



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P950616 A2

HR P950616 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP:

C07D 521/00 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

(21) Broj prijave:

P950616A

(22) Datum podnošenja prijave patenta:

22.12.1995.

(43) Datum objave prijave patenta:

31.10.1997.

(31) Broj prve prijave: 94203773.0

(32) Datum podnošenja prve prijave: 28.12.1994.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(71) Podnositelj prijave:

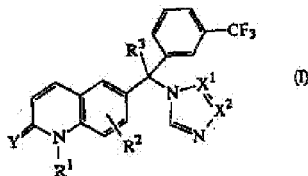
(72) Izumitelj:

Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE
Marc Gaston Venet, 10, Square de Bourgogne, 76240 Le Mesnil Esnard, FR
Dominique Jean-Pierre Mabire, 14 Rue Jean Moulin, 27370 La Saussaye, FR
Gerard Charles Sanz, 6, Rue Alfred Dunet, 76240 Le Mesnil Esnard, FR
CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., Zagreb, HR

(74) Zastupnik:

(54) Naziv izuma: **6-(TRIAZOLIL(3-TRIFLUOROMETIL)FENIL)METOL)-2-KVINOLINONI I -KVINOLINTIONI**

(57) Sažetak: Ovaj izum se odnosi na spojeve formule (I)



na njegove farmaceutski prihvatljive kiselinske adicijske soli i stereokemijske izomerne oblike,

gdje: R¹ predstavlja vodik, amino ili C₁₋₄alkil;

R² predstavlja vodik, halogen ili C₁₋₄alkil;

R³ predstavlja vodik, halogen ili C₁₋₄alkil;

Y predstavlja kisik ili sumpor; te

-X¹=X²- predstavlja bivalentni radikal formule

-N=CH- (a-1) ili

-CH=N- (a-2);

na pripravke koji ih sadrže, kao i na postupke pripreme ovih spojeva. Nadalje odnosi se na njihovu upotrebu kao lijekova te posebno na njihovu upotrebu kao lijekova za liječenje poremećaja keratinizacije.

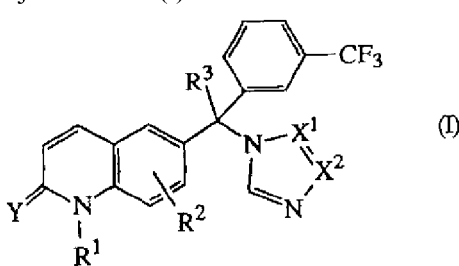
HR P950616 A2

Prikazani izum se odnosi na kvinolinone i kvinolintione, pripravke koji ih sadrže i postupke pripreme navedenih spojeva. Nadalje, odnosi se na njihovu upotrebu kao lijeka posebno na upotrebu kao lijeka za liječenje poremećaja keratinizacije.

- 5 U EP-0,371,564 opisani su (1H-azol-1-ilmetil) supstituirani derivati kvinolina i kvinolinona koji suprimiraju eliminaciju retinoične kiseline iz plazme. Neki od ovih spojeva također imaju sposobnost inhibicije formiranja androgena iz progestina i/ili inhibicije djelovanja aromataza enzimatskog kompleksa.

- 10 Predmet prikazanog izuma je izabrana grupa (1H-triazol-1-ilmetil) supstituiranih derivata kvinolinona i kvinolintiona redovito supstituiranih s 3-(trifluorometil)fenil udjelom. Neočekivana superiornost spomenute izabrane grupe spojeva pred poznatim spojevima u struci proizlazi iz njihove poboljšane sposobnosti supresije učinaka keratinizacije.

Stoga, se prikazani izum odnosi na spojeve formule (I)



- 15 na njihove farmaceutski prihvatljive kiselinske adicijske soli i stereokemijske izomerne oblike, gdje:

R¹ predstavlja vodik, amino ili C₁₋₄alkil;

R² predstavlja vodik, halogen ili C₁₋₄alkil;

R³ predstavlja vodik, halogen ili C₁₋₄alkil;

Y predstavlja kisik ili sumpor; te

- 20 -X¹=X²- predstavlja bivalentni radikal formule

-N=CH- (a-1) ili

-CH=N- (a-2).

- 25 Kako se koristi u slijedećim definicijama termin halogen je generički: fluor, klor, brom i jod. Termin C₁₋₄alkil označava ravni ili razgranati lanac zasićenih ugljikovodika s jednim do četiri ugljikova atoma, poput, na primjer, metil, etil, propil, butil, 1-metiletil, 1,1-dimetiletil, 2-metilpropil i slično.

- 30 Farmaceutski prihvatljive kiselinske adicijske soli kako se upotrebljavaju u tekstu označavaju oblike kiselinskih adicijskih soli koji se uobičajeno mogu dobiti tretiranjem bazičnog oblika spojeva formule (I) s odgovarajućim kiselinama poput anorganskih kiselina, na primjer, poput halogenovodičnih kiselina, na primjer klorovodične ili bromovodične, zatim poput sumporne, dušične, fosforne i sličnih kiselina; ili organskih kiselina, poput, na primjer octene, hidroksiocetene, propanonske, mliječne, piruvinske, oksalne, malonske, sukcininske, maleinske, mravlje, vinske, limunske, metansulfonske, etansulfonske, benzensulfonske, p-toluen-sulfonske, salicilne, p-aminosalicilne i sličnih kiselina. Obrnuto, spomenuti oblici kiselinskih adicijskih soli se mogu prevesti u slobodne bazične oblike reakcijom s odgovarajućom bazom.

