

P0201911

**IL-1 β és THF- α inhibitor hatású aminobenzofenon-származékok és
ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények**

KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek sói, szolvátjai, továbbá a megfelelő készítmények képezik.

A találmány szerinti vegyületek (esetleg kombinációban) eredményesen alkalmazhatók például asztma, allergia, ízületi gyulladás, köszvény, atheroszklerózis, gyulladásos bőr- és bélbetegség, szeptikus sokk, osteoporózis és akne kezelésére és/vagy megelőzésére. Az (I) általános képletben

- R₁ jelentése például egy vagy több hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, trifluormetil-, amino-, alkil-, alkoxi-, alkiltio-, ciano-, karbamoil-, nitro- vagy fenilcsoport, azzal a feltétellel, hogy mindenképpen van orto-helyzetű R₁ szubsztituens,
- R₂ jelentése például egy orto-helyzetben lévő szubsztituens, hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, trifluormetil-, amino-, alkil-, alkoxi-, alkoxikarbonil-, ciano-, karbamoil-, nitro- vagy fenilcsoport közül választva, továbbá
- R₃ jelentése például egy vagy több hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, trifluormetil-, amino-, alkil-, alkoxi-, alkoxikarbonil-, ciano-, karbamoil-, fenil- vagy karboxics csoport,
- R₄ jelentése hidrogénatom, alkil- vagy allilcsoport;
- Q jelentése vegyértékkötés vagy -C(R₆)(R₇)(-O-C=O)- általános képletű csoport,
- Y jelentése például adott esetben szubsztituált 5-15 szénatomos alkil-, 3-10 szénatomos monociklusos szénhidrogén- vagy fenilcsoport;
- X jelentése oxigénatom vagy kénatom.

Jellemező képlet (I).

Dr. Miklós Kőrösi

**IL-1 β és TNF- α inhibitor hatású aminobenzofenon-származékok és
ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények**

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát az új (I) általános képletű vegyületek és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik.

A találmány eddig nem ismert vegyület csoportra vonatkozik, amely vegyületek gyulladásgátló hatást mutatnak; a találmány tárgyhoz tartoznak ezen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények is, amelyek adhatók asztma, allergia, ízületi gyulladás, ideértve a reumás ízületi gyulladást, csigolya ízületi gyulladást is, valamint köszvény, érelmeszesedés, krónikus gyulladásos bélbetegség (Crohn-féle betegség), burjánzásos és gyulladásos bőr rendellenességek, mint pszoriázis és atopiás dermatitisz, továbbá uveitis, szeptikus sokk, AIDS és akne kezelésére és megelőzésére.

Korábban már több rokon szerkezetű aminobenzofenon-származékot [így például 4-(2-amino-4-nitrofenilamino)-benzofenont] ismertettek [Hussein, F.A. és munkatársai: Iraqi J. Sci., 22, 54-66 (1981)]. Azonban ezen közleményben nem történik említés a vegyületek felhasználásáról. A PCT/DK98/00008 számú közrebocsátási iratban olyan aminobenzofenon inhibitorokat ismertetnek, amelyek in vitro körülmények között gátolják az interleukin 1 β (IL-1 β) és a tumor nekrosis faktor (TNF- α) kiválasztását; ezen vegyületek feltehetően eredményesen alkalmazhatók olyan gyulladásos betegségek kezelésére, ahol a citokinek képződése játszik szerepet a betegség kialakulásánál, így például az asztma, reumás ízületi gyulladás, pszoriázis, kontakt dermatitisz és atopiás dermatitisz esetében. Ezen kívül a PCT/DK98/00008 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett vegyületeket in vivo körülmények között is vizsgálták a

12-O-tetradekanoilforbol-13-acetáttal (TPA) rágsálóknál előidézett krónikus bőrgyulladásos modellel, ellenőrizve a vegyületek gyulladásellenes tulajdonságait [De Young, L.M. és munkatársai: Agents Actions, **26**, 335-341 (1989); Carlson, R.P. és munkatársai: Agents Actions, **17**, 197-204 (1985); Alford, J. G. és munkatársai, Agents Action, **37** (1992); Stanley, P.L. és munkatársai: Skin Pharmacol., **4**, 262-271 (1991)]. Ezen krónikus bőrgyulladásos modellnél a vizsgált vegyületek hidrokortizonnal azonos hatásúnak mutatkoztak.

A találmány célját olyan további aminobenzofenon-származékok és ezekkel rokon vegyületek kidolgozása képezi, amelyek kedvező farmakológiai hatással rendelkeznek.

A találmány szerinti új (I) általános képletű aminobenzofenon-származékok in vitro körülmények között hatásosan gátolják az interleukin 1β (IL- 1β) és a tumor nekrosis faktor (TNF- α) kiválasztását, így ezen vegyületek eredményesek lehetnek olyan gyulladásos betegségek kezelésénél, ahol a betegségek kialakulásánál a citokinek, vagy még közelebbről, az interleukin 1β (IL- 1β) és a tumor nekrosis faktor α (TNF- α) kiválasztása játszik szerepet. A citokinek gátlása és működésének csökkentése feltehetően az MAP kinázok gátlásával függ össze.

A találmány összefoglalása

A találmány szerinti vegyületeket és ezek gyógyászatilag megfelelő sóit, hidrátjait és szolvátjait az (I) általános képlettel írhatjuk le, ahol a képletben

R_1 jelentése egymástól függetlenül egy vagy több, azonos vagy egymástól eltérő hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, merkaptó-, trifluormetil-, amino-, 1-3 szénatomos alkil-, 2-3 szénatomos olefin-, 1-3 szénatomos alkoxi-, 1-3 szénatomos

alkiltio-, 1-6 szénatomos alkilamino-, 1-3 szénatomos alkoxi-karbonil-, ciano-, karbamoil-, nitro- vagy fenilcsoport, azzal a feltétellel, hogy amennyiben R_1 egy szubsztituenszt jelent, úgy az az orto-helyzetben van jelen, amennyiben R_1 egynél több szubsztituenszt jelent, úgy az R_1 szubsztituensek közül legalább az egyik az orto-helyzetben van jelen,

R_2 jelentése egy orto-helyzetben lévő szubsztituens, hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, merkaptó-, trifluormetil-, amino-, 1-3 szénatomos alkil-, 2-3 szénatomos olefin-, 1-3 szénatomos alkoxi-, 1-3 szénatomos alkiltio-, 1-6 szénatomos alkilamino-, 1-3 szénatomos alkoxikarbonil-, ciano-, karbamoil-, nitro- vagy fenilcsoport közül választva, továbbá

R_3 jelentése egymástól függetlenül egy vagy több, azonos vagy egymástól eltérő hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, merkaptó-, trifluormetil-, amino-, 1-3 szénatomos alkil-, 2-3 szénatomos olefin-, 1-3 szénatomos alkoxi-, 1-3 szénatomos alkiltio-, 1-6 szénatomos alkilamino-, 1-3 szénatomos alkoxi-karbonil-, ciano-, karbamoil-, fenil- vagy karboxicsoport,

R_4 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil- vagy allilcsoport;

Q jelentése vegyértékkötés vagy $-C(R_6)(R_7)(-O-C=O)-$ általános képletű csoport, amelyben R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, trifluormetil- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

Y jelentése 5-15 szénatomos alkil-, 2-15 szénatomos olefin-, 3-10 szénatomos monociklusos szénhidrogén- vagy fenilcsoport, amely csoportok mindegyike adott esetben egy vagy több, azonos vagy egymástól eltérő R_5 -tel jelölt szubsztituenssel lehet szubsztituálva; vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely egy

vagy több R_5 csoporttal van szubsztituálva, vagy Y jelentése $-\text{CH}_2-(\text{Z}-\text{O})_n-\text{Z}$ általános képletű csoport, amelyben Z jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, n értéke 1-nél nagyobb egész szám, ahol az Y csoportban legfeljebb 15 atomból álló folytonos lineáris atomszekvencia található;

R_5 jelentése halogénatom, hidroxil-, merkaptó-, trifluormetil-, amino-, 1-3 szénatomos alkoxi-, 1-3 szénatomos alkiltio-, 1-6 szénatomos alkilamino-, 1-3 szénatomos alkoxikarbonil-, ciano-, azido-, nitrocsoport, $-\text{COOH}-$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}'$ vagy $-\text{COONR}'\text{R}'$, ahol R' jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport;

X jelentése oxigénatom vagy kénatom.

A találmány részletes ismertetése

A találmány előnyös megoldását képezik azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R_1 jelentése előnyösen egy vagy több, azonos vagy egymástól eltérő fluoratom, klóratom, bróm-atom, hidroxil-, trifluormetil-, amino-, 1-2 szénatomos alkil-, 2-3 szénatomos alkenil-, (1-3 szénatomos alkoxi)-karbonil- vagy cianocsoport. R_2 jelentése előnyösen egy vagy több, azonos vagy egymástól eltérő hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, hidroxil-, trifluormetil-, amino-, 1-3 szénatomos alkil-, 2-3 szénatomos alkenil- vagy 1-3 szénatomos alkoxics csoport. R_3 jelentése előnyösen egy vagy több, azonos vagy egymástól eltérő hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, trifluormetil-, 1-3 szénatomos alkil-, 2-3 szénatomos alkenil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, (1-3 szénatomos alkoxi)-karbonil-, ciano- vagy karboxics csoport. R_4 jelentése előnyösen hidrogénatom, 1-2 szénatomos alkil- vagy allilcsoport. X jelentése előnyösen oxigénatom. Q jelentése előnyösen vegyértékkötés vagy $-\text{CH}_2-\text{O}-$ $-\text{C}=\text{O}-$.

Még előnyösebben Y jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely egy vagy több, azonos vagy egymástól eltérő szubsztituenszt hordozhat halogénatom, hidroxil-, amino-, 1-2 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkilamino-, (1-3 szénatomos alkoxi)-karbonil-, ciano-, azidocsoport, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}'$ vagy $-\text{CONRR}'$ csoport közül választva, ahol R és R' jelentése 1-2 szénatomos alkilcsoport; vagy Y jelentése 5-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 5-8 szénatomos cikloalkén- vagy fenilcsoport; amely csoportok mindegyike adott esetben szubsztituálva lehet egy vagy több, azonos vagy egymástól eltérő szubsztituenssel halogénatom, hidroxil-, amino-, 1-2 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkilamino-, (1-3 szénatomos alkoxi)-karbonil-, ciano-, azidocsoport, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}'$ vagy $-\text{CONRR}'$ közül választva, ahol R és R' jelentése 1-2 szénatomos alkilcsoport.

Még előnyösebb esetben R_1 jelentése egy vagy több, azonos vagy egymástól eltérő szubsztituens fluoratom, klóratom, brómatom, hidroxil-, metil- vagy metoxics csoport közül választva; előnyös, ha az R_1 helyén álló csoport a 2-es helyzetben van jelen, előnyösen R_1 jelentése 2-metilcsoport. R_2 jelentése legelőnyösebben egy vagy több, azonos vagy egymástól eltérő hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, hidroxil-, metil- vagy metoxics csoport, és az R_2 helyén álló csoport a 2-es helyzetben van jelen, legelőnyösebb esetben R_2 jelentése 2-klóratom. R_3 és R_4 jelentése legelőnyösebb esetben hidrogénatom, Y jelentése legelőnyösebben 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely szubsztituálva van halogénatommal, hidroxil-, amino-, ciano-, azido- vagy $-\text{COOH}$ -csoporttal vagy Y jelentése 5-6 szénatomos alkil-, 5-6 szénatomos karbociklusos- vagy fenilcsoport, amely cso-

portok mindegyike adott esetben szubsztituálva lehet egy vagy több, azonos vagy egymástól eltérő szubsztituenssel klóratom, brómatom, hidroxil-, amino-, azido-, (1-2 szénatomos alkoxi)-karbonil-, ciano-, -COOH, -CONH₂, -CON(CH₃)₂ csoport közül választva.

Legelőnyösebb esetben Y jelentése metil-, 1-klór-metil-, 2-azido-etil-, hexil-, 6-klór-hexil- vagy fenilcsoport.

