. táblázatban tüntetjük fel.

1. táblázat

Találmány szerinti teszt-vegyületek LPS által aktivált monociták IL-12 és IL-10 termelésére kifejtett hatásának a thalidoméval történő összehasonlítása

Példa sorszáma	IL-12 termelés gátlása		IL-10 termelés növelése
	maximális	IC ₅₀	maximális (%)
1.	99	5	360
3.	98	10	230
7a.	98	1	365
7h.	97	6	316
7f.	98	0,8	420
7n.	84	42	263
7m.	89	50	202
7i.	96	36	211
Thalidomid	80	100	180

Az (I) általános képletű, a 3-helyzetben heterociklikus-csoporttal helyettesített piperidin-2,6-dionok az LPS által aktivált monociták IL-12 termelését koncentrációfüggő módon hatékonyan visszaszorítják. Érdekes, hogy a találmány szerinti vegyületek az IL-10 termelést ugyanebben a koncentrációtartományban jelentős mértékben fokozzák. A maximális IL-12 gátlás és az IC₅₀ értékek jelentős módon felülmúlják a thalidomid megfelelő értékeit. A leghatékonyabb vegyületek aromás gyűrűje az 5- vagy 7-helyzetben klór- vagy fluor-helyettesítőt hordoz, illetve helyettesítetlen.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű, a 3-helyzetben heterociklikus-csoporttal helyettesített piperidin-2,6-dionok

[mely képletben

R^1 és R^2 azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogén-, bróm-, klór-, fluoratom, trifluor-metil-, hidroxil-, nitro-, amino-, dimetilamino-, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi- vagy fenil-csoport; vagy R^1 és R^2 együtt kondenzált benzol-gyűrűt képez, mimellett a gyűrűk adott esetben R^1 és/vagy R^2 csoporttal helyettesítve lehetnek; ahol R^1 és R^2 jelentése a fent megadott;

R^3 jelentése hidrogénatom, metil-csoport, vagy - amennyiben a C-N- kötés egyeskötés - úgy hidroxil-, 1-3 szénatomos alkoxi- vagy [O(CO)-1-3 szénatomos alkil]-csoport; vagy szénatommal együtt karbonil-csoportot képez;

R^4 jelentése hidrogénatom, fluoratom, trifluor-metil- vagy 1-3 szénatomos alkil-csoport;

R^5 jelentése hidrogénatom, hidroxil-csoport vagy $CH_2-NR^6R^7$ csoport (ahol R^6 és R^7 azonos vagy különböző lehet és jelentésük egyenes- vagy elágazóláncú 1-6 szénatomos alkil-csoport; vagy R^6 és R^7 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, pirrolidin-, piperidin-, hexametilénimin- vagy morfolin-gyűrűt képez);

n értéke 0 vagy 1; és

m értéke 0, 1 vagy 2]

és tiszta enantiomerjeik vagy a nem-racém enantiomer-keverékek, racemátok, diasztereomerek vagy diasztereomer-keverékek, a bázisok vagy gyógyászatiilag alkalmas savakkal képezett sóik formájában.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

R^1 és R^2 azonos vagy különböző és jelentésük hidrogén-, bróm-, klór-, fluoratom, trifluor-metil-, nitro-, amino-, 1-3 szénatomos alkil- vagy 1-3 szénatomos alkoxi-csoport; vagy R^1 és R^2 együtt kondenzált benzol-gyűrűt képez;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy metil-csoport; és

R^5 jelentése hidrogénatom vagy $CH_2-NR^6R^7$ csoport; ahol R^6 és R^7 a nitrogén-

atommal együtt, amelyhez kapcsolódik, piperidin-gyűrűt képez;

n értéke 0 és

m értéke 1 vagy 2.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 és R^2 azonos vagy különböző lehet és jelentésük hidrogénatom, klóratom, fluoratom, metil- vagy nitro-csoport; R^3 , R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom; n értéke 0; m értéke 1 és a C=N kötés kettős-kötés.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben az R^1 és R^2 szubsztituens az 5- vagy 7-helyzethez kapcsolódik.