- 35 Termin kiselinske adicijske soli također podrazumijeva hidrate i adicijske oblike s otapalima koje spojevi formule (I) mogu formirati. Primjeri takovih oblika su na primjer hidrati, alkoholati i slično.

- 40 Termin stereokemijski izomerni oblici kako se upotrebljava u tekstu označava sve moguće izomerne oblike u kojima spojevi formule (I) mogu biti. Ukoliko nije drugačije označeno ili spomenuto, kemijsko navođenje spojeva označava smjesu svih mogućih stereokemijskih izomernih oblika, a spomenute smjese sadrže sve diastereomere i enantiomere bazične molekularne strukture. Posebno spojevi formule (I) i neki od njegovih intermedijera imaju najmanje jedan stereogenetski centar u svojoj strukturi. Navedeni centar može biti u R ili S konfiguraciji, spomenuta R i S oznaka se upotrebljava u skladu s pravilima opisanim u Pure Appl. Chem. 1976, 45, 11-30.

- 45 Neki od spojeva formule (I) mogu postojati u svojim tautomernim oblicima. Takvi oblici, premda nisu eksplicitno navedeni u gornjoj formuli, su obuhvaćeni opsegom prikazanog izuma. Na primjer, spojevi formule (I) u kojoj je R¹ vodik mogu biti u tautomernom obliku.

- 50 Kada se god u daljnjem tekstu koristi termin spojevi formule (I), podrazumijevaju se sve farmaceutski prihvatljive kiselinske adicijske soli i svi stereoizomerni oblici.

Posebni spojevi prema prikazanom izumu su oni spojevi formule (I) gdje je -X¹=X²- bivalentni radikal formule (a-1).

Idući posebni spojevi su spojevi formule (I) gdje je R^2 supstituiran na petom ili osmom položaju kvinolinon ili kvinolintion udjela.

Od posebnog interesa su oni spojevi u kojima je $-X^1=X^2$ -bivalentni radikal formule (a-1) i Y je kisik.

Također su od posebnog interesa oni spojevi u kojima je Y sumpor i R^2 je vodik.

Idući zanimljivi spojevi su oni spojevi formule (I) u kojima su R^1 , R_2 i R_3 vodik.

Iduća grupa zanimljivih spojeva su spojevi formule (I) za koje slobodni bazični oblik ima R konfiguraciju.

Preferirani spojevi su oni spojevi formule (I) u kojima je $X^1=X^2$ - bivalentni radikal formule (a-1), R^1 je vodik, amino ili metil, R^2 je vodik i R^3 je vodik, halogen, metil ili etil.

Još više preferirani spojevi su oni preferirani spojevi u kojima je Y kisik, R^1 je vodik ili metil i R^3 je vodik, metil ili etil.

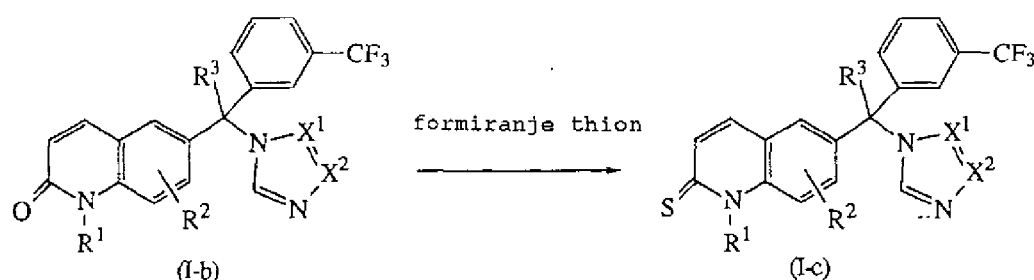
Još više preferirani spojevi su:

6-[1H-1,2, 4-triazol-1-il[3- (trifluorometil) fenil]metil]-2 (1H) -kvinolinon, njegove farmaceutski prihvatljive kiselinske adicijske soli i stereokemijski izomerni oblici.

Najviše je preferiran spoj (-)-(R)-6-1H-1, 2, 4-triazol-1-il[3-(trifluorometil)fenil]metil]-2(1H)-kvinolinon i njegove farmaceutski prihvatljive kiselinske adicijske soli.

Spojevi formule (I) u kojima je Y kisik, te spomenuti spojevi prikazani formulom (I-b), mogu biti pripremljeni u skladu s postupcima opisanim u EP-0,371,564.

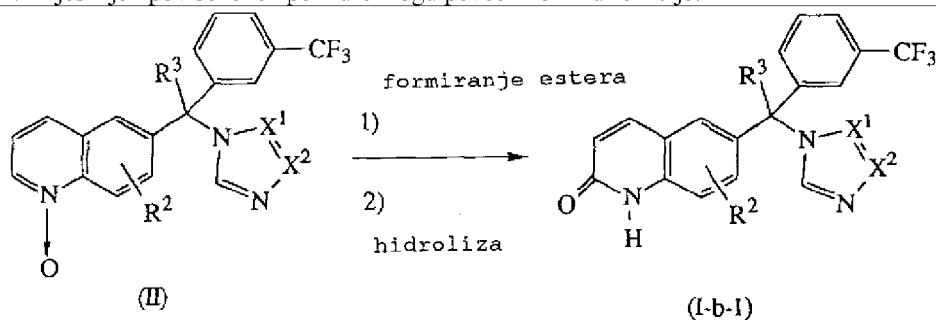
Spojevi formule (I-b) nadalje mogu biti prevedeni u spojeve formule (I) u kojima je Y sumpor, spomenuti spojevi su označeni formulom (I-c), upotrebljavajući u struci opće poznate transformacijske reagense poput, na primjer, fosfornog pentasulfida.