Előnyösek az alábbi találmány szerinti vegyületek és ezek gyógyászatilag megfelelő sói, hidrátjai és szolvátjai:

hexil-N- [2- [3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino] fenil] karbamát [(101) vegyület];

6-klór-hexil-N- [2- [3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino] fenil] karbamát [(102) vegyület];

fenil-N-[2-(4-benzoilfenilamino)fenil]karbamát [(103) vegyület];

2-azido-etil-N- [2- [3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino] fenil] karbamát [(104) vegyület];

fenil-N- [2- [3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino] fenil] karbamát [(105) vegyület];

1-klórmetil-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(106) vegyület];

ciklopentil-N- [2- [3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino] fenil] karbamát [(107) vegyület];

ciklohexil-N- [2- [3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino] fenil] karbamát [(108) vegyület];

1-acetoximetil-N- [2- [3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino] fenil] karbamát [(109) vegyület];

ciklopentil-N-[5-bróm-2-[3-klór-4-(2,3-dimetilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(110) vegyület];

ciklopentil-N-[5-bróm-2-[3-klór-4-(4-n-butil-2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(111) vegyület];

ciklopentil-N-[5-bróm-2-[3-klór-4-(4-klór-2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(112) vegyület];

ciklopentil-N-[5-bróm-2-[3-fluor-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(113) vegyület];

ciklopentil-N-[5-bróm-2-[3-klór-4-(2,4,5-trimetilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(114) vegyület];

ciklopentil-N-[5-bróm-2-[3-klór-4-(4-fluor-2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(115) vegyület];

ciklopentil-N-[5-bróm-2-[3-klór-4-(2,5-dimetilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(116) vegyület];

ciklopentil-N-[5-bróm-2-[3-klór-4-(3-klór-2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(117) vegyület];

ciklopentil-N-[5-bróm-2-[3-fluor-4-(4-metoxi-2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(118) vegyület];

ciklopentil-N-[5-bróm-2-[3-klór-4-(4-etoxi-2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(119) vegyület];

ciklopentil-N-[5-bróm-2-[3-etoxi-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(120) vegyület];

1-(3-(Metoxikarbonil)propanoiloxi)metil-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(121) vegyület];

1-(3-(metoxikarbonil)propanoiloxi)etil-N-2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(122) vegyület];

1-(3-Karboxipropanoiloxi)metil-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(123) vegyület];

1-(3-karboxipropanoiloxi)etil-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(124) vegyület];

1-(hexanoiloxi)metil-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(125) vegyület];

1-(3-(metoxikarbonil)propanoiloxi)metil-N-[5-bróm-2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(126) vegyület];

1-(3-karboxipropanoiloxi)metil-N-[5-bróm-2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(127) vegyület];

1-klórmetyl-N-[5-bróm-2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(128) vegyület].

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R_1 , R_2 és R_3 jelentése egy szubsztituens, továbbá R_1 és R_2 előnyösen az orto-helyzetben van jelen.

A leírásban alkalmazott kifejezések jelentését az alábbiakban adjuk meg:

az "alkil" kifejezés alkánvegyületekből származtatott, bármely szénatomról egy hidrogénatom eltávolításával képzett csoportot jelent, ide tartoznak alosztályként a normál alkil- (n-alkil), valamint a primer, szekunder és terciér alkilcsoportok, ahol a szénatomok száma meg van határozva, így például 1-3 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkil-, 5 szénatomos alkil-, 5-15 szénatomos alkil-, 6-10 szénatomos alkil-, metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, izobutyl-, szek-butyl- vagy terc-butyl-csoport. Az "alkánvegyület" kifejezés C_nH_{2n+2} általános képletű nemgyűrűs elágazó vagy egyenesláncú szénhidrogénre vonatkozik, amely csak hidrogénatomokból és telített szénatomokból áll.

Az "olefincsoport" megjelölés egyenes vagy elágazó láncú nemgyűrűs szénhidrogéncsoportra vonatkozik, amelyben egy vagy több szén-szén kettőskötés van jelen, amelyek E vagy Z sztereokémiai szerkezetűek lehetnek, és ahol a szénatomok száma meg van hatá-

rozva. A kifejezés magában foglalja például a 2-15 szénatomos olefincsoportot, mint például a 2-15 szénatomos alkenilcsoportot; a 2-3 szénatomos olefincsoportot, előnyösen 2-3 szénatomos alkenilcsoportot; a vinil-, allil-, 1-butenil-, 2-butenil-, valamint 2-metil-2-propenoil-csoportot. Előnyösek azok az olefincsoportok, amelyekben csak egy szén-szén kettőskötés van jelen, ezeket a leírásban alkenilcsoportnak nevezzük.

Az "alkoxi" kifejezés $-OR$ általános képletű csoportot jelöl, amelyben R jelentése fentiek szerint definiált alkilcsoport, az alkoxicsoporthoz példaként említjük meg az 1-3 szénatomos alkoxi-, 1-2 szénatomos alkoxi-, metoxi-, etoxi-, n-propoxi-csoportot és hasonlókat.

Az "1-3 szénatomos alkiltio" megjelölés $-SR$ általános képletű csoportot jelent, amelyben R jelentése fentiek szerint definiált alkilcsoport; az alkiltiocsoportokra példaként említjük meg a metiltio-, etiltio-, n-propiltio- és 2-propiltio-csoportot.

Az "1-6 szénatomos alkilamino" kifejezés $-NHR$ vagy $-NR_2$ általános képletű csoportot jelent, ahol a képletben R jelentése fentiek szerint definiált, 1-6 szénatomos alkilcsoport, az alkilamino-csoportokra példaként említjük meg a metilamino-, dimetilamino-, di-(n-propil)amino- és n-butil(etil)amino-csoportot.

Az "(1-3 szénatomos alkoxi)-karbonil" kifejezés $-COOR$ általános képletű csoportot jelöl, ahol a képletben R jelentése fentiek szerint definiált alkilcsoport; az alkoxikarbonilcsoportokra példaként említjük meg a metoxikarbonil-, etoxikarbonil, n-propoxikarbonil- és izopropoxi-karbonil-csoportot.

A "3-10 szénatomos monociklusos szénhidrogéncsoport" kifejezés telített cikloalkánokat és telítetlen gyűrűs olefineket jelöl, mint a

gyűrűn belül egy kettőskötést tartalmazó cikloalkén vegyületeket, amelyek 3-10 szénatomosak, ezek közül említjük meg példaként a 3-8 szénatomos cikloalkil-, így ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexil- és ciklooktilcsoportokat, valamint a 3-10 szénatomos cikloalkéncsoportokat, mint a 3-8 szénatomos cikloalkéncsoportot. Speciális példaként említjük a cikloprop-2-enil-, ciklobut-2-enil-, ciklopent-2-enil-, ciklohex-3-enil- és ciklonon-4-enil-csoportot.

Az "amino" kifejezés -NH_2 csoportot jelent.

A "karbamoil" kifejezés -CONH_2 , -CONHR és -CONRR' csoportot jelöl, amelyekben R és R' jelentése fentiek szerint definiált alkilcsoport.

A "karboxi" kifejezés -COOH képletű csoportot jelöl.

A "halogén" kifejezés fluoratomot, klóratomot, brómatomot és jódatomot jelent, ezek közül a fluoratom, klóratom és brómatom az előnyös.

Az R_1 és R_2 helyén álló fenilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet, így például hidroxil-, amino-, nitro-, cianocsoporttal, halogén-atommal, előnyösen szubsztituensként jelen lehet fluoratom, klóratom vagy brómatom, metil- vagy metoxicssoport.

A találmány szerinti vegyületeket sók formájában alkalmazhatjuk, ezeket gyógyászatiilag megfelelő szervesetlen vagy szerves savakkal képezzük, savként alkalmazható sósav, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, foszforsav, kénsav, salétromsav, p-toluolszulfonsav, metánszulfonsav, hangyasav, ecetsav, propionsav, citromsav, borkősav, borostyánkősav, benzoésav, maleinsav, ezen savakat nem korlátozó értelemben példaként említjük.

Farmakológiai módszerek

A találmány szerinti vegyületek esetében az IL-1 β és TNF- α kiválasztást in vitro körülmények között gátló hatást az alábbi módszerrel ellenőrizhetjük:

A citokin termelést lipopoliszachariddal (LPS) stimulált perifériás vérből származó mononukleáris sejteket tartalmazó tápközegben mérjük. A mononukleáris sejteket humán perifériás vérből Lymphoprep® (Nycomed, Norvégia) frakcionálás révén különítjük el, majd az elkülönített mononukleáris sejteket RPMI 1640 tápközegben szuszpendáljuk, ahol a tápközeg borjú embrió szérumot (FCS, 2 %) is tartalmaz; a sejtek koncentrációja 5×10^5 sejt/ml. A sejteket 24 nyílászövettenyésztő lemezekben inkubáljuk 1 ml-es alikvotokban. A vizsgálandó vegyületeket dimetilszulfoxidban feloldjuk (DMSO, 10 mmol/l), majd az oldatot tápközeggel meghígítjuk. A vizsgálandó vegyületeket a sejtekhez adjuk, majd 30 perc eltelte után LPS-t (1 mg/ml végső koncentráció) adunk az oldatokhoz. A lemezeket 18 óra hosszat inkubáljuk, ezután a tápközegben lévő IL-1 β és TNF- α koncentrációját enzimmel kapcsolt immunoszorbens vizsgálattal határozzuk meg. A vizsgált vegyületek inhibitor koncentrációját (IC₅₀) az eredményekből kiszámítjuk. Az így nyert eredményeket az 1. táblázat foglalja össze.

A találmány szerinti vegyületek ezen kívül gátló hatást fejtenek ki a PMN (polimorfonukleáris) szuperoxid kiválasztásra is, ami szintén jellemző a gyulladásgátló gyógyszerekre. A találmány szerinti vegyületeket az alábbi módszerrel vizsgáljuk.

Humán polimorfonukleáris (PMN) granulocitákat különítünk el humán vérből dextrán szedimentációval, Lymphoprep® segítségével

történő frakcionálással és a szennyező eritrociták hipotóniás lízisével.

A szuperoxid anion képződést ferricytochrome C-vel mérjük a szuperoxid dizmutáz redukciójának gátlása révén [Madhu, S. B. és munkatársai: Inflammation, 16, 241 (1992)]. A sejteket Hank-féle kiegyensúlyozott sóoldatban szuszpendáljuk, majd a vizsgálati vegyületekkel együtt 37 °C hőmérsékleten 10 percig inkubáljuk. A sejteket ezután 10 percig TNF- α (3 ng/ml végső koncentráció) hozzáadásával kezeljük, majd ezután ferricitokróm C-t (végső koncentráció: 750 μ g/ml), borjú szérum albumint (BSA, végső koncentráció: 1 mg/ml) és formil-metionil-leucil-fenilalanint (fMLP, végső koncentráció: 10^{-7} mol/l) adunk a sejtekhez; 3 perc eltelte után a sejteket jégen lehűtjük, majd centrifugálást végzünk. A sejttől mentes felülúszó optikai sűrűségét spektrofotométerrel határozzuk meg. Az adatokból kiszámítjuk a vizsgált vegyületek átlagos inhibitor koncentrációját (IC_{50}). Az eredményeket az 1. táblázat tünteti fel.

1. táblázat

Citokin és PMN-szuperoxid termelés gátlása in vitro körülmények között a találmány szerinti vegyületek jelenlétében			
Gátlás koncentráció (IC_{50} , nmol/l) átlagérték			
A vizsgált vegyület száma	IL-1 β	TNF- α	PMN-szuperoxid
105.	50	10	100
109.	32	6,3	40
a) referencia vegyület	13	7,1	5,0
b) referencia vegyület	32	5,0	5,0

a) referencia vegyület: 4-(2-aminofenilamino)-2-klór-2'-metilbenzofenon, a PCT/DK98/00008 nemzetközi közrebocsátási iratban bemutatott 106. vegyület.

b) referencia vegyület: etil-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát, a PCT/DK98/00008 nemzetközi közrebocsátási iratban bemutatott 173. vegyület.

Fenti eredmények igazolják, hogy a találmány szerinti vegyületek képesek az IL-1 β , TNF- α és PMN-szuperoxid termelést gátolni, e vegyületek ezért feltehetően eredményesen alkalmazhatók a gyulladásos betegségek kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek *in vivo* hatásának vizsgálatához a 12-O-tetradekanoilforbol-13-acetáttal (TPA) rágcválóknál előidézett krónikus bőrgyulladás modellt alkalmazzuk [De Young, L. M. és munkatársai: Agents Actions, 26, 335-341 (1989); Carlson, R. P. és munkatársai: Agents Actions, 17, 197-204 (1985); Alford, J. G. és munkatársai: Agents Action, 37, (1992); Stanley, P.L. és munkatársai: Skin Pharmacol, 4, 262-271 (1991)], a PCT/DK98/00008 közrebocsátási iratban ismertetett módszert találmányunknál referenciaként tekintjük. Az eredmények azt mutatják, hogy a találmány szerinti vegyületek az ismert referencia vegyületekkel, így például hidrokortizonnal azonos hatásúak; azonban a hidrokortizon nemkívánatos mellékhatásokat mutat, ezzel szemben a találmány szerinti vegyületek jól tolerálhatók és nem toxikusak. A találmány szerinti vegyületek némelyike igen alacsony abszorpciót mutat, ami különösen hasznossá teheti ezen vegyületeket a különböző dermatológiai betegségek kezelésére. A találmány szerinti vegyületek általában adhatók orálisan,

intravénásan, intranazálisan, helyi kezelésre vagy transzdermális úton.