5. Az 1. igénypont szerinti alábbi vegyületek:

3-(7-klór-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion és a megfelelő hidrobromid;

3-(6-klór-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion és a megfelelő hidrobromid;

3-(4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion és a megfelelő hidrobromid vagy hidroklorid;

3-(2-hidroxi-1,4-dihidro-2H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;

3-(6-metoxi-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion és a megfelelő hidroklorid;

3-(5-klór-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;

3-(8-klór-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;

3-(6-fluor-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;

3-(8-metoxi-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion és a megfelelő hidroklorid;

3-(7-fluor-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion és a megfelelő hidroklorid;

3-(4H-benzo[g]kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;

3-(5-fluor-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;

3-(5-nitro-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;

3-[(7-trifluor-metil)-4H-kinazolin-3-il]-piperidin-2,6-dion;

3-(7-nitro-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;

3-(8-bróm-6-metil-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;

3-(5-metil-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;

3-(6,7-difluor-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;

3-metil-3-(4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion;

- 3-(4,5-dihidrobenczo[d][1,3]diazepin-3-il)-piperidin-2,6-dion;
 3-(5-amino-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion és a megfelelő dihidroklorid;
 3-(7-amino-4H-kinazolin-3-il)-piperidin-2,6-dion és a megfelelő dihidroklorid;
 3-(7-fluor-4H-kinazolin-3-il)-1-piperidin-1-il-metil-piperidin-2,6-dion.

6. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű, a 3-helyzetben heterociklikus-csoporttal helyettesített piperidin-2,6-dionok előállítására, *azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű 3-bróm-piperidin-2,6-dion-származékkal történő reagáltatással (IA) általános képletű vegyületté alkilezünk [ahol az (IA), (II) és (III) általános képletű vegyületekben R^1 - R^4 jelentése a fent megadott]; majd R^5 helyén hidrogénatomtól eltérő csoportot tartalmazó vegyületek előállítása esetén, ezt a csoportot formaldehiddel és adott esetben valamely HNR^6R^7 általános képletű aminnal (ahol R^6 és R^7 jelentése a fent megadott) történő reagáltatással bevisszük; és R^4 helyén hidrogénatomot tartalmazó (IA) általános képletű vegyületbe az R^4 helyén levő fluoratomot, trifluor-metil-csoportot vagy 1-3 szénatomos alkil-csoportot önmagában ismert alkilezési vagy halogénezési reakciókkal bevisszük.*

7. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű, a 3-helyzetben heterociklikus-csoporttal helyettesített piperidin-2,6-dionok előállítására, *azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű amino-vegyületet egy (IV) általános képletű 3-bróm-piperidin-2-on-származékkal (IB) általános képletű vegyületté alkilezünk; a kapott (IB) általános képletű vegyületet - előnyösen m-klór-perbenzoesavval vagy ruténium(IV)oxid/nátrium-perjodát rendszerrel - valamely (IA) általános képletű vegyületté oxidáljuk; és adott esetben valamely más R^4 és/vagy R^5 csoportot a fentiekben (5. igénypont) leírt módon bevisszük.*

8. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű, a 3-helyzetben heterociklikus-csoporttal helyettesített piperidin-2,6-dionok előállítására, amelyekben m értéke 1; n értéke 0 és R^3 jelentése hidrogénatom vagy hidroxil-csoport, *azzal jellemezve, hogy a megfelelő 2-amino-benzilalkohol szelektív N-formilezésével vagy a N,O-bisz-formil-származék szelektív O-deformilezésével előállítható (VI) általános képletű formamid-származékot önmagában ismert módon valamely (VII) általános képletű benzaldehid-*

-származékká oxidáljuk; a (VII) általános képletű benzaldehyd-származékot glutaminnal komplex bór-hidridek felhasználásával (VIII) általános képletű vegyületté alakítjuk; a (VIII) általános képletű vegyületet aktiváló reagens - előnyösen N,N'-karbonil-diimidazol - jelenlétében (IX) általános képletű glutárimiddé ciklizáljuk; előnyösen az aminos-csoport védőcsoporttal, előnyösen benziloxikarbonil-csoporttal - történő előzetes megvédése után, majd a védőcsoport lehasítása mellett; mimellett

A) a (IX) általános képletű vegyületet protikus oldószerben savas katalízissel olyan (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, amelyben R^1 , R^2 és R^4 jelentése a fent megadott; m értéke, n értéke 0; a C=N kötés kettőskötés és R^3 , illetve R^5 jelentése hidrogénatom; majd R^5 helyén hidrogénatomtól eltérő csoportot tartalmazó vegyületek előállításánál, ezt a csoportot a vegyületbe bevisszük; vagy

B) a védőcsoporttal védett aminos-csoportot tartalmazó (IX) általános képletű vegyületből a védőcsoportot hidrogenolitikusan lehasítjuk és ily módon olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, amelyben R^1 , R^2 és R^4 jelentése a fent megadott; a C-N kötés egyesítés és R^3 jelentése hidroxil-csoport; és a kapott terméket adott esetben szerves oldószerben híg savval végzett vízlehasítással olyan (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, amelyben a C=N kötés kettőskötés és R^3 jelentése hidrogénatom.

9. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű, a 3-helyzetben heterociklikus-csoportot tartalmazó piperidin-2,6-dionok előállítására, amelyekben m értéke 1 és n értéke 0 és R^3 jelentése hidrogénatom, *azzal jellemezve, hogy* valamely (VII) általános képletű vegyületet a 7. igénypont szerinti eljárással előállítunk és redukcióval aminos-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítjuk (mely képletben R^1 , R^2 és R^4 jelentése a fent megadott); a (X) általános képletű vegyületet gyűrűzárással a C=N kötés helyén kettőskötést tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, majd adott esetben más R^4 és/vagy R^5 csoportot a korábbiakban (6. igénypont) leírt módon bevisszük.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* analóg módon olyan (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyekben m értéke 2.

11. Gyógyszer, amely legalább egy, az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet és/vagy enantiomerjét, diasztereomerjét tartalmazza a bázis vagy gyógyászatilag alkalmas savval képezett sója formájában.

12. A 8. igénypont szerinti immunmoduláló hatású, gyulladáscsökkentő, autoimmun megbetegedések és/vagy hematológiai-onkológiai megbetegedések kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyszer.

13. Legalább egy, az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület és/vagy enantiomerje, diasztereomerje, a bázis vagy gyógyászatilag alkalmas savval képezett sója alakjában, felhasználása gyulladáscsökkentő, illetve autoimmun megbetegedések és/vagy hematológiai-onkológiai megbetegedések kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyszer előállítására.

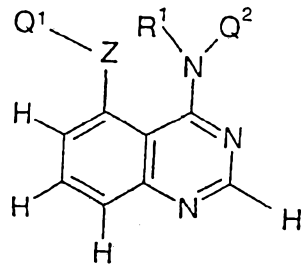
+ 2 lap rajz

61

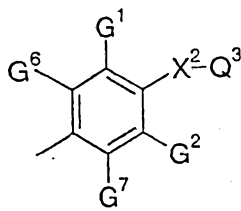
A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

Dr. Jánosy György
103 Budapest, Dózsa György út. 24.
Tel: 218-4488

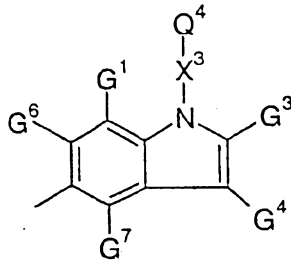
**NYOMDAPÉLDÁNY
MÁSOLATA**



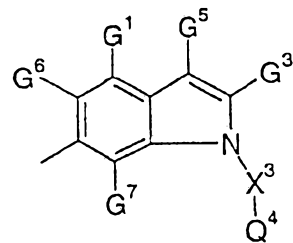
1



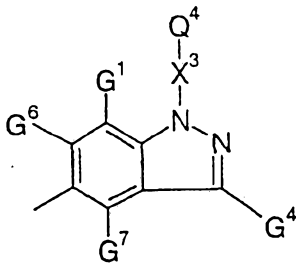
1a



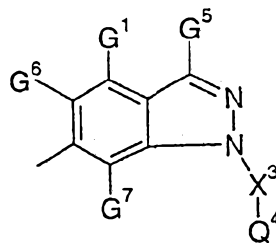
1b



1c



1d

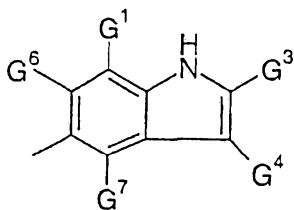


1e

158/1286

Dr. Jaksóvszky Györgyné
ügyvéd
1093 Budapest, Kőrösi u. 24.
Tel.: 218-4148 / Fax: 218-4506