Spomenuti spojevi formule (I-c) mogu biti pripremljeni miješanjem reagensa u reakcijski inernom otapalu poput, na primjer, piridina. Prikladno je reakciju provoditi pri temperaturi refluksa reakcijske smjese.

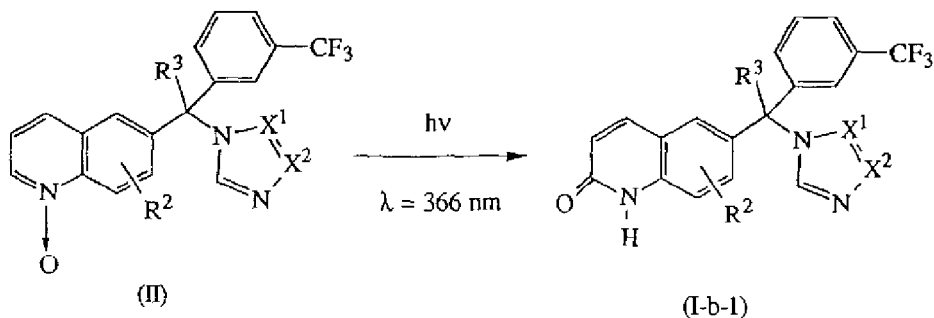
U ovom i slijedećim postupcima pripreme, reakcijski produkti mogu biti izolirani iz reakcijskog medija i ako je to neophodno, dalje pročišćavani u skladu s opće poznatim metodologijama u struci poput, na primjer, ekstrakcije, kristalizacije, tritiranja i kromatografije.

Spojevi formule (I-b) gdje je R^1 vodik, navedeni spojevi su prikazani formulom (I-b-1), mogu biti pripremljeni reakcijom nitrona formule (II) s prikladnim reagensom za formiranje estera, poput, na primjer, anhidrida karboksilne kiseline, na primjer, octenog anhidrida, formirajući tako odgovarajući ester na položaju 2 kvinolinskog udjela. Spomenuti kvinolin ester može biti hidroliziran in situ do odgovarajućeg kvinolinona upotrebljavajući bazu poput, na primjer, kalijevog karbonata. Miješanje i povišene temperature mogu povećati brzinu reakcije.

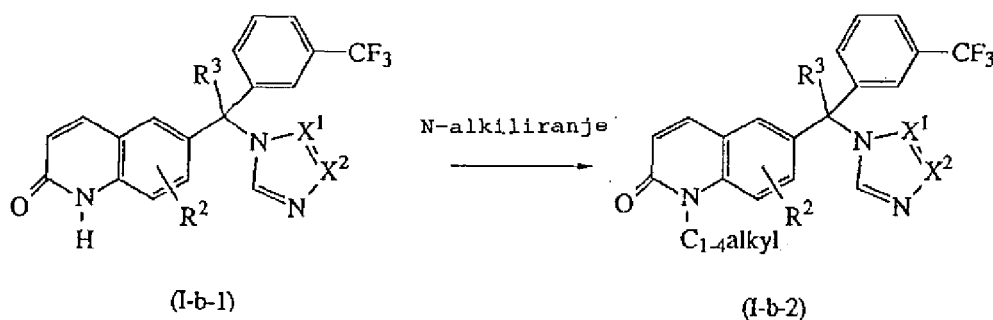


Alternativno, spojevi formule (I-b-1) mogu biti pripremljeni reakcijom nitrona formule (II) s elektrofilnim reagensom koji sadrži sulfonyl poput, na primjer, p-toluensulfonyl-klorida u prisutnosti baze, poput, na primjer, vodenog kalijevog karbonata. Reakcija inicijalno sadrži formiranje 2-hidroksikvinolin derivata koji se odmah zatim tautomerizira do željenog kvinolinon derivata. Spomenuta reakcija se može voditi pri sobnoj temperaturi i u reakcijski inertnom otapalu poput, na primjer, diklorometana ili toluena. Miješanje i primjena opće poznatih uvjeta za faznu katalizu može povećati brzinu reakcije.

Spojevi formule (I-b-1) se također mogu pripremiti intramolekularnim fotokemijskim promjenama spojeva formule (II). Spomenute promjene se mogu provesti otapanjem reagenata u reakcijski inertnom otapalu i osvijetljavanjem pri valnoj duljini od, na primjer, 366 nm. Povoljno je upotrijebiti otopine iz kojih su uklonjeni plinovi da bi se reakcija vodila u inertoj atmosferi poput, na primjer, atmosferi argona ili dušika oslobođenih kisika, da bi se minimalizirale neželjene nuz-reakcije ili kvantitativno smanjenje prinosa.