A vegyületek előállítása

A találmány szerinti vegyületek a szakember számára a szerves kémiából jól ismert módszerekkel állíthatók elő. A találmány szerinti vegyületek előállíthatók a leírásban bemutatott módszerekkel, valamint a szerves kémiából ismert egyéb szintetikus eljárással, vagy e módszerek a szakember számára ismert variációival. Előnyösek az alábbiakban ismertetett műveletek, amelyeket a korlátozás szándéka nélkül mutatunk be.

A találmány szerinti (I) általános képletű új vegyületek az alábbiakban ismertetett reakciókkal és műveletekkel állíthatók elő. A reakciókat oldószerekben végezzük, amelyeket az alkalmazott reagensekkel és kiindulási anyagokkal összhangban választunk ki, és amelyek alkalmasak arra, hogy bennük a kívánt reakció végbemenjen. Az alábbiakban ismertetett szintetikus módszereknél hangsúlyozni kívánjuk, hogy a javasolt reakciókörülményeket, ideértve az oldószer megválasztását, a reakcióban szereplő atmoszférát, a reakció hőmérsékletét, a reakcióidőt, valamint a feldolgozási módszereket, az adott reakcióra nézve standard körülményként adjuk meg, amit a szakember figyelembe kell vegyen. A szakember számára nyilvánvaló, hogy a reakcióban résztvevő molekula funkciós csoportjai és különböző részei kompatibilisek kell legyenek az alkalmazott reagensekkel és a választott reakcióval. Az (I) általános képlet alá tartozó vegyületek nem mindegyike kompatibilis az alábbiakban ismertetett reakciókörülményekkel. A szakember számára nyilvánvaló, mely esetekben kell a szubsztituenseket módosítani vagy más módszert alkalmazni.

Az 1. reakcióvázlat szemlélteti a találmány szerinti vegyületek előállítását, ennek során (II) általános képletű aminvegyületet klór-hangyasav-észterrel, hangyasav-(4-nitrofenil)-észterrel vagy a (III) általános képletű vegyület egyéb alkalmas aktivált származékával reagáltatjuk, ahol a képletekben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Q , X és Y jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos, azzal az eltéréssel, hogy a kapcsolási reakciónál az adott esetben reakcióképes funkciós csoportot a kapcsolási reakciót megelőzően védőcsoporttal láthatjuk el, majd a reakciót követően ezt eltávolítjuk. A reakcióvázlatban szereplő képletekben Z jelentése Cl , $4-NO_2-PhO$ vagy egyéb megfelelő távozócsoport.

Különösen abban az esetben, ahol Q jelentése vegyértékkötés, a találmány szerinti vegyületek könnyen előállíthatók olyan eljárással, amelynek során a (III) általános képletű közbenső terméket először in situ körülmények között a megfelelő (IV) általános képletű alkoholból állítjuk elő, így például e vegyület foszgénnel, bisz(triklór-metil)-karbonáttal, di(2-piridil)-karbonáttal vagy hasonlóval reagáltatva, majd az így nyert (III) általános képletű vegyületet (II) általános képlet alá tartozó vegyülettel kezeljük, ahol a képletekben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X és Y jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos, azzal az eltéréssel, hogy azon funkciós csoportot, amely a kapcsolási reakció során esetleg reakciókészséget mutatna, a kapcsolási reakciót megelőzően védőcsoporttal látjuk el, majd a művelet végén a védőcsoportot eltávolítjuk.

A (II) általános képletű találmány szerinti vegyületek ($X = O$) a szakember számára jól ismert módszerekkel állíthatók elő. Előnyös megoldást szemléltet a 2. reakcióvázlat, ahol kulcs lépést képez a (VII) általános képlet alá tartozó vegyületnek (VIII) általános kép-

letű fluoriddal, kloriddal, bromiddal, jodiddal vagy trifláttal való reakciója, ahol a képletekben R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos; a kapcsolási reakció eredményeként (VI) általános képletű vegyületet kapunk, ahol azon funkciós csoportot, amely a kapcsolási reakció során adott esetben reakciókészséget mutatna, a reakciót megelőzően védőcsoporttal védjük, majd a reakciót követően ezen védőcsoportot eltávolítjuk. Az így nyert (VI) általános képlet alá tartozó vegyületet redukálva (II) általános képletű amin vegyületet kapunk, a redukciót standard redukálószerekkel végezhetjük. A redukálószerekre példaként említjük meg a korlátozás szándéka nélkül az ón-klorid-dihidrátot, hidrogént, ammónium-formiátot, valamint hidrazin-hidrát és katalitikus mennyiségű aktív-szenes palládium alkalmazását.

A 2. reakcióvázlatban L jelentése Br, I, OSO_2CF_3 , F vagy Cl, Y jelentése Cl, Br, I, OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 vagy OTs, FGI jelentése funkciós csoport átalakítása másik funkciós csoporttá.

A kapcsolási reakciót végezhetjük a szakember számára jól ismert difenil-amin előállítási módszerek szerint. Előnyös megoldást képez a nukleofil aromás szubsztitúciós módszer, amelynek során egy amin vegyületet bázis és egy megfelelő oldószer jelenlétében aril-fluoriddal vagy aril-kloriddal kapcsolunk össze.

Különösen kálium-terc-butoxid (KOt-Bu), nátrium-terc-butoxid (NaOt-Bu), nátrium-hidrid (NaH) és kálium-hidrid (KH) bizonyultak ezen műveletnél előnyösen alkalmazható bázisként, de egyéb bázisok is használhatók.

A reakciót általában szobahőmérsékleten (20-25 °C) végezzük dipoláros aprotikus oldószerben, mint dimetilszulfoxidban (DMSO), dimetilformamidban (DMF) vagy N-metilpirrolidonban (NMP), ahol a

reakciót közömbös atmoszférában, így argongázban vagy nitrogéngázban végezzük.

Másik lehetőségként a kapcsolási reakció végezhető palládiummal katalizált aminálással, amelynek során egy amin vegyületet aril-halogeniddel (jodiddal, bromiddal, trifláttal vagy némely esetben kloriddal) kapcsolunk össze közömbös oldószerben egy bázis, megfelelő Pd forrás és alkalmas foszfin ligandum jelenlétében.

A fenti eljáráshoz alkalmazott palládium vegyület megválasztása nem játszik döntő szerepet, az alkalmazható palládium vegyületekre példaként említjük meg a palládium(II)-acetátot, palládium(II)-kloridot, palládium(II)-bromidot, diklórbisz(trifenilfoszfin)palládium(II)-t, tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0)-t, valamint trisz(dibenzilidénaceton)dipalládium(0)-t. Az előnyösen alkalmazható ligandumokhoz tartoznak a korlátozás szándéka nélkül említve a racém vagy nem racém 2,2'-bisz(difenilfoszfino)-1,1'-binaftil (a továbbiakban e vegyületet BINAP-ként említjük), a tri-o-tolilfoszfin, tri-terc-butilfoszfin, 1,1'-bisz(difenilfoszfino)-ferrocén, bisz[(2-difenilfoszfino)fenil]éter (DPEphos), 2-diciklohexil-foszfanil-2'-dimetilaminobifenil, 2-(di-terc-butilfoszfino)bifenil és 9,9-dimetil-4,6-bisz(difenilfoszfino)xantán (Xantphos). Az eljáráshoz alkalmazott palládium és ligandum mennyisége általában 0,1 - 10 mol% között van az aromás halogenidre (vagy triflátra) számítva. Különösen előnyösen alkalmazható bázisként a művelethez nátrium-terc-butoxid (NaOt-Bu) és cézium-karbonát (Cs_2CO_3), de alkalmazhatunk egyéb bázisokat is. A reakciót előnyösen magasabb hőmérsékleten végezzük (80-120 °C) közömbös oldószerben, így 1,4-dioxánban, toluolban, benzolban vagy tetrahidrofuránban, közömbös atmoszféra védelme alatt, így argongázban vagy nitrogéngázban.

Azok a találmány szerinti vegyületek, amelyek képletében R_4 jelentése hidrogénatomtól eltérő, (VI) általános képletű amin vegyületből kiindulva állíthatók elő ($R_4 = H$) ezen amin vegyületet egy alkilezőszerrel összekapcsolva; a műveletet a 2. reakcióvázlat szemlélteti, ahol a képletekben R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos; azzal az eltéréssel, hogy azon funkciós csoportot, amely a kapcsolási reakció során esetleg reakciókészséget mutatna, azt a kapcsolási reakciót megelőzően védőcsoporttal látjuk el, majd a védőcsoportot a reakció után eltávolítjuk.

Alkilezőszerként általában használható $R-Y$ általános képletű vegyület, ahol a képletben például Y jelentése jodid, bromid, klorid vagy szulfonát ($Y = OSO_2R'$, ahol R' jelentése metil-, trifluormetil- vagy 4-metilfenil-csoport).

A találmány szerinti vegyületek előállíthatók egy funkciós csoport átalakításával is (FGI), a szakember számára jól ismert módszereket alkalmazva; ennek során az (I) általános képletű vegyületben (vagy valamely egyéb közbenső termékben) lévő funkciós csoportot egy másik funkciós csoporttá alakíthatunk át egy vagy több reakciólépésben; az átalakítás eredményeként olyan új vegyülethez jutunk, amely szintén az (I) általános képlet alá tartozik. Ezen műveletekre példaként említjük meg a korlátozás szándéka nélkül az észterek hidrolízisét, amikoris lúgos körülmények között savat kapunk; a metil-éterekről a védőcsoport eltávolításával fenolszármazékhoz jutunk, ezen lépés például bór-tribromiddal (BBr_3) való kezeléssel történhet; vagy egy olefin esetében végezhető katalitikus hidrogénezés, amikoris telített szénhidrogént kapunk.

Azon találmány szerinti vegyületek, amelyek képletében $C=X$ jelentése $-(CS)-$ csoport, olyan találmány szerinti vegyületekből (vagy

egyéb közbenső termékből) állíthatók elő, ahol a képletben $C=X$ jelentése $-(CO)-$ csoport; ezen átalakítást megfelelő tiokarbonilezőszerrel, így foszfor-pentaszulfiddal (P_4S_{10}) vagy Lawesson-féle reagenssel [2,4-bisz(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiafoszfetán-2,4-diszulfid] vagy hasonló szerrel végezhetjük.

A találmány szerinti (VII) általános képletű vegyületek a szakember számára jól ismert módszerrel állíthatók elő. Egy előnyös előállítás módját ismertet a 3. reakcióvázlat, ahol a képletekben hal jelentése Br, I; R_1 és R_2 jelentése a fentiekben megadott. A művelet során kulcslépésként (X) általános képletű bromid- (vagy jodid)-származékot (XI) általános képletű savkloriddal reagáltatva (IX) általános képletű benzofenon-származékhoz jutunk. Ezen (IX) általános képletű vegyületet szokásos redukálószerekkel kezelve e vegyületet a megfelelő (VII) általános képletű amin vegyületté alakíthatjuk át. Redukálószerként alkalmazható például a korlátozás szándéka nélkül említve ón-klorid-dihidrát, hidrogén, ammónium-formiát vagy hidrazin-hidrát és katalitikus mennyiségű aktívszenes palládium. A kapcsolási reakciót oly módon végezzük, hogy (X) általános képletű bromid-származékot reakcióképes szerves fém közbenső terméké alakítunk át a (X) általános képletű vegyületet például butillítiummal kezelve, amikoris lítium-származékhoz jutunk, vagy pedig a kiindulási vegyületet magnéziummal kezelve magnézium-származékot kapunk. Ezen közbenső termék reakcióképességét befolyásolhatjuk egy másik fémsóval végzett kezeléssel, így használható cinksó, mint $ZnCl_2$, $ZnBr_2$ vagy ZnI_2 . Az így kapott szerves cink vegyületet (XI) általános képletű savkloriddal reagáltatjuk katalitikus mennyiségű palládium(0) komplex jelenlétében. Ezen katalizátorokra példaként említjük meg a tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0)-t,

tetrakis(trifenilarzénhidrogén)palládium(0)-t, diklórbisz(trifenilfoszfin)palládium(II)-t vagy benzilklórbisz(trifenilfoszfin)palládium(II)-t, de alkalmazhatók egyéb hasonló katalizátorok is.

Némely esetben előnyös lehet a fentiekben bemutatott eljárások sorrendjét megváltoztatni. A reakcióvázlatban javasolt eljárási sorrend nem korlátozza a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítását, a reakciósorrend megváltoztatása a szakember számára további lehetőségeket biztosít.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók gyógyászati készítmények hatóanyagaként, ezen készítmények eredményesen adhatók a fent említett betegségek kezelésére.