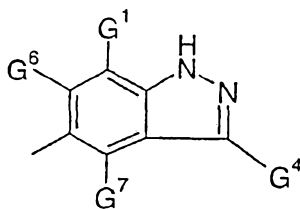
NYOMDAPÉLDÁNY ^{6/2}
MÁSOLATA



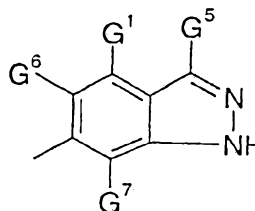
Ib'



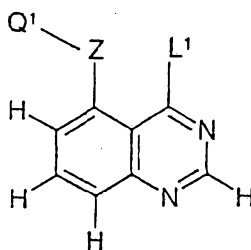
Ic'



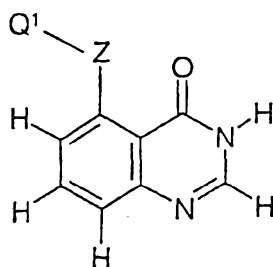
Id'



Ie'

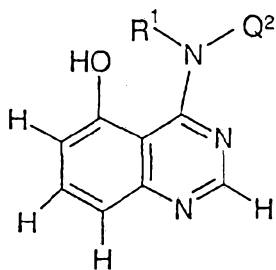


II

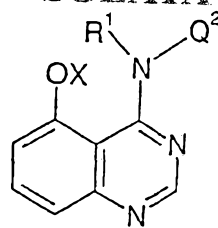


III

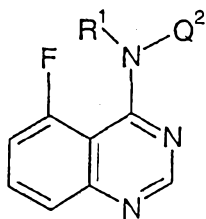
NYOMDAPÉLDÁNY
MÁSOLATA



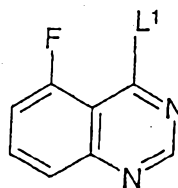
VI



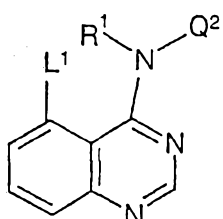
VII



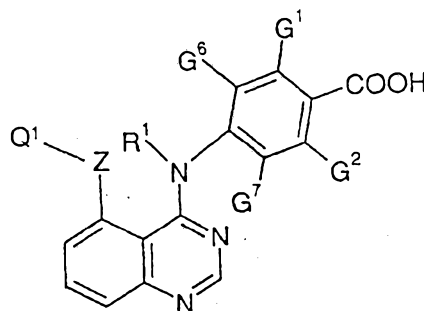
VIII