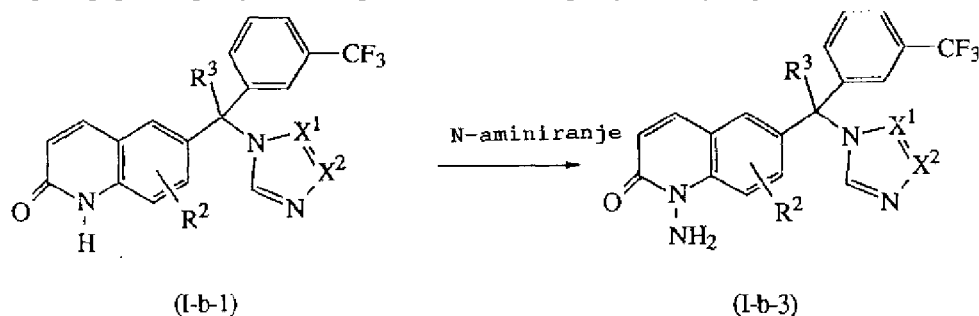


Spojevi formule (I-b-1) se također mogu prevesti u spojeve formule (I-b) gdje je R¹ C₁₋₄alkil, spomenuti spojevi su prikazani formulom (I-b-2). Na primjer, spojevi formule (I-b-1) mogu biti N-alkilirani s C₁₋₄alkil-L gdje je L reaktivna napuštajuća grupa poput, na primjer, halogena ili sulfonyloksi grupe, u prisutnosti baze, poput, na primjer, natrijevog hidrida.



Spomenuto N-alkiliranje se uobičajeno može provesti miješanjem reagenata u reakcijski inertnom otapalu, poput, na primjer, N,N-dimetilformamida. Može biti povoljno provoditi spomenuto N-alkiliranje u inertoj atmosferi, poput, na primjer, u plinovitom argonu ili dušiku.

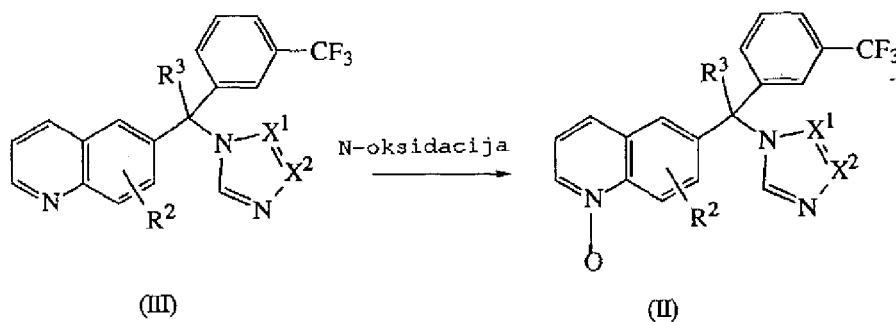
Spojevi formule (I-b-1) mogu biti prevedeni u spojeve formule (I-b) u kojoj je R¹ amino, spomenuti spojevi su predstavljeni formulom (I-b-3). Na primjer, spojevi formule (I-b-3) mogu biti pripremljeni N-aminiranjem spojeva formule (I-b-1) s aminirajućim sredstvom, poput, na primjer, hidroksilamin-O-sulfonyl-kiselinom pri sobnoj temperaturi u otapalu, poput, na primjer, vode u prisutnosti baze, na primjer, natrijevog hidroksida.