Az (I) általános képletű vegyületnek (ezt a továbbiakban hatóanyagként is említjük) a terápiás hatáshoz szükséges mennyisége természetesen függ a választott vegyülettől, a beadás módjától, valamint a kezelt emlőstől. Az (I) általános képletű vegyület megfelelő dózisa szisztémás kezelés esetében 0,1 és 200 mg/kg testtömeg között van, a legelőnyösebb dózis 0,2 - 50 mg/kg az emlős testtömegére számítva, ez az adag egy vagy több alkalommal adható a nap folyamán.

A találmány szerinti hatóanyag adható önmagában is, de előnyös, ha ezt gyógyászati készítmény formájában adjuk be. Előnyös esetben a hatóanyag a készítmény 0,1 - 100 tömeg%-át teszi ki. Előnyösen a dózisegységek 0,07 mg és 1 g közötti hatóanyag mennyiséget tartalmaznak. Helyi alkalmazásnál a hatóanyag mennyisége előnyösen 1 - 20 tömeg% a készítmény össztömegére számítva, de a hatóanyag lehet akár 50 tömeg/tömeg% is. A nazális és bukkális beadásra szánt készítmények tartalmazhatnak 0,1 - 20 tömegszázalék, így például 2 tömegszázalék hatóanyagot.

A "dózisegység" kifejezés azon egyetlen adagot jelöli, ami a betegnek beadható, és amit fizikailag és kémiaailag stabil különálló egység formájában csomagolunk és kezelünk, ahol a dózisegység a hatóanyagot szilárd vagy folyékony gyógyászatilag megfelelő hígító-szerrel vagy vivőanyaggal elkeverve tartalmazza.

A találmány szerinti humán gyógyászati és állatgyógyászati készítmények a hatóanyagot gyógyászatilag megfelelő vivőanyaggal elegyítve tartalmazzák, adott esetben a készítmény tartalmazhat egyéb terápiás hatóanyagot is. Vivőanyagként "gyógyászatilag megfelelő" anyagokat választunk olyan értelemben, hogy ezek a készítményben lévő egyéb komponensekkel kompatibilisek legyenek, és ne fejtsenek ki káros hatást a kezelt személyre nézve.

A készítményekhez tartoznak az orálisan adható, a szemészeti, rektális, parenterális (ideértve a szubkután, intramuszkuláris és intravénás), transzdermális, intraartikuláris, helyi kezelésre alkalmas, valamint a nazális vagy bukkális beadásra szánt készítmények.

A készítményeket dózisegységek alakjában állíthatjuk elő a gyógyszer technológia szokásos módszerei szerint. Mindegyik módszerrel úgy járunk el, hogy a hatóanyagot a vivőanyaggal elkeverjük; a vivőanyag egy vagy több komponensből állhat. Általában a készítmények előállítása úgy történik, hogy a hatóanyagot alaposan elkeverjük egy folyékony vivőanyaggal vagy finoman elporított szilárd vivőanyaggal vagy mindkettővel, majd ezután az elegyet kívánt formára hozzuk.

Az orális beadásra szánt találmány szerinti készítmények képezhetnek különálló egységeket, így kapszulákat, tasakokat, tablettákat vagy gyógycukorkákat, ahol mindegyik előre meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmaz; a készítmény képezhet port vagy granu-

látumot, oldatot vagy szuszpenziót, ami készülhet vizes vagy nemvizes folyadékban, vagy a készítmény előállítható olaj-a-vízben emulzió vagy víz-az-olajban emulzió alakjában. A hatóanyag beadható bolus, elektuárium vagy paszta formájában.

A rektális beadásra szánt készítmények készülhetnek hatóanyagot és egy vivőanyagot, mint kakaóvaját tartalmazó kúpok vagy beöntés formájában.

A parenterális beadásra szánt készítmények a hatóanyag steril olajos vagy vizes oldatát tartalmazzák, ami előnyösen a vérrel izotóniás.

Az intraartikuláris beadásra alkalmas készítmények készülhetnek a hatóanyagból steril vizes oldata formájában, vagy a hatóanyag mikrokristályos alakban lehet jelen, és például vizes mikrokristályos szuszpenziót képezhet. Az intraartikuláris és szemészeti alkalmazásra szánt liposzoma készítmények vagy biológiailag lebontható polimer rendszerek szintén alkalmasak a találmány szerinti hatóanyagok beadására.

A helyi kezelésre szánt készítmények, ideértve a szem kezelésére alkalmas formákat, magukban foglalják a folyékony vagy félfolyékony készítményeket, így a keneteket, oldatokat, géleket, olaj-a-vízben vagy víz-az-olajban emulziókat, mint krémeket, kenőcsöket vagy pasztákat, továbbá oldatokat vagy szuszpenziókat, így cseppeket.

Az orr és a száj üregek kezelésére alkalmas készítményekhez tartoznak a porok, a hajtóanyagot tartalmazó spray készítmények, valamint aeroszolok és a permetezhető készítmények.

A találmány szerinti készítmények a fent említett komponensek mellett tartalmazhatnak egy vagy több további komponenst is.

A találmány szerinti készítmények ezen kívül tartalmazhatnak egyéb terápiás hatóanyagot is, általában a fent említett betegségek kezelésére alkalmas hatóanyagokat, így például glükokortikoidokat, D-vitaminokat, anti-hisztaminokat, vérlemezékét aktiváló faktor (PAF) antagonistákat, antikolinergiás szereket, metil-xantinokat, β -adrenergiás szereket, szalicilátokat, indometacint, flufenamátot, naproxent, timegadint, aranysókat, penicillamint, szérum koleszterin csökkentő szereket, retinoidokat, cinksókat vagy szalicil-azoszulfapiridint (Salazopyrin).

A találmány szerinti új vegyületek eredményesen alkalmazhatók a humán és állatgyógyászati gyakorlatban, szisztémás vagy helyi kezelésre adható terápiás szerként különböző betegségek gyógyítására és megelőzésére. A találmány szerinti új vegyületek akne ellenes tulajdonságúak, továbbá gyulladásgátló és citokin szabályozó hatásúak, ami feltehetően a vegyületek MAP kináz gátló hatásának tulajdonítható, és eredményesen adhatók asztma, allergia, ízületi gyulladás, ideértve a reumás ízületi gyulladást és csigolya ízületi gyulladást, valamint köszvény, érelmeszesedés, krónikus gyulladásos bélbetegség (Crohn-féle betegség), burjánzásos és gyulladásos bőr rendellenességek, így pszoriázis, atopiás dermatitisz, továbbá uveitis, szeptikus sokk, AIDS és osteoporózis kezelésére és megelőzésére.

A találmányt az alábbiakban részletezzük az általános módszerek, előállítások és példák segítségével, amelyek a szemléltetés célját szolgálják a korlátozás szándéka nélkül.

Példák

Általános műveletek, előállítások és példák

Az (I) általános képletű vegyületek példáit a 2. táblázat foglalja össze.

Az olvadáspontokat korrekció nélkül adjuk meg. Az ^1H és ^{13}C mágneses magrezonancia (NMR) spektrumnál (300 MHz) a kémiai eltolódást (δ) ppm-ben adjuk meg, hacsak másképpen nincs feltüntetve, a vizsgálatokat deutériokloroformban vagy hexadeutérodimetilszulfoxid-oldatban végezzük, belső standardként tetrametil-szilán (δ 0,00) vagy kloroform (^1H -NMR δ 7,25, ^{13}C -NMR: δ 76,81) alkalmazásával. Egy multiplettre (m) vonatkozó értéket dublett (d), triplett (t), kvartett (q) formájában definiálunk, nem adjuk meg szükségszerűen a megközelítő középpontot, hacsak nem szélesebb tartományt említünk (s: szingulett, b: széles), a művelethez vízmentes oldószereket használunk. A "kromatográfia" kifejezés oszlopkromatográfiára vonatkozik, amit flash technikával szilikagélen végzünk.

A leírásban az alábbi rövidítéseket alkalmazzuk:

AgOAc	ezüst-acetát
Aceton- d_6	hexadeuteroacton
BTC	bisz(triklórmetil)-karbonát
CDCl_3	deuteriokloroform
DMF	N,N-dimetilformamid
$\text{DMSO-} \text{d}_6$	hexadeuterodimetilszulfoxid
Et_3N	triethylamin
EtOAc	etil-acetát
Et_2O	diethyléter
HMPA	hexametilfoszfor-triamid
Me	metil
NMM	N-metil-morfolin
THF	tetrahidrofurán
TLC	vékonyréteg-kromatográfia

2. táblázat

(I) általános képletű vegyületek

Vegyület száma	Példa száma	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Q	Y
101.	1.	O	2-CH ₃	2-Cl	H	H	vegyértékkötés	-(CH ₂) ₅ CH ₃
102.	2.	O	2-CH ₃	2-Cl	H	H	vegyértékkötés	-(CH ₂) ₆ Cl
103.	3.	O	H	H	H	H	vegyértékkötés	fenilcsoport
104.	4.	O	2-CH ₃	2-Cl	H	H	vegyértékkötés	-(CH ₂) ₂ N ₃
105.	5.	O	2-CH ₃	2-Cl	H	H	vegyértékkötés	fenilcsoport
106.	6.	O	2-CH ₃	2-Cl	H	H	vegyértékkötés	-(CH ₂)Cl
107.	7.	O	2-CH ₃	2-Cl	H	H	vegyértékkötés	ciklopentilcsoport
108.	8.	O	2-CH ₃	2-Cl	H	H	vegyértékkötés	ciklohexilcsoport
109.	9.	O	2-CH ₃	2-Cl	H	H	-CH ₂ -O-C=O-	-CH ₃
110.	10.	O	2-CH ₃ , 3-CH ₃	2-Cl	4-Br	H	vegyértékkötés	ciklopentilcsoport
111.	11.	O	2-CH ₃ , 4-(CH ₂) ₃ CH ₃	2-Cl	4-Br	H	vegyértékkötés	ciklopentilcsoport
112.	12.	O	2-CH ₃ , 4-Cl	2-Cl	4-Br	H	vegyértékkötés	ciklopentilcsoport
113.	13.	O	2-CH ₃	2-F	4-Br	H	vegyértékkötés	ciklopentilcsoport
114.	14.	O	2-CH ₃ , 4-CH ₃ , 5-CH ₃	2-Cl	4-Br	H	vegyértékkötés	ciklopentilcsoport





Vegyület száma	Példa száma	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Q	Y
115.	15.	O	2-CH ₃ , 4-F	2-Cl	4-Br	H	vegyértékkötés	ciklopentilcsoport
116.	16.	O	2-CH ₃ , 5-CH ₃	2-Cl	4-Br	H	vegyértékkötés	ciklopentilcsoport
117.	17.	O	2-CH ₃ , 3-Cl	2-Cl	4-Br	H	vegyértékkötés	ciklopentilcsoport
118.	18.	O	2-CH ₃ , 4-OCH ₃	2-F	4-Br	H	vegyértékkötés	ciklopentilcsoport
119.	19.	O	2-CH ₃ , 4-OCH ₂ CH ₃	2-Cl	4-Br	H	vegyértékkötés	ciklopentilcsoport
120.	20.	O	2-CH ₃	2- -OCH ₂ CH ₃	4-Br	H	vegyértékkötés	ciklopentilcsoport
121.	21.	O	2-CH ₃	2-Cl	H	H	-CH ₂ -O-C=O-	-CH ₂ CH ₂ COOCH ₃
122.	22.	O	2-CH ₃	2-Cl	H	H	-CHCH ₃ -O-C=O-	-CH ₂ CH ₂ COOCH ₃
123.	23.	O	2-CH ₃	2-Cl	H	H	-CH ₂ -O-C=O-	-CH ₂ CH ₂ COOH
124.	24.	O	2-CH ₃	2-Cl	H	H	-CHCH ₃ -O-C=O-	-CH ₂ CH ₂ COOH
125.	25.	O	2-CH ₃	2-Cl	H	H	-CH ₂ -OC=O-	-(CH ₂) ₄ CH ₃
126.	26.	O	2-CH ₃	2-Cl	4-Br	H	-CH ₂ -O-C=O-	-CH ₂ CH ₂ COOCH ₃
127.	27.	O	2-CH ₃	2-Cl	4-Br	H	-CH ₂ -O-C=O-	-CH ₂ CH ₂ COOH
128.	28.	O	2-CH ₃	2-Cl	4-Br	H	-CH ₂ -O-C=O-	-CH ₂ Cl

A 2. táblázatban szereplő számozás megegyezik az (I) általános képletű vegyületnél bemutatott számozással.

1. Általános művelet

Ennek során (II) általános képletű vegyületeket (III) általános képletű vegyületekkel kapcsolunk össze, ennek eredményeként (I) általános képletű vegyületet ($Q=O$) vagy ennek védett származékát kapjuk.