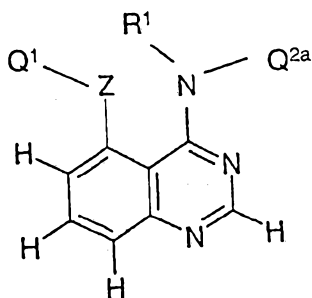
IX



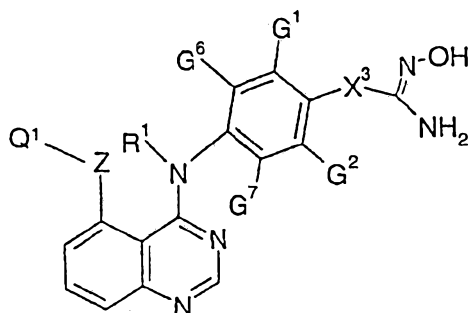
X



XI

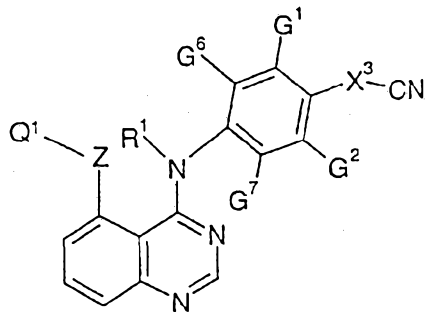


XII

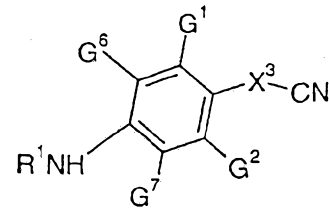


XIII

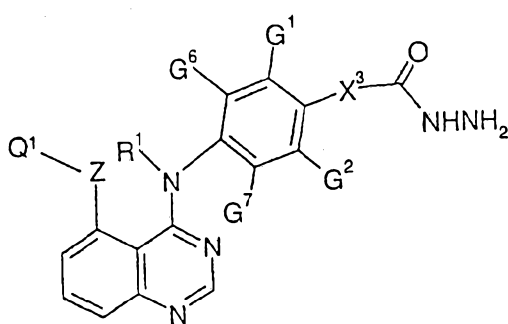
**NYOMDAPÉLDÁNY
MÁSOLATA**



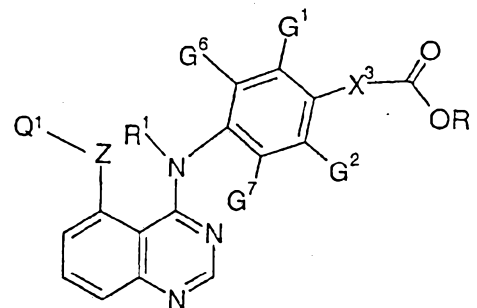
XIV



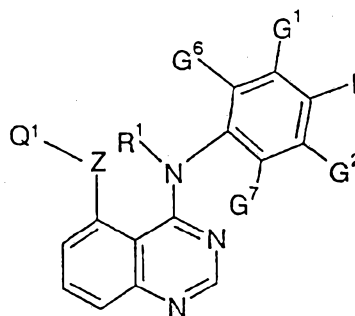
XV



XVI



XVII

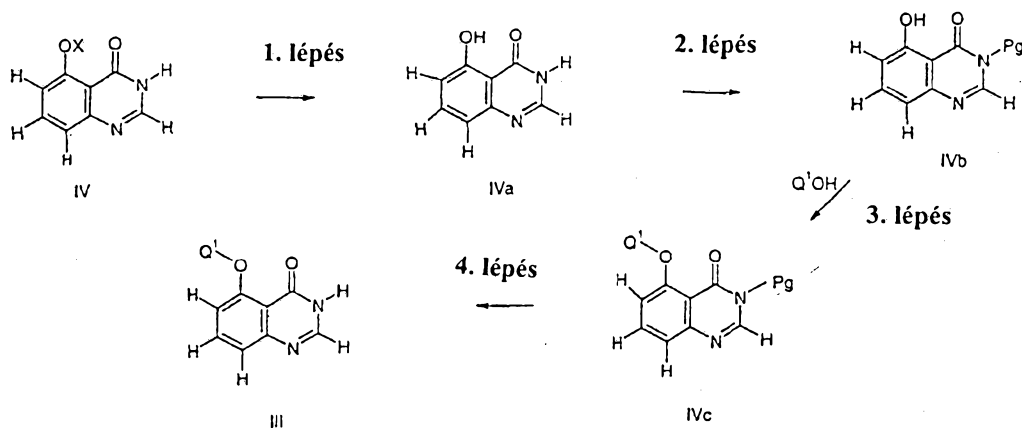


XVIII

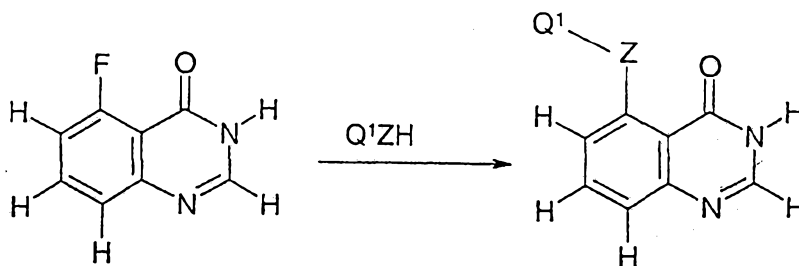
Dr. Jánosvári Györgyné
1093 Budapest, Kézdivásár u. 24.
Tel.: 218-4148 Fax: 218-4506