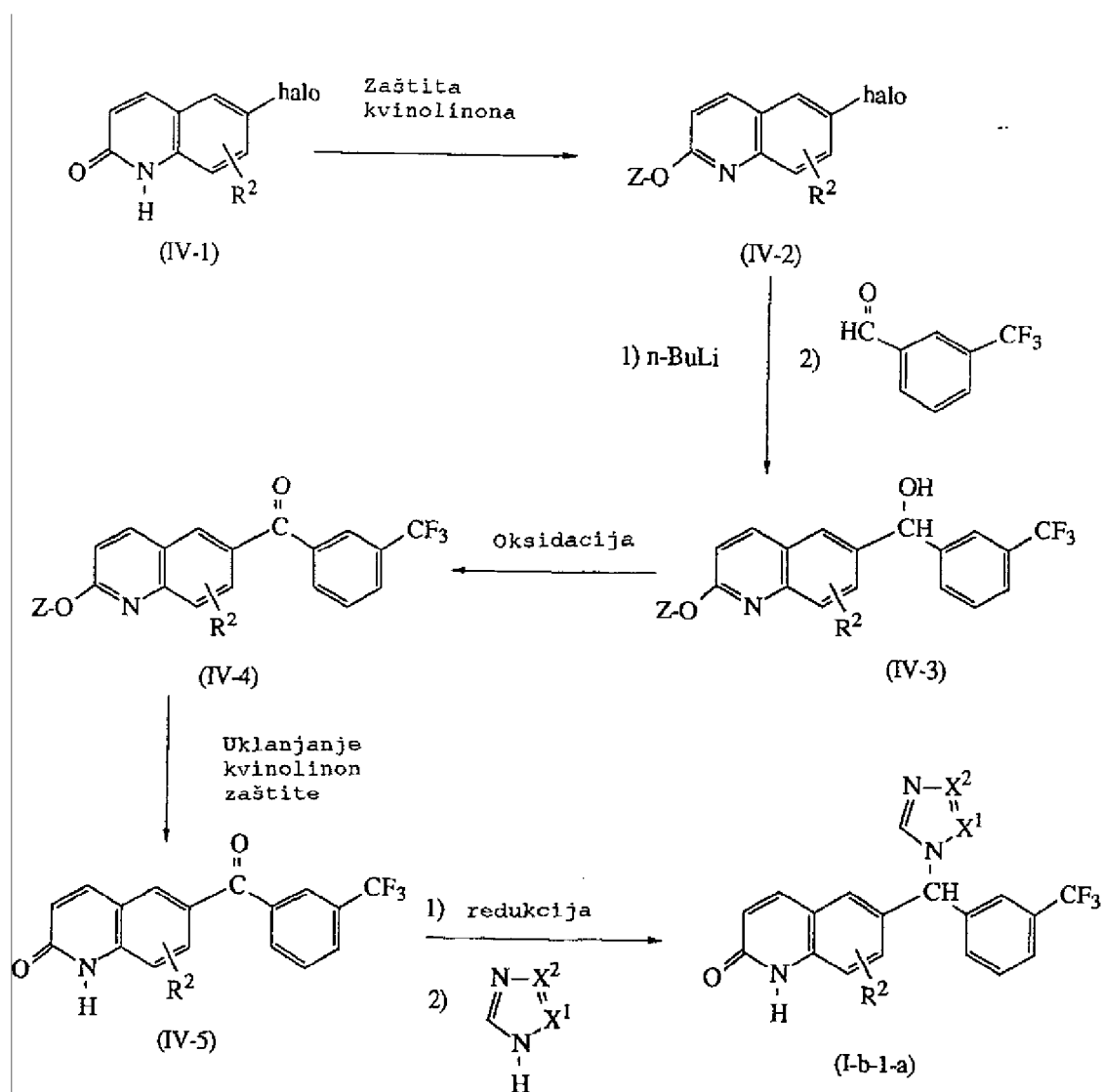


Nitroni formule (II) mogu biti pripremljeni N-oksidiranjem kvinolina formule (III) s odgovarajućim oksidirajućim sredstvom, poput, na primjer, m-kloro-peroksibenzojeve kiseline ili ftalnog anhidrida u kombinaciji s vodikovim peroksidom. Spomenuta N-oksidacija se može provesti miješanjem reagensa pri sobnoj temperaturi u reakcijski inertnom otapalu, poput, na primjer, diklorometana. Neposredno nakon pripreme intermedijera formule (II) spojevi formule (I-b) se mogu pripremiti uobičajenim postupcima reakcijom in situ.

Intermedijeri formule (III) mogu biti pripremljeni postupcima opisanim u EP-0,371,564.

- 5 Nova dostignuća pripreme spojeva formule (I-b-1) u kojoj je R^3 vodik, a spomenuti spojevi su prikazani formulom (I-b-1-a), obuhvaćaju postupak sadržan u shemi 1. Prvi korak obuhvaća zaštitu kvinolinona formule (IV-1) u kojoj halogen predstavlja atom, posebno broma, formirajući tako derivat kvinolina formule (IV-2) u kojoj je Z zaštitna grupa, poput, na primjer, metila. Spomenuti derivat kvinolina reagira s organskim litijevim spojem, poput, na primjer, n-butillitija, u reakcijski inernom otapalu, poput, na primjer, tetrahidrofurana, supstituirajući tako atom halogena na
- 10 položaju 6 kvinolinskog udjela u intermedijerima formule (IV-2) s atomom litija. Spomenuti litijev kvinolinski intermedijer reagira in situ s 3-trifluorobenzaldehidom ili njegovim funkcionalnim derivatom formirajući tako intermedijer formule (IV-3). Formiranje intermedijera formule (IV-3) iz intermedijera formule (IV-2) se uobičajeno može provesti pri niskim temperaturama, povoljno je na -78°C . Intermedijeri formule (IV-3) mogu biti oksidirani do odgovarajućih ketona formule (IV-4) upotrebljavajući opće poznate oksidirajuće reagense. Spomenuti ketoni mogu zatim u prisutnosti kiseline biti deprotektirani formirajući tako tautomerne derivate kvinolinona formule (IV-5). Povišene
- 15 temperature i miješanje mogu povećati brzinu reakcije transformacije.





Spojevi formule (I_{b-1-a}) mogu biti pripremljeni reduktivnim alkiliranjem 1,2,4-triazola ili 1,3,4-triazola sa spojevima formule (IV-5). Spomenuta reakcija se uobičajeno može provoditi miješanjem i zagrijavanjem reagensa u prisutnosti mravlje kiseline ili formamida kao reducirajućih sredstava, povoljno je u prisutnosti kiselinskog katalizatora, poput, na primjer, klorovodične kiseline. Ako se želi, spojevi formule (I-b-1-a) mogu dalje ulaziti u reakcije u skladu s ranije opisanim postupcima za spojeve formule (I-b) i (I_c).

Spojevi formule (I) i njegovi intermedijerni spojevi pripremljeni ranije opisanim postupcima su općenito racemične smjese enantiomera koji mogu biti odijeljeni jedni od drugih opće poznatim postupcima razdvajanja. Racemični spojevi formule (I) ili njegovi intermedijerni spojevi mogu biti prevedeni u odgovarajuće diastereomerne soli reakcijom s prikladnom hiralnom kiselinom, poput, na primjer, kamforsulfonske kiseline. Spomenute diastereomerne soli se odmah zatim odijele, na primjer, selektivnom ili frakcijskom kristalizacijom i enantiomeri se iz njih oslobode reakcijom s alkalijama. Alternativni postupak odvajanja enantiomernih oblika spojeva formule (I) ili njegovih intermedijernih spojeva obuhvaća tekuću kromatografiju uz upotrebu hiralne stacionarne faze. Spomenuti čisti stereokemijski izomerni oblici mogu također biti dobiveni iz odgovarajućih čistih stereokemijskih izomernih oblika odgovarajućih polaznih materijala, uz uvjet da se reakcija provodi stereospecifično. Na primjer, enantiomerno čisti oblici spojeva formule (I) mogu biti pripremljeni iz enantiomerno čistih spojeva formule (III). Enantiomerno čisti spojevi formule (III) mogu biti pripremljeni upotrebom opće poznate tehnike odvajanja.