1,0 mmol (II) általános képletű amin és 1,0 mmol N-etil-diizopropil-amin 10 ml CH_2Cl_2 -vel készült és 0 °C hőmérsékletre lehűtött oldatához lassan 1,2 mmol (III) általános képletű klór-hangyasav-észtert adagolunk. A keverést szobahőmérsékleten 24 óra hosszat folytatjuk, amíg a kiindulási vegyület el nem tűnik; a reakció előrehaladását TLC vizsgálattal követjük. A reakcióelegyet vákuumban betöményítve nyers termékhez jutunk. Az így nyert nyers terméket kromatográfiás művelettel és/vagy átkristályosítással tisztítva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

2. Általános művelet

Ennek során (II) általános képletű vegyületeket (IV) általános képletű vegyületekkel kapcsolunk össze [(III) általános képletű vegyületeken keresztül], így (I) általános képletű vegyületeket ($Q=O$) vagy ennek védett származékát kapjuk.

1,0 mmol (IV) általános képletű alkohol 3,0 ml CH_2Cl_2 -vel készült oldatához 0 °C hőmérsékleten keverés közben 0,40 mmol BTC és 1,0 mmol piridin 3,0 ml CH_2Cl_2 -vel készült oldatát adagoljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre felmelegítjük és 2 óra hosszat keverjük. Az oldószerrel ezután 30 °C hőmérsékleten vákuumban eltávolítjuk, a maradékot 10 ml EtOAc-ban feloldjuk és 30 percig keverjük. A csapadékot szűrővel elkülönítjük, és az oldószerrel 30 °C hőmérsékleten vákuumban eltávolítva nyers (III) általános képletű klór-hangyasav-észtert kapunk.

5,0 ml CH_2Cl_2 hozzáadása után az oldatot $0\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékletre lehűtjük. 0,50 mmol (II) általános képletű aminvegyület és 2,0 mmol K_2CO_3 hozzáadása után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 óra hosszat keverjük. Ezután a reakcióelegyet vízhez öntjük és CH_2Cl_2 -vel vagy Et_2O -val extraháljuk. A szerves extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; így nyers termékhez jutunk. A nyers terméket kromatográfiás művelettel tisztítva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

1. előállítás

Metil-[1-(4-nitrofeniloxikarbonil)oxi]metil-szukcinát [(201) vegyület]

2,4 g (10 mmol) ezüst-metil-szukcinát 50 ml diklórmétánnal készült szuszpenziójához keverés közben 3,2 g (10 mmol) jódmethyl-4-nitrofenil-karbonát [J. Org. Chem., **62**, 1356 (1997)] 50 ml diklórmétánnal készült oldatát adagoljuk. A keverést szobahőmérsékleten 24 óra hosszat folytatjuk. Az elegyet szűrve és vákuumban betöményítve nyers termékhez jutunk. Ezt kromatográfiás művelettel tisztítva (eluens: Et_2O /hexán 4:1) a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj formájában.

2. előállítás

Metil-[1-(4-nitrofeniloxikarbonil)oxi]etil-szukcinát [(202) vegyület]

Az 1. előállításnál leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 1-jódetil-4-nitrofenil-karbonátot alkalmazunk az 1. előállításnál szereplő jódmethyl-4-nitro-fenil-karbonát helyett.

3. előállítás

Benzil-[1-(4-nitrofeniloxikarbonil)oxi]metil-szukcinát [(203) vegyület]

Az 1. előállításnál leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, azzal az eltéréssel, hogy ezüst-benzil-szukcinátot alkalmazunk az 1. előállításnál szereplő ezüst-metil-szukcinát helyett.

4. előállítás

1-[3-(Benziloxikarbonil)propanoiloxi]metil-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(204) vegyület]

A 21. példánál leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, azzal az eltéréssel, hogy benzil-[1-(4-nitrofeniloxi)karbonil)oxi]metil-szukcinátot [(203) vegyület] alkalmazunk metil-[1-(4-nitrofeniloxikarbonil)oxi]metil-szukcinát [(201) vegyület] helyett. A kapott terméket kromatográfiás művelettel tisztítjuk (eluens: Et₂O/hexán 4:1 arányú elegye).

5. előállítás

Benzil-[1-(4-nitrofeniloxikarbonil)oxi]etil-szukcinát [(205) vegyület]

Az 1. előállításnál leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, azzal az eltéréssel, hogy ezüst-benzil-szukcinátot és 1-jódetil-4-nitrofenil-karbonátot alkalmazunk ezüst-metilszukcinát és jódetil-4-nitrofenil-karbonát helyett. A kapott terméket kromatográfiás művelettel tisztítjuk (eluens: etil-acetát/hexán 1:4).

6. előállítás

1-[3-(Benziloxikarbonil)propanoiloxi]etil-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(206) vegyület]

A 21. példánál leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként benzil-1-(4-nitrofeniloxikarbonil)oxi)etil-szukcinátot [(205) vegyület] alkalmazunk metil-1-(4-nitrofeniloxikarbonil)oxi)metil-szukcinát [(201) vegyület] helyett. A keletkezett terméket kromatográfiás művelettel tisztítjuk (eluens: Et₂O/hexán 4:1).

7. előállítás

Hexanoiloximetil-4-nitrofenil-karbonát [(207) vegyület]

Az 1. előállításnál leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, azzal az eltéréssel, hogy ezüst-hexanotáot alkalmazunk ezüst-metil-szukcinát helyett. Az így nyert terméket kromatográfiás művelettel tisztítjuk (eluens: metanol/etil-acetát/hexán 5:10:40).

8. előállítása

1-[Etiltio(karbonil)oxi]metil-metil-szukcinát [(208) vegyület]

1,25 g (5,1 mmol) O-jódmetil-S-etiltiokarbonát [Synthesis, 1159 (1990)] 50 ml diklór-metánnal készült oldatához keverés közben 2,5 g (10,5 mmol) ezüst-metil-szukcinátot adagolunk. A keverést szobahőmérsékleten 24 óra hosszat folytatjuk. Szűrés és vákuumban végzett betöményítés után nyers termékhez jutunk. A kapott anyagot kromatográfiás művelettel tisztítva (eluens: Et₂O/hexán 1:2) az előállítani kívánt vegyületet kapjuk olaj formájában.

9. előállítása

O-(3-Metoxikarbonil-propanoiloximetil)-karbonokloridát

[(209) vegyület]

2,5 g (10 mmol) 1-[etiltio(karbonil)oxi]-metil-metil-szukcináthoz [(208) vegyület] 0-5 °C hőmérsékleten keverés közben 30 perc alatt 0,81 ml (10 mmol) frissen desztillált kén-dikloridot adagolunk, majd az

elegyet szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet vákuumban betöményítve a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj formájában.

10. előállítás

Benzil-1-[etiltio(karbonil)oxi]metil-szukcinát [(210) vegyület]

A 8. előállításnál leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, azzal az eltéréssel, hogy ezüst-benzil-szukcinátot alkalmazunk ezüst-metil-szukcinát helyett.

11. előállítás

O-(3-Benziloxikarbonil-propanoiloxi)metil-karbonokloridát [(211) vegyület]

A 9. előállításnál leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, azzal az eltéréssel, hogy benzil-1-[etiltio(karbonil)oxi]-metil-szukcinátot [(210) vegyület] alkalmazunk 1-[etiltio(karbonil)oxi]metil-metil-szukcinát helyett [(208) vegyület].

12. előállítás

1-(3-Benziloxikarbonil-propanoiloxi)metil-N-[5-bróm-2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(212) vegyület]

A 26. példánál leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, azzal az eltéréssel, hogy O-(3-benziloxikarbonilpropanoiloxi-metil)-karbonokloridát [(211) vegyület] alkalmazunk O-(3-metoxikarbonilpropanoiloxi-metil)-karbonokloridát [(209) vegyület] helyett.

1. példa

Hexil-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]-karbamát [(101) vegyület]

Általános művelet: 2

(II) képletű kiindulási vegyület: 4-(2-aminofenilamino)-2-klór-2'-metilbenzofenon

(VI) képletű kiindulási vegyület: 1-hexanol

Tisztítás: kromatográfiás művelet (eluens: CH₂Cl₂).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 196,9, 154,5, 149,4, 139,3, 138,0, 135,2, 133,7, 133,5, 131,4, 131,0, 130,7, 129,8, 129,0, 126,9, 126,0, 125,5, 125,0, 121,9, 116,3, 112,5, 66,1, 31,5, 29,0, 25,6, 22,7, 20,6, 14,2.

2. példa

6-Klór-hexil-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]-karbamát [(102) vegyület]

Általános művelet: 2

(II) képletű kiindulási vegyület: 4-(2-aminofenilamino)-2-klór-2'-metilbenzofenon

(VI) képletű kiindulási vegyület: 6-klór-1-hexanol

Tisztítás: kromatográfiás művelet (eluens: EtOAc/pentán 1:4).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196,6, 154,2, 149,2, 139,1, 137,9, 135,0, 133,5, 133,3, 131,3, 130,9, 130,5, 129,7, 129,0, 126,8, 125,9, 125,4, 124,8, 121,7, 116,1, 112,4, 65,6, 44,9, 32,4, 28,7, 26,5, 25,2, 20,4.

3. példa

Fenil-N-[2-(4-benzoilfenilamino)fenil]karbamát [(103) vegyület]

Általános művelet: 1

(II) képletű kiindulási vegyület: 4-(2-aminofenilamino)-benzofenon

(III) kiindulási vegyület: klór-hangyasav-fenil-észter

Tisztítás: 2-propanolból végzett átkristályosítás.

Op.: 145-146 °C.

^1H NMR (Aceton- d_6): δ 8,60 (bs, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,70 (m, 4H), 7,51 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,10-7,30 (m, 5H), 6,91 (d, 2H)

4. példa

2-Azido-etil-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(104) vegyület]

Általános művelet: 2

(II) kiindulási vegyület: 4-(2-aminofenilamino)-2-klór-2'-metilbenzofenon

(VI) kiindulási vegyület: 2-azido-1-etanol

Tisztítás: kromatográfiás művelet (eluens: EtOAc/pentán 1:3).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 196,6, 153,4, 149,0, 139,0, 138,0, 135,0, 133,4, 133,0, 131,3, 130,9, 130,6, 129,8, 129,4, 127,0, 126,0, 125,4, 125,2, 121,8, 116,1, 112,6, 64,0, 50,0, 20,5.

5. példa

Fenil-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(105) vegyület]

Általános művelet: 1.

(II) kiindulási vegyület: 4-(2-aminofenilamino)-2-klór-2'-metilbenzofenon.

(III) kiindulási vegyület: klór-hangyasav-fenil-észter

Tisztítás: toluol és ciklohexán elegyből végzett átkristályosítással.

Op.: 99-108 °C

^1H MMR (CDCl_3): δ 7,93 (d, 1H), 7,10-7,40 (m, 14H), 6,76 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 5,93 (s, 1H), 2,44 (s, 3H).

6. példa

1-Klórmetyl-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(106) vegyület]

4,27 mmol klór-hangyasav-klór-metil-észter 20 ml etil-acetáttal készült oldatához 0 °C hőmérsékleten keverés közben lassan 4,0 mmol 4-(2-aminofenilamino)-2-klór-2'-metil-benzofenon és 4,45 mmol trietil-amin 20 ml etil-acetáttal készült oldatát adagoljuk. A keverést szobahőmérsékleten 4 óra hosszat folytatjuk. Ezután a reakcióelegyet vízzel és 0,5 mol/l koncentrációjú borkősavoldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. Az így nyert nyers terméket kromatográfiás művelettel tisztítva (eluens: Et₂O/hexán 4:1) a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér színű kristályok formájában. Olvadáspont: 152-153 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,93 (d, 1H), 7,10-7,40 (m, 9H), 6,72 (d, 1H), 6,57 (dd, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,80 (s, 2H), 2,43 (s, 3H).

7. példa

Ciklopentil-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(107) vegyület]

Általános művelet: 1.

(II) kiindulási vegyület: 4-(2-aminofenilamino)-2-klór-2'-metilbenzofenon

(III) kiindulási vegyület: klór-hangyasav-ciklopentil-észter

Tisztítás: kromatográfiás művelet (eluens: EtOAc/pentán 1:4), majd ezt követően Et₂O-ból végzett átkristályosítás;

Op.: 115-117 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,65 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,10-7,40 (m, 7H), 6,76 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,56 (m, 6H).

8. példa

Ciklohexil-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(108) vegyület]

Általános művelet: 1.

(II) kiindulási vegyület: 4-(2-aminofenilamino)-2-klór-2'-metilbenzofenon.