**NYOMDAPÉLDÁNY
MÁSOLATA**

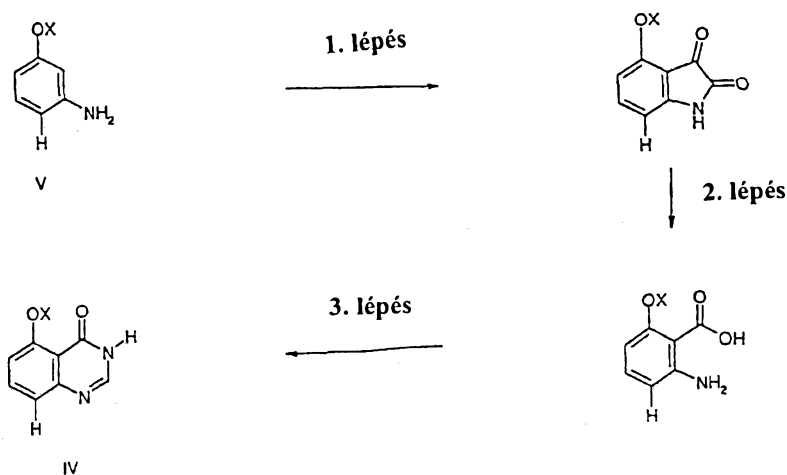
1. reakcióvázlat



1a. reakcióvázlat

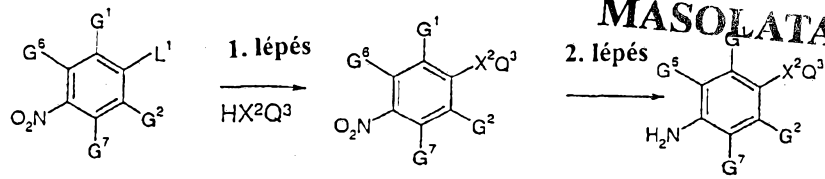


2. reakcióvázlat

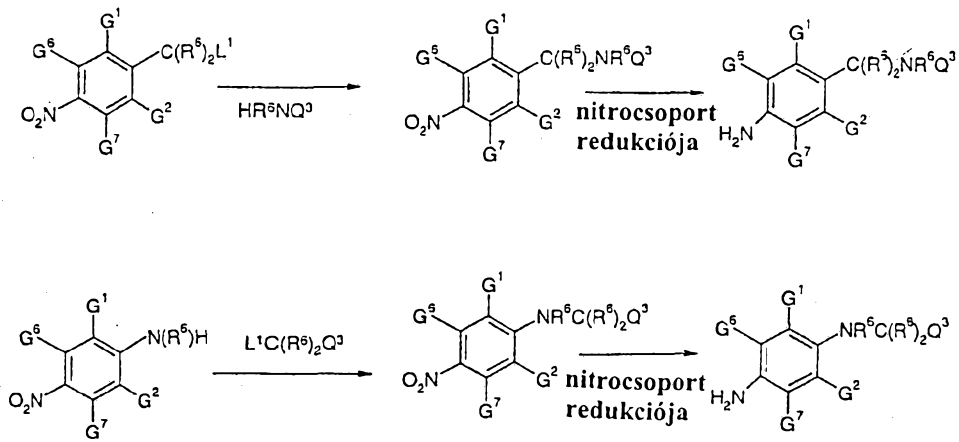


Dr. Jalsovszky Györgyné
 ügyvéd
 1093 Budapest, Könyvtár u. 24.
 Tel.: 218-4148 Fax: 218-4506

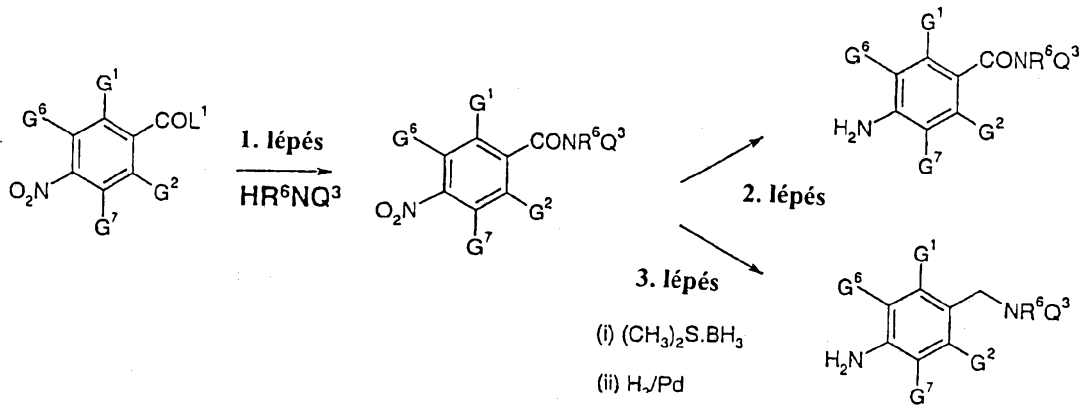
3. reakcióvázlat



3a. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat



5. reakcióvázlat