Spojevi prikazanog izuma imaju povoljnija farmakološka svojstva u usporedbi s bliskim opće poznatim spojevima u tome što su učinkovitija u supresiji učinka keratinizacije koji može biti prikazan u "Testu vaginalne keratinizacije na ovarioektomiziranim štakorima" kako je to opisano u daljnjem tekstu. Sa stanovišta njihove sposobnosti suprimiranja učinaka keratinizacije, spojevi formule (I) su korisni u liječenju i/ili prevenciji poremećaja keratinizacije, poput, na primjer, akni, psorijaze, lamelarne ihtioze, bradavica, tvrde kože, acanthosis nigricans, lichen planus, molluscum,

melasma, zadebljanja na jeziku, epitelnih abrazija, Fox-Fordyce oboljenja, kožnih melanoma, hiperkeratoza, Darier oboljenja, pitvriasis rubra pilaris, kongenitalnih ihtioziformnih eritroderma, hiperkeratoza dlanova i stapala i sličnih oboljenja.

- 5 Spojevi formule (I) također suprimiraju eliminaciju retinoida iz plazme poput all-trans-retinoične kiseline, 13-cis-retinoične kiseline i njenih derivata što rezultira povećanom koncentracijom retinoične kiseline u tkivima i poboljšanu kontrolu diferencijacije i rasta različitih tipova stanica. Svojstvo odgađanja metabolizma retinoične kiseline može biti jasno dokazano u različitim in vitro i in vivo primjerima. Pojedinačni in vitro postupak je opisan u daljnjem tekstu kao i testovi inhibicijske aktivnosti spojeva formule (I) na metabolizam retinoične kiseline u humanim stanicama
- 10 karcinoma prsiju. Sa stanovišta njihove sposobnosti odgađanja metabolizma retinoične kiseline, prikazani spojevi su korisni u prevenciji i/ili liječenju poremećaja koje karakterizira nenormalna proliferacija i/ili diferencijacija stanica, poput karcinoma, te posebno kod poremećaja keratinizacije poput slučajeva koji su ranije navedeni (Van Wauve i sur. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 1992, 261 (2), 773-779).
- 15 Nadalje, spojevi formule (I) su korisni u suprimiranju metabolizma egzogeno primjenjenog ili endogeno formiranog $1\alpha,25$ -dihidroksi-vitamina D3 (calcitriol). Inhibicijska aktivnost spojeva formule (I) na metaboličku degradaciju calcitriola može biti dokazana mjerenjem utjecaja spomenutih spojeva na degradaciju calcitriola u humanim keratinocitima prepućija, u stanicama bubrega svinje i humanim stanicama hepatoma. Sa stanovišta njihovog inhibicijskog učinka na metabolizam calcitriola, spojevi formule (I) se mogu koristiti u liječenju stanja povezanih s
- 20 manjkom vitamina D. "Klasična" primjena spojeva vitamina D spada u područje poremećaja metabolizma kostiju. Za calcitriol je također ustanovljeno da ima utjecaj na učinak i/ili produkciju interleukina. Nadalje, calcitriol je koristan u liječenju poremećaja naznačenih nenormalnom proliferacijom i/ili diferencijacijom tkiva, posebno, poremećaja keratinizacije poput onih ranije navedenih u ovom tekstu (Bouillon i sur., *Endocrine Reviews*, 1995, 16, 200-257).
- 25 Dodatno, spojevi formule (I) inhibiraju formiranje androgena iz progestina i inhibiraju djelovanje aromataza enzimatskog kompleksa koji katalizira formiranje estrogena iz androgenih steroida kod sisavaca.

- Sa stanovišta gore opisanih korisnih svojstava spojeva formule (I), slijedi da prikazani izum osigurava postupak liječenja toplokrvnih životinja koje pate od bolesti naznačenih povećanom proliferacijom i/ili nenormalnom diferencijacijom
- 30 normalnih, preneoplastičnih ili neoplastičnih stanica, bez obzira da li su epitelne ili mezenhimske; bez obzira da li su egzodermnog, endodermnog ili mezodermnog podrijetla; te bez obzira da li su ovisne o estrogenu, androgenu ili nisu ovisne niti o estrogenu niti o androgenu. Spomenuti postupci obuhvaćaju sistematsku ili topičnu primjenu terapijske količine spoja formule (I), ili njihovih derivata ili stereokemijskih izomernih oblika, učinkovite u liječenju ranije navedenih poremećaja, povoljno je u prisutnosti učinkovite količine retinoične kiseline. Prikazani izum se nadalje odnosi
 - 35 na postupak liječenja pacijenata koji pate od patoloških stanja koja se mogu poboljšati primjenom calcitriola ili njegovih polulijekova, posebno onih koji pate od poremećaja keratinizacije, a spomenuti postupak se sastoji od primjene pacijentu (a) učinkovite količine calcitriola ili njegovog polulijeka i (b) učinkovite količine spoja formule (I).