(III) kiindulási vegyület: klór-hangyasav-ciklohexil-észter

Tisztítás: Et₂O-ból végzett átkristályosítás, majd vízzel történő eldörzsölés.

Op.: 60-70 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,67 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,10-7,35 (m, 7H), 6,75 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 4,57 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,10-1,90 (m, 10H).

9. példa

1-Acetoximetil-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(109) vegyület]

1,0 mmol (106) vegyület 20 ml jégecettel készült oldatához keverés közben egy adagban 3,0 mmol AgOAc-t adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 72 óra hosszat keverjük, majd Dekaliten átszűrjük, ezután vízhez öntjük és Et₂O-val extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített NaHCO₃-mal, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük, így nyers termékhez jutunk. A nyers terméket kromatográfiás művelettel tisztítva (eluens: Et₂O/hexán 4:1) a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér kristályok formájában.

Olvadáspont: 145-148 °C .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,93 (d, 1H), 7,10-7,40 (m, 9H), 6,70 (d, 1H), 6,58 (dd, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,80 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

10. példa

Ciklopentil-N-[5-bróm-2-[3-klór-4-(2,3-dimetilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(110) vegyület]

Általános művelet: 1.

(II) kiindulási vegyület: 4-(2-amino-4-brómfenilamino)-2-klór-2',3'-dimetilbenzofenon

(III) kiindulási vegyület: klór-hangyasav-ciklopentil-észter

Tisztítás: átkristályosítás Et_2O -ból.

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 197,2, 153,6, 149,1, 140,2, 137,9, 135,6, 135,4, 135,2, 134,0, 132,2, 129,1, 128,8, 127,4, 127,3, 126,6, 125,0, 124,0, 119,9, 116,3, 112,4, 79,0, 32,7, 23,6, 20,2, 16,5.

11. példa

Ciklopentil-N-[5-bróm-2-[3-klór-4-(4-n-butil-2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(111) vegyület]

Általános művelet: 1.

(II) kiindulási vegyület: 4-(2-amino-4-brómfenilamino)-4'-n-butil-2-klór-2'-metil-benzofenon.

(III) kiindulási vegyület: klór-hangyasav-ciklopentil-észter

Tisztítás: kristályosítás Et_2O -ból.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 196,6, 153,6, 148,5, 146,8, 138,7, 135,9, 135,2, 134,6, 132,9, 131,7, 130,7, 130,1, 129,0, 127,3, 125,4, 123,9, 119,8, 116,2, 112,6, 78,9, 35,6, 33,3, 32,7, 23,7, 22,4, 20,8, 13,9.

12. példa

Ciklopentil-N-[5-bróm-2-[3-klór-4-(4-klór-2-metilbenzoil)fenil-amino]fenil]karbamát [(112) vegyület]

Általános művelet: 1.

(II) kiindulási vegyület: 4-(2-amino-4-brómfenilamino)-2,4'-diklór-2'-metilbenzofenon.

(III) kiindulási vegyület: klór-hangyasav-ciklopentil-észter

Tisztítás: átkristályosítás Et₂O-ból.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 195,5, 153,6, 149,1, 140,1, 137,3, 136,9, 135,1, 135,0, 133,3, 131,3, 131,1, 129,0, 128,9, 127,4, 127,3, 125,6, 124,1, 119,9, 116,1, 112,6, 79,0, 32,7, 23,7, 20,4.

13. példa

Ciklopentil-N-[5-bróm-2-[3-fluor-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(113) vegyület]

Általános művelet: 1

(II) kiindulási vegyület: 4-(2-amino-4-brómfenilamino)-2-fluor-2'-metilbenzofenon.

(III) kiindulási vegyület: klór-hangyasav-ciklopentil-észter

Tisztítás: átkristályosítás Et₂O-ból.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 194,5, 163,5, 153,6, 151,5, 140,2, 136,3, 135,1, 133,9, 130,9, 130,3, 128,7, 128,1, 127,5, 127,4, 125,3, 124,2, 120,0, 118,1, 110,3, 101,5, 79,0, 32,7, 23,6, 19,9.

14. példa

Ciklopentil-N-[5-bróm-2-[3-klór-4-(2,4,5-trimetilbenzoil)fenil-amino]fenil]karbamát [(114) vegyület]

Általános művelet: 1

(II) kiindulási vegyület: 4'-(2-amino-4-brómfenilamino)-2'-klór-2,4,5-trimetil-benzofenon

(III) kiindulási vegyület: klór-hangyasav-ciklopentil-észter

Tisztítás: átkristályosítás Et₂O-ból.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196,7, 153,6, 148,6, 140,4, 136,1, 135,9, 135,2, 134,6, 133,5, 133,0, 132,9, 131,6, 130,1, 129,1, 127,3, 127,2, 123,9, 119,7, 116,2, 112,5, 78,9, 32,7, 23,7, 20,1, 19,7, 19,1.

15. példa

Ciklopentil-N-[5-bróm-2-[3-klór-4-(4-fluor-2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(115) vegyület]

Általános művelet: 1.

(II) kiindulási vegyület: 4-(2-amino-4-brómfenilamino)-2-klór-4'-fluoro-2'-metil-benzofenon.

(III) kiindulási vegyület: klór-hangyasav-ciklopentil-észter

Tisztítás: átkristályosítás Et₂O-ból.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 195,4, 164,0, 153,6, 148,9, 141,9, 135,1, 134,9, 134,8, 133,0, 132,6, 129,6, 129,0, 127,4, 127,3, 124,1, 119,9, 118,3, 116,1, 112,7, 112,4, 79,0, 32,7, 23,7, 20,8.

16. példa

Ciklopentil-N-[5-bróm-2-[3-klór-4-(2,5-dimetilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(116) képletű vegyület]

Általános művelet: 1

(II) kiindulási vegyület: 4-(2-amino-4-brómfenilamino)-2-klór-2',5'-dimetil-benzofenon.

(III) kiindulási vegyület: klór-hangyasav-ciklopentil-észter

Tisztítás: átkristályosítás Et₂O-ból.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 196,9, 153,6, 148,8, 138,8, 135,1, 134,9, 134,8, 133,4, 131,8, 131,2, 130,2, 129,5, 129,0, 127,3, 124,0, 119,9, 116,3, 112,5, 79,0, 32,7, 23,7, 20,8, 20,0.

17. példa

Ciklopentil-N-[5-bróm-2-[3-klór-4-(3-klór-2-metilbenzoil)fenil-amino]fenil]karbamát [(117) képletű vegyület]

Általános művelet: 1.

(II) kiindulási vegyület: 4-(2-amino-4-brómfenilamino)-2,3'-diklór-2'-metilbenzofenon.

(III) kiindulási vegyület: klór-hangyasav-ciklopentil-észter

Tisztítás: átkristályosítás Et₂O-ból.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 195,4, 153,6, 149,5, 141,9, 135,9, 135,7, 135,1, 135,0, 134,2, 131,3, 128,7, 128,2, 127,5, 127,4, 126,9, 126,4, 124,2, 120,0, 116,3, 112,5, 79,1, 32,7, 23,6, 17,1.

18. példa

Ciklopentil-N-[5-bróm-2-[3-fluor-4-(4-metoxi-2-metilbenzoil)-fenilamino]fenil]karbamát [(118) vegyület]

Általános művelet: 1.

(II) kiindulási vegyület: 4-(2-amino-4-brómfenilamino)-2-fluor-4'-metoxi-2'-metil-benzofenon.

(III) kiindulási vegyület: klór-hangyasav-ciklopentil-észter

Tisztítás: átkristályosítás Et₂O-ból.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 193,4, 162,9, 161,4, 153,7, 151,1, 140,4, 135,3, 133,4, 132,2, 132,0, 129,0, 127,5, 127,1, 123,9, 119,7, 118,8, 116,7, 110,4, 101,5, 78,8, 55,3, 32,7, 23,7, 20,8.

19. példa

Ciklopentil-N-[5-bróm-2-[3-klór-4-(4-etoxi-2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(119) vegyület]

Általános művelet: 1

(II) kiindulási vegyület: 4-(2-amino-4-brómfenilamino)-2-klór-4'-etoxi-2'-metil-benzofenon.

(III) kiindulási vegyület: klór-hangyasav-ciklopentil-észter

Tisztítás: átkristályosítás Et₂O-ból.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 195,7, 161,5, 153,6, 148,2, 142,1, 135,2, 134,1, 133,8, 132,3, 130,7, 130,5, 129,2, 127,2, 123,8, 119,7, 117,6, 116,0, 112,7, 110,9, 78,9, 63,6, 32,7, 23,7, 21,5, 14,7.

20. példa

Ciklopentil-N-[5-bróm-2-[3-etoxi-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(120) képletű vegyület]

Általános művelet: 1

(II) kiindulási vegyület: 4-(2-amino-4-brómfenilamino)-2-etoxi-2'-metilbenzofenon.

(III) kiindulási vegyület: klór-hangyasav-ciklopentil-észter

Tisztítás: átkristályosítás Et₂O-ból.

¹³C NMR (CDCl₃): δ 197,1, 160,7, 153,6, 150,6, 142,4, 135,8, 135,2, 133,5, 130,4, 129,3, 127,5, 127,4, 127,1, 125,0, 123,8, 120,7, 119,7, 107,2, 98,3, 78,9, 63,8, 32,7, 23,6, 19,9, 13,8.

21. példa

1-(3-(Metoxikarbonil)propanoiloxi)metil-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(121) képletű vegyület]

2,2 g (6,5 mmol) 4-(2-aminofenilamino)-2-klór-2'-metilbenzofenon és metil-1-(4-nitrofeniloxikarbonil)oxi)metil-szukcinát (3,3 g, 10 mmol, 201 vegyület) 100 ml DMF-fel készült oldatához 1,7 g (10 mmol) 3,4-dihidro-3-hidroxi-4-oxo-1,2,3,-benzotriazint, majd ezután 1,8 ml (10,5 mmol) N-etil-diizo-propilamint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük. 20 óra eltelte után a reakcióelegyet jég/víz elegyhez öntjük, majd dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat telített nátrium-karbonát-oldattal, vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk. Szűrés és vákuumban

végzett betöményítés után nyers termékhez jutunk. Az így kapott anyagot kromatográfiás művelettel tisztítjuk (eluens: metanol/etil-acetát/hexán 5:10:40).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 196,6, 172,6, 171,4, 152,1, 149,0, 139,0, 138,0, 135,0, 133,4, 132,7, 131,3, 131,0, 129,8, 129,5, 127,0, 126,0, 125,5, 125,4, 121,7, 116,2, 112,6, 80,1, 52,0, 29,0, 28,6, 20,5.

22. példa

1-(3-(metoxikarbonil)propanoiloxi)etil-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenil-amino]fenil]karbamát [(122) vegyület]

A 21. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, azzal az eltéréssel, hogy metil-1-(4-nitrofeniloxi-karbonil)-oxi)-etil-szukcinátot alkalmazunk (202 vegyület) metil-1-(4-nitrofeniloxi-karbonil)-oxi)-metil-szukcinát (201 vegyület) helyett. A kapott terméket kromatográfiás művelettel tisztítjuk (eluens: Et_2O /hexán 4:1).

^1H -NMR (CDCl_3): δ 7,82 (d, 1H), 7,42 (m, 8H), 6,98 (s, 1H), 6,93 (q, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,64 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,53 (d, 3H).

23. példa

1-(3-Karboxipropanoiloxi)metil-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(123) vegyület]

2,2 g (3,6 mmol) 1-(3-(benziloxikarbonil)propanoiloxi)metil-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamátot (204 vegyület) 500 ml etil-acetátban feloldunk, az oldathoz 750 mg 10 %-os aktívszenes Pd-t adunk, majd a reakcióelegyet 1 atmoszféra nyomáson hidrogénezzük erélyes keverés közben mindaddig, amíg a kiindulási vegyület teljesen át nem alakul, a reakció előrehaladását TLC vizsgálattal követjük. A reakcióelegyet kromatográfiás művelettel tisztítva (eluens: metanol/kloroform 1:9) a cím szerinti vegyületet kapjuk.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 197,0, 176,7, 171,4, 152,2, 149,1, 138,9, 138,0, 135,0, 133,4, 132,7, 131,3, 131,0, 129,9, 129,2, 127,0, 126,1, 125,4, 121,7, 116,1, 112,5, 80,0, 28,8, 28,5, 20,5.

24. példa

1-(3-Karboxipropanoiloxi)etil-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)-fenilamino]fenil] karbamát [(124) vegyület]

A 23. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet, kiindulási anyagként azonban 1-(3-(benziloxikarbonil)propanoiloxi)etil-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil] karbamátot (206 vegyület) alkalmazunk 1-(3-(benziloxikarbonil)propanoiloxi)metil-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil] karbamát (204 vegyület) helyett. A kapott terméket kromatográfiás művelettel tisztítjuk (eluens: Et_2O /hexán 4:1).