- Tako, prikazani izum se također odnosi na spojeve formule (I), kako su ranije u ovom tekstu određeni, za primjenu kao
- 40 lijekova, posebno, za primjenu kao lijekova za liječenje poremećaja keratinizacije. Prikazani izum se nadalje odnosi na primjenu spojeva formule (I), kako su ranije određeni, njihovih derivata ili stereokemijskih izomernih oblika, u kombinaciji s retinoičnom kiselinom ili u kombinaciji s calcitriolom ili njegovim polulijekom za upotrebu u medicini. Prikazani izum se također odnosi na upotrebu spojeva formule (I) u proizvodnji lijekova za liječenje ranije opisanih poremećaja, posebno poremećaja keratinizacije.

- 45 Zbog lakše primjene, prikazani spojevi mogu biti formulirani u različite farmaceutske oblike. U odgovarajućim pripravcima mogu biti sadržani svi uobičajeno korišteni sastojci za sistematsku ili topičnu primjenu. Da bi se pripremio farmaceutski pripravak prema prikazanom izumu, terapijski učinkovita količina pojedinačnog spoja, povoljno je u obliku kiselinske adicijske soli, kao aktivnog sastojka se spoji i dobro promiješa s farmaceutski prihvatljivom podlogom
- 50 koja može biti vrlo različitih oblika ovisno o željenom obliku pripravka za primjenu. Poželjno je da ovi farmaceutski pripravci budu u jediničnim dozirnim oblicima, povoljno je za oralnu, rektalnu, perkutanu ili parenteralnu primjenu. Na primjer, prilikom pripreme pripravaka u oralnom dozirnom obliku, može se koristiti bilo koji farmaceutski medij, poput na primjer, vode, glikola, ulja, alkohola i slično u slučaju tekućih pripravaka poput suspenzija, sirupa, eliksira i otopina; ili bilo koji kruti medij poput škroba, šećera, kaolina, veziva, sredstava za podmazivanje ili raspadanje, veziva i slično u
- 55 slučaju prašaka, pilula, kapsula i tableta. Zbog njihove jednostavne primjene, tablete i kapsule predstavljaju najpovoljniji oralni jedinični dozirni oblik, te se u tom slučaju koriste krute farmaceutske podloge. Za parenteralne pripravke, podloga će uobičajeno sadržavati sterilnu vodu, barem većim dijelom, premda mogu biti uključeni i ostali sastojci, na primjer da bi se povećala topivost. Injektibilne otopine, na primjer, mogu biti pripremljene s fiziološkom otopinom, otopinom glukoze ili njihovom mješavinom. Kod pripravaka prikladnih za perkutanu primjenu, podloga će sadržavati sredstvo za
- 60 poboljšanje penetracije i/ili prikladno sredstvo za vlaženje, povoljno je, u kombinaciji s prikladnim aditivima bilo koje prirode u manjim udjelima, uz uvjet da ne uzrokuju bilo kakve štetne utjecaje na kožu. Spomenuti aditivi mogu olakšati primjenu na kožu i/ili mogu biti korisni prilikom pripreme željenog pripravka. Ovi se preparati mogu primijeniti na

različite načine, npr. kao transdermalni flasteri, spot-on pripravci ili kao masti. Za pripremu vodenih pripravaka daleko su prikladniji kiselinski adicijski oblici soli spojeva formule (I) od odgovarajućih bazičnih oblika, zbog njihove bolje topivosti u vodi.

- 5 Kao odgovarajući pripravci za topičnu primjenu, mogu se primijeniti svi uobičajeni oblici za topičnu primjenu lijekova, npr. kreme, želei, šamponi, tinkture, paste, masti, prašci, melemi i slično. Primjena spomenutih pripravaka može biti i putem aerosola, npr. s propelentom poput dušika, ugljičnog dioksida, freona ili bez repelenta poput pump raspršivača, kapljica, losiona ili to mogu biti polukruti pripravci za primjenu pomoću mazalica. Uobičajeno se koriste polukruti pripravci poput melema, krema, želea, masti i slično.

10

Posebno je povoljno formulirati ranije navedene farmaceutske pripravke u jedinični dozirni oblik zbog jednostavnosti primjene i jednoličnog doziranja. Jedinični dozirni oblik kako se koristi u prijavi i patentnim zahtjevima, odnosi se na fizikalno određenu jedinicu prikladnu da kao jedinični oblik, koji sadrži ranije određenu količinu aktivnog sastojka uz traženu farmaceutsku podlogu, proizvede željeni terapijski učinak. Primjeri takvih farmaceutskih oblika su tablete (uključujući film tablete i dražeje), kapsule, pilule, podijeljene praške, injektibilne otopine ili suspenzije, čajne ili jušne žlice i slično, kao i njihove višestruke količine.

15

Ostali slični pripravci su kozmetičkog tipa, poput toaletnih vodica, losiona, mlijeka za tijelo ili mliječnih losiona. Spomenuti pripravci, pored aktivnog sastojka sadrže i sastojke koji se i inače koriste u sličnim pripravcima. Primjeri takvih sastojaka su ulja, masti, voskovi, tenzidi, humektansi, sredstva za zgušnjavanje, antioksidansi, sredstva za postizanje viskoziteta, gelirajuća sredstva, pufci, konzervansi, parfemi, niži alkoholi i slično. Ako se želi, mogu se ukomponirati i slijedeći sastojci, npr. protuupalna sredstva, antibakterijska sredstva, antimikotična sredstva, dezinficijensi, vitamini, antibiotici ili ostala sredstva protiv akni.