^1H -NMR (CDCl_3): δ 7,82 (d, 1H), 7,43-7,00 (m, 9H), 6,91 (q, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,12 (s, 1H), 2,62 (s, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,50 (d, 3H).

25. példa

1-(Hexanoiloxi)metil-N-[2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(125) vegyület]

305 mg (1,0 mmol) 4-(2-aminofenilamino)-2-klór-2'-metil-benzofenon és 3,3 g (10 mmol) hexanoil-oxi-metil-4-nitrofenil-karbonát (207 vegyület) 50 ml dimetil-formamiddal készült oldatához 270 mg (2,0 mmol) 1-hidroxi-benzotriatolt, majd 0,18 ml (1,05 mmol) N-etil-diizopropil-amint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük. 72 óra eltelte után a reakcióelegyet jég/víz elegyhez öntjük és dietil-éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot telített nátrium-karbonát-oldattal, vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk. A szerves extraktumot

szűrve és vákuumban betöményítve nyers termékhez jutunk. Az így kapott anyagot kromatográfiás művelettel tisztítjuk (eluens: Et₂O/hexán 2:1).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,91 (d, 1H), 7,46-7,05 (m, 9H), 6,72 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,81 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,37 (t, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,29 (m, 4H), 0,87 (t, 3H).

26. példa

1-(3-(Metoxikarbonil)propanoiloxi)metil-N-[5-bróm-2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(126) vegyület]

0,75 g (1,8 mmol) 4-(2-amino-5-brómfenilamino)-2-klór-2'-metil-benzofenon 10 ml dietil-éterrel készült oldatához keverés közben 0,115 ml (0,9 mmol) klór-trimetilszilánt adunk. 30 perc eltelte után 0,25 g (1,1 mmol) O-(3-metoxikarbonil-propanoiloximetil)-karbono-kloridátnak 5 m dietil-éterrel készült oldatát adagoljuk 15 perc alatt a fenti elegyhez, majd az elegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük. Szűrés és vákuumban végzett betöményítés után nyerstermékhez jutunk. A nyersterméket kromatográfiás művelettel tisztítva (eluens: Et₂O/hexán 2:1) a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj formájában.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,17 (s, 1H), 7,50-7,11 (m, 8H), 6,72 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,82 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,67 (m, 4H), 2,45 (s, 3H).

27. példa

1-(3-Karboxipropanoiloxi)metil-N-[5-bróm-2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamát [(127) vegyület]

580 mg (0,9 mmol) 1-(3-Benziloxikarbonil-propanoiloxi)metil-N-[5-bróm-2-[3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino]fenil]karbamátot (212 vegyület) 50 ml tetrahidrofuránban feloldunk, ehhez 200 mg 10-os aktívszenes Pd-t adunk, majd a reakcióelegyet 1 atmoszféra nyomá-

son erélyes rázás közben hidrogénezzük, amíg a kiindulási vegyület teljes mértékben át nem alakul; a reakció előrehaladását TLC vizsgálattal követjük. A reakcióelegyet kromatográfiás művelettel tisztítva (eluens: metanol/kloroform 1:9) a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,88 (s, 1H), 7,46-7,05 (m, 8H), 6,72 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 2,61 (s, 4H), 2,41 (s, 3H).

28. példa

1-Klórmetil-N- [5-bróm-2- [3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino] fenil] karbamát [(128) vegyület]

0,23 ml (2,6 mmol) klór-hangyasav-klór-metil-észter 10 ml acetonitrillel készült és 0 °C hőmérsékletre lehűtött oldatához keverés közben lassan 1,04 g (2,5 mmol) 4-(2-amino-5-brómfenilamino)-2-klór-2'-metilbenzofenont és 0,37 ml (2,6 mmol) trietil-amin 10 ml acetonitrillel készült oldatát adjuk. A keverést 1,5 óra hosszat folytatjuk. A reakcióelegyet ezután leszűrjük, a nyers terméket etil-acetátban feloldjuk. A szerves fázist vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A nyers terméket acetonitrilből átkristályosítva a cím szerinti vegyülethez jutunk; olvadáspont: 189-190 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 9,60 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,58-7,19 (m, 7H), 6,83 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 5,94 (s, 2H), 2,50 (s, 3H).

29. példa

Tabletta előállítás

(105) vegyület (hatóanyag)	50 mg
Laktóz	125 mg
Keményítő	12 mg

Metil-cellulóz	2 mg
Nátrium-karboximetil-cellulóz	10 mg
Magnézium-sztearát	1 mg

A hatóanyagot, laktózt és keményítőt megfelelő keverőberendezésben elkeverjük, és 5 %-os vizes metil-cellulóz oldattal (15 cps) megnedvesítjük. A keverést folytatjuk, amíg szemcsék nem képződnek. Amennyiben szükséges, a nedves granulátumot megfelelő szitán áttörjük, és alkalmas szárítóberendezésben, így például fluidizációs ág segítségével vagy szárítószekrényben 1 %-nál alacsonyabb víztartalomig szárítjuk. A szárított granulátumot 1 mm-es nyílású szitán áttörjük, majd nátrium-karboxi-metil-cellulózzal homogénre elkeverjük. A fent megadott mennyiségű magnézium-sztearátot az elegyhez hozzáadjuk, majd ezt rövid ideig tovább keverjük. A granulátumból megfelelő tablettázó berendezéssel 200-200 mg tömegű tablettákat készítünk.

30. példa

Injekciós célra alkalmas készítmény

(105) vegyület (hatóanyag)	1 %
Nátrium-klorid	q.s.
Etanol	10 %
Víz, injekciós célra	100 %

A hatóanyagot etanolban feloldjuk (10 %), majd az oldatot injekciós célra alkalmas vízzel készült izotóniás nátrium-klorid-oldattal 100 %-ra feltöltjük. Az oldatot ampullákba töltjük és sterilizzük.

31. példa

Krém készítmény előállítása

10 g (105) vegyületet 250 g oktildodecil-mirisztátban feloldunk, az így kapott oldatot "A" résznek nevezzük. 1 g metilparabént és 0,2 g

propilparabént 6 g fenoxietanolban feloldunk, az oldathoz 632,8 g 0,025 mol/l koncentrációjú foszfátpuffer oldatot elegyítünk, így az oldat pH-ját 7,5-re állítjuk; ezen oldatot "B" résznek nevezzük. 50 g cetosztearil-alkoholt és 50 g ARLACEL 165®-t egy edényben 70-80 °C hőmérsékleten megolvasztunk. Az "A" rész hozzáadása után a megolvasztott elegyet ismét 60-70 °C hőmérsékletre felmelegítjük. A 60-70 °C hőmérsékletre felmelegített vizes fázist erélyes keverés közben lassan a megolvasztott olajos fázishoz adagoljuk. A homogenizált elegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük.

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű vegyületek, valamint ezek gyógyászatilag megfelelő sói, hidrátjai vagy szolvátjai, ahol a képletben

- R_1 jelentése egymástól függetlenül egy vagy több, azonos vagy egymástól eltérő hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, merkaptó-, trifluormetil-, amino-, 1-3 szénatomos alkil-, 2-3 szénatomos olefin-, 1-3 szénatomos alkoxi-, 1-3 szénatomos alkiltio-, 1-6 szénatomos alkilamino-, 1-3 szénatomos alkoxikarbonil-, ciano-, karbamoil-, nitro- vagy fenilcsoport, azzal a feltétellel, hogy amennyiben R_1 egy szubsztituenszt jelent, úgy az az orto-helyzetben van jelen, amennyiben R_1 egynél több szubsztituenszt jelent, úgy az R_1 szubsztituensek közül legalább az egyik az orto-helyzetben van jelen,
- R_2 jelentése egy orto-helyzetben lévő szubsztituens, hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, merkaptó-, trifluormetil-, amino-, 1-3 szénatomos alkil-, 2-3 szénatomos olefin-, 1-3 szénatomos alkoxi-, 1-3 szénatomos alkiltio-, 1-6 szénatomos alkilamino-, 1-3 szénatomos alkoxikarbonil-, ciano-, karbamoil-, nitro- vagy fenilcsoport közül választva, továbbá
- R_3 jelentése egymástól függetlenül egy vagy több, azonos vagy egymástól eltérő hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, merkaptó-, trifluormetil-, amino-, 1-3 szénatomos alkil-, 2-3 szénatomos olefin-, 1-3 szénatomos alkoxi-, 1-3 szénatomos alkiltio-, 1-6 szénatomos alkilamino-, 1-3 szénatomos alkoxikarbonil-, ciano-, karbamoil-, fenil- vagy karboxics csoport,
- R_4 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil- vagy allilcsoport;

- Q jelentése vegyértékkötés vagy $-C(R_6)(R_7)(-O-C=O)-$ általános képletű csoport, amelyben R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, trifluormetil- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- Y jelentése 5-15 szénatomos alkil-, 2-15 szénatomos olefin-, 3-10 szénatomos monociklusos szénhidrogén- vagy fenilcsoport, amely csoportok mindegyike adott esetben egy vagy több, azonos vagy egymástól eltérő R_5 -tel jelölt szubsztituenssel lehet szubsztituálva; vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely legalább egy vagy több R_5 csoporttal van szubsztituálva, vagy Y jelentése $-CH_2-(Z-O)_n-Z$ általános képletű csoport, amelyben Z jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, n értéke 1-nél nagyobb egész szám, ahol az Y csoportban legfeljebb 15 atomból álló folytonos lineáris atomszekvencia található;
- R_5 jelentése halogénatom, hidroxil-, merkaptó-, trifluormetil-, amino-, 1-3 szénatomos alkoxi-, 1-3 szénatomos alkiltio-, 1-6 szénatomos alkilamino-, 1-3 szénatomos alkoxikarbonil-, ciano-, azido-, nitro-, $-COOH-$, $-CONH_2$, $-CONHR'$ vagy $-COONR'R'$, ahol R' jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport;
- X jelentése oxigénatom vagy kénatom.
2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében
- R_1 jelentése egy vagy több, azonos vagy egymástól eltérő fluoratom, klóratom, brómatom, hidroxil-, trifluormetil-, amino-, 1-2 szénatomos alkil-, 2-3 szénatomos alkenil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, 1-3 szénatomos alkoxikarbonil- vagy cianocsoport,
- R_2 jelentése egy vagy több, azonos vagy egymástól eltérő hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, hidroxil-, trifluormetil-, amino-, 1-3 szénatomos alkil-, 2-3 szénatomos alkenil- vagy 1-3 szénatomos alkoxics csoport;

- R₃ jelentése egy vagy több, azonos vagy egymástól eltérő hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, trifluormetil-, 1-3 szénatomos alkil-, 2-3 szénatomos alkenil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, 1-3 szénatomos alkoxikarbonil-, ciano- vagy karboxicsoport;
- R₄ jelentése hidrogénatom, 1-2 szénatomos alkil- vagy allilcsoport,
- X jelentése oxigénatom,
- Q jelentése vegyértékkötés vagy -CH₂-O-C=O-,
- Y jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely egy vagy több, azonos vagy egymástól eltérő csoporttal lehet helyettesítve halogénatom, hidroxil-, amino-, 1-2 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkilamino-, 1-3 szénatomos alkoxikarbonil-, ciano-, azido-, -COOH, -CONH₂, -CONHR' vagy -CONRR' csoport közül választva, ahol R és R' jelentése 1-2 szénatomos alkilcsoport, vagy Y jelentése 5-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 5-8 szénatomos cikloalkén- vagy fenilcsoport, amely csoportok közül bármelyik adott esetben egy vagy több, azonos vagy egymástól eltérő csoporttal lehet szubsztituálva halogénatom, hidroxil-, amino-, 1-2 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkilamino-, (1-3 szénatomos alkoxi)-karbonil-, ciano-, azido-, -COOH, -CONH₂, -CONHR' vagy -CONRR' közül választva, ahol R és R' jelentése 1-2 szénatomos alkilcsoport.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében

- R₁ jelentése 2-metil-csoport,
- R₂ jelentése 2-klóratom,
- R₃ jelentése hidrogénatom,
- R₄ jelentése hidrogénatom,
- Y jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely halogénatommal, hidroxil-, amino-, ciano-, azido- vagy -COOH-csoporttal lehet

szubsztituálva, vagy Y jelentése 5-6 szénatomos alkil-, 5-6 szénatomos karbociklusos vagy fenilcsoport, amelyek közül bármelyik adott esetben egy vagy több, azonos vagy egymástól eltérő klóratommal, brómatommal, hidroxil-, amino-, azido-, (1-2 szénatomos alkoxi)-karbonil-, ciano-, -COOH, -CONH₂, -CON(CH₃)₂-csoporttal, különösen metil-, 1-klór-metil-, 2-azido-etil-, hexil-, 6-klór-hexil- vagy fenilcsoporttal lehet szubsztituálva.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és ezek gyógyászatilag megfelelő sói, hidrátjai vagy szolvátjai az alábbiak közül választva:

2-azido-etil-N- [2- [3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino] fenil] karbamát [(104) vegyület];

fenil-N- [2- [3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino] fenil] karbamát [(105) vegyület];

ciklopentil-N- [2- [3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino] fenil] karbamát [(107) vegyület];

ciklohexil-N- [2- [3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino] fenil] karbamát [(108) vegyület];

1-acetoximetil-N- [2- [3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenilamino] fenil] karbamát [(109) vegyület];

ciklopentil-N- [5-bróm- [2- [3-fluor-4-(2-metilbenzoil)fenilamino] fenil] karbamát [(113) vegyület];

ciklopentil-N- [5-bróm- [2- [3-klór-4-(2,4,5-trimetilbenzoil)fenilamino] fenil] karbamát [(114) vegyület];

ciklopentil-N- [5-bróm- [2- [3-klór-4-(4-fluor-2-metilbenzoil)fenilamino] fenil] karbamát [(115) vegyület];

ciklopentil-N- [5-bróm- [2- [3-klór-4-(2,5-dimetilbenzoil)fenilamino] fenil] karbamát [(116) vegyület];

ciklopentil-N- [5-bróm- [2- [3-klór-4-(3-klór-2-metilbenzoil)fenil-amino] fenil] karbamát [(117) vegyület];

ciklopentil-N- [5-bróm- [2- [3-fluor-4-(4-metoxi-2-metilbenzoil)fenil-amino] fenil] karbamát [(118) vegyület];

ciklopentil-N- [5-bróm- [2- [3-etoxi-4-(2-metilbenzoil)fenil-amino] fenil] karbamát [(120) vegyület];

1-(3-(metoxikarbonil)propanoiloxi)etil-N-2- [3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenil-amino] fenil] karbamát [(122) vegyület];

1-(3-karboxipropanoiloxi)etil-N- [2- [3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenil-amino] fenil] karbamát [(124) vegyület];

1-(3-karboxipropanoiloxi)metil-N- [5-bróm-2- [3-klór-4-(2-metilbenzoil)fenil-amino] fenil] karbamát [(127) vegyület].

5. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet, továbbá gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot és adott esetben egy második hatóanyagot tartalmaz, ahol második hatóanyagként jelen lehet valamely glükokortikoid, D-vitamin, antihisztamin, vérlemezke aktiváló faktor (PAF) antagonistá, antikolinergás szer, metil-xantin, β -adrenergiás szer, szalicilát, indometacin, flufenamát, naproxen, timegadin, aranysó, penicillamin, szérum koleszterin csökkentő szer, retinoid, cinksó vagy szalicil-azoszulfapiridin (Salazopyrin).

6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása olyan gyógyászati készítmény előállítására, amely adható asztma, allergia, ízületi gyulladás, ideértve a reumás ízületi gyulladást és a csigolya ízületi gyulladást, valamint köszvény, érelmeszesedés, krónikus gyulladásos bélbetegség (Crohn-féle betegség), burjánzásos és gyulladásos bőrbetegségek, mint pszoriázis, atopiás dermatitis, továbbá uvea gyulladás, szeptikus sokk, AIDS, osteoporózis és akne kezelésére.

7. Eljárás asztma, allergia, ízületi gyulladás, ideértve a reumás ízületi gyulladást és csigolya ízületi gyulladást, valamint köszvény, ér-
elmeszesedés, krónikus gyulladásos bélbetegség (Crohn-féle betegség),
burjánzások és gyulladásos bőrbetegségek, mint pszoriázis, atopiás
dermatitis, továbbá uvea gyulladás, szeptikus sokk, AIDS,
oszteoporózis és akne kezelésére és/vagy megelőzésére, azzal jel-
lemmezve, hogy a betegnek, aki valamely fentiekben említett betegség-
ben szenved, hatásos mennyiségben egy vagy több, 1-4. igénypont sze-
rinti hatóanyagot önmagában vagy amennyiben szükséges gyógyá-
szatilag megfelelő vivőanyaggal együtt, és adott esetben egy második
hatóanyagot adunk, ahol második hatóanyagként választható valamely
glükokortikoid, D-vitamin, antihisztamin, vérlemezke aktiváló faktor
(PAF) antagonist, antikolinergiás szer, metil-xantin, β -adrenergiás
szer, szalicilát, indometacin, flufenamát, naproxen, timegadin, aranysó,
penicillamin, szérum koleszterin csökkentő szer, retinoid, cinksó vagy
szalicil-azoszulfapiridin (Salazopyrin).

A meghatalmazott:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.



dr. Török Ferenc

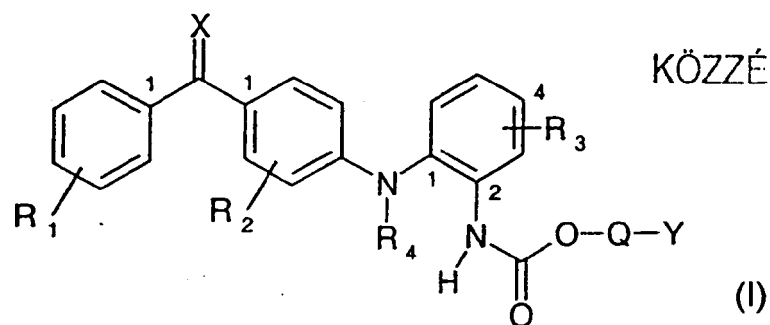
szabadalmi ügyvivő

+ 3 lap rajz.
Dr. János Tóth

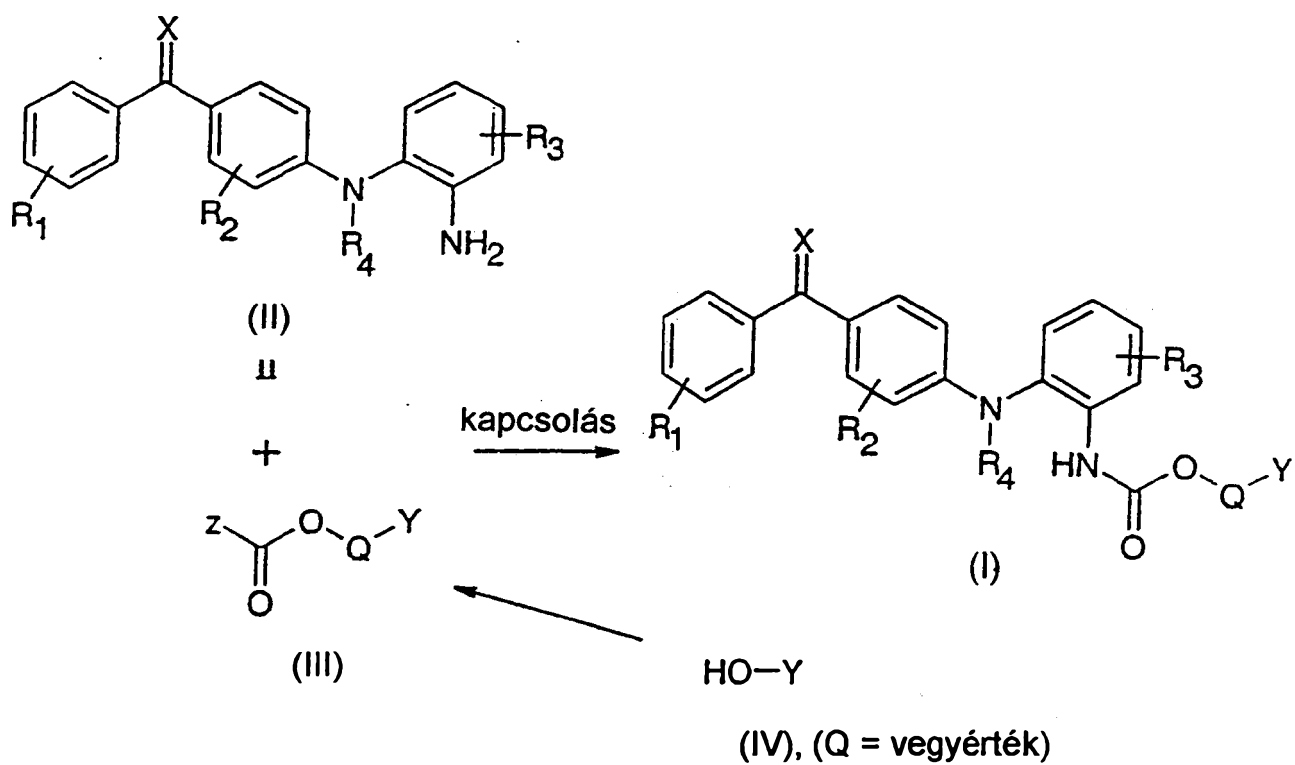
P0201911

1/3

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

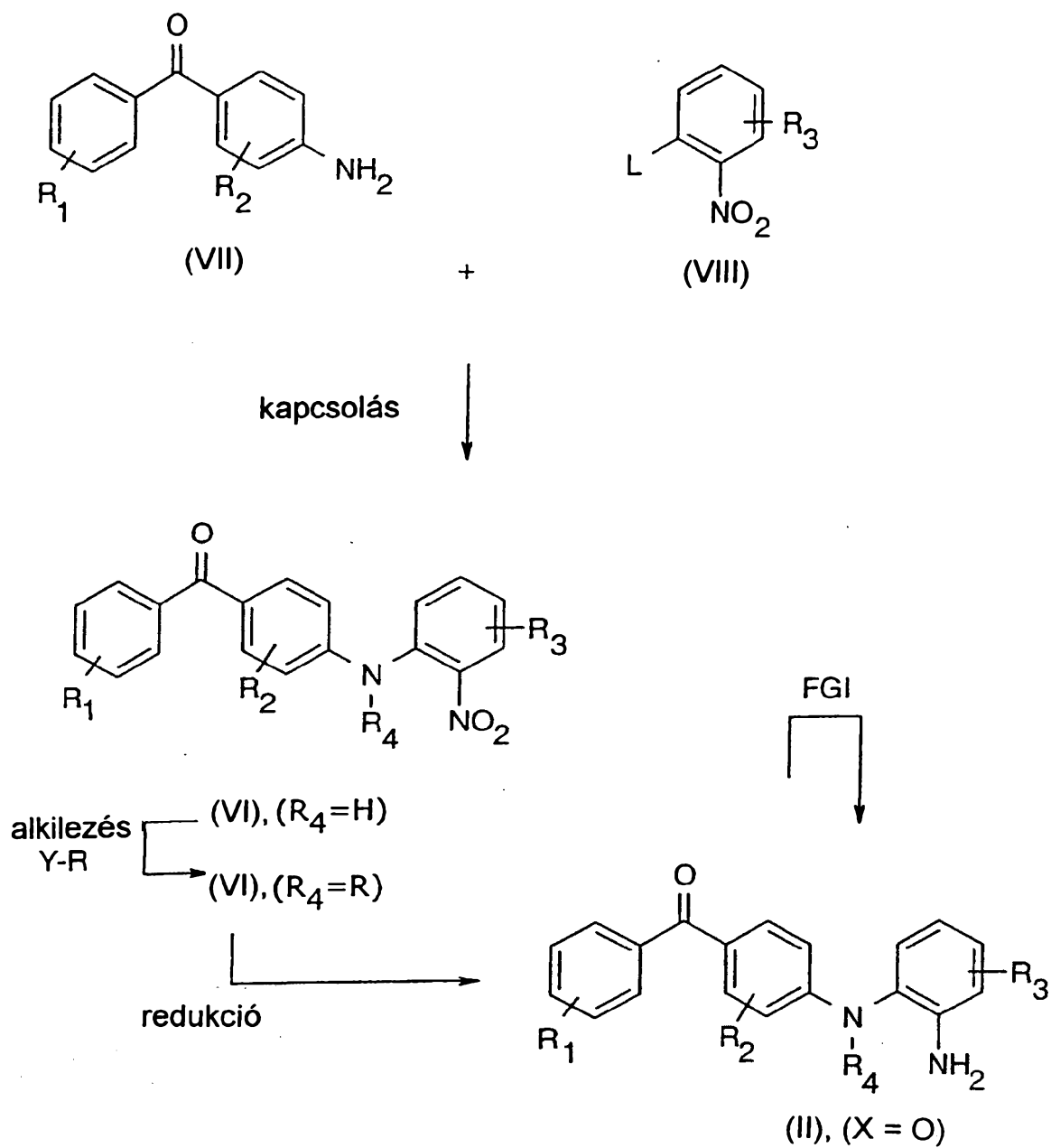


1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



3. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