20

- 25 Sa slijedećeg aspekta izum osigurava pojedinačne farmaceutske ili kozmetičke pripravke koji sadrže inertne podloge, učinkovitu količinu spoja formule (I) i učinkovitu količinu retinoidne kiseline, njezinog derivata ili stereokemijskog izomernog oblika. Spomenuti pripravci koji sadrže retinoidnu kiselinu su posebno korisni u liječenju akni ili u usporavanju učinaka starenja na kožu te općenito poboljšavaju kvalitetu kože, posebno ljudske kože lica.

30

Nadalje, izum se također odnosi na pojedinačne farmaceutske ili kozmetičke pripravke koji sadrže inertnu podlogu, učinkovitu količinu spoja formule (I) i učinkovitu količinu calcitrola ili njegovog produkta. Ovi posljednji pripravci su posebno korisni u liječenju poremećaja keratinizacije.

35

Posebni oblik izuma se odnosi na proizvod koji sadrži retinoidnu kiselinu ili njezin derivat te spoj formule (I), kao spojeni pripravak za simultanu, odijeljenu ili sekvencijsku primjenu kod dermatoloških poremećaja. Izum se također odnosi na proizvod koji sadrži calcitrol i spoj formule (I) kao spojeni pripravak za simultanu, odijeljenu ili sekvencijsku primjenu kod poremećaja povezanih s povoljnim djelovanjem calcitrola. Takvi proizvodi mogu sadržavati, na primjer, opremu koja ima spremnik s prikladnim pripravkom koji sadrži spoj formule (I) i drugi spremnik s prikladnim pripravkom koji sadrži calcitrol ili retinoid. Takvi proizvodi mogu imati prednost u tome da liječnik može na osnovu dijagnoze odrediti liječenje određenom količinom svakog sastojka, kao i redoslijed i vrijeme primjene svakog od njih.

40

Stručnjaci u liječenju poremećaja keratinizacije će moći odrediti učinkovitu dnevnu količinu iz testova prikazanih u daljnjem tekstu. Učinkovita terapijska dnevna doza će biti od oko 0.1 mg/kg do oko 40 mg/kg tjelesne težine, povoljnije je od 0.3 mg/kg do oko 10 mg/kg tjelesne težine. Može biti odgovarajuće primijeniti terapijski učinkovitu dozu jednom dnevno ili kao dvije, tri, četiri ili više sub-doza u odgovarajućim vremenskim intervalima preko cijelog dana. Spomenute sub-doze mogu biti formulirane kao jedinični dozirni oblik, na primjer, da sadrži 0.1 mg do 500 mg, te još povoljnije od 0.5 mg do 50 mg aktivnog sastojka po jediničnom dozirnom obliku.

45

Točnu dozu i učestalost primjene ovisi o pojedinačnom spoju formule (I) koji se upotrebljava, o pojedinačnom stanju koje se liječi, o jačini stanja koje se liječi, o starosti, težini i općem fizičkom stanju pacijenta kao i o ostalim lijekovima koje pacijent koristi, što je sve dobro poznato stručnjacima iz struke. Nadalje, jasno je da spomenuta učinkovita dnevna doza može biti smanjena ili povećana ovisno o reakciji liječenog pacijenta i/ili ovisno o procjeni liječnika koji propisuje spoj prema izumu. Raspon učinkovite dnevne količine naveden ranije u ovom tekstu je stoga samo orijentacijski.

50

- 55 Namjera je slijedećih primjera da ilustriraju prikazani izum i ne smiju ograničavati doseg prikazanog izuma.

Eksperimentalni dio**A. Priprema intermedijera**Primjer 1

- a) Smjesa 20 g 4-amino-2-klorobenzoata, 32.17 g glicerola i 46.73 g natrijevog 3-nitrobenzensulfonata u 160 ml 75%-tne sumporne kiseline se miješa tijekom 3 sata na 100°C i tijekom 1 sata na 140°C. Nakon hlađenja smjese na 60°C, doda se 200 ml etanola, smjesa se miješa tijekom 16 sati na 60°C. Etanol se evaporira i ostatak se ulije u ledenu vodu, neutralizira s NH₄OH i ekstrahira s etil acetatom. Odijeljeni organski sloj se suši iznad MgSO₄, filtrira i filtrat se evaporira. Ostatak se pročisti kromatografijom na koloni silika gela (eluent: CH₂Cl₂/etilacetat 97.5/2.5). Željene čiste frakcije se sakupe i evaporiraju dajući 7.56 g (28%) etil 5-kloro-6-kvinolinkarboksilata (intermedijer 1).
- b) 1.66 g litijevog aluminijevog hidrida se u obrocima doda u otopinu 10.11 g intermedijera 1 u 325 ml tertrahidrofurana na 0°C pod atmosferom dušika i smjesa se miješa tijekom jednog sata. U smjesu se doda 70 ml etilacetata i 3 ml vode i smjesa se zatim filtrira. Filtrat se suši iznad MgSO₄, filtrira i evaporira dajući 7.9 g (93%) 5-kloro-6-kvinolinmetanola (intermedijer 2).
- c) Smjesa 7.9 g intermedijera 2 i 10.64 g manganovog dioksida u 165 ml CH₂Cl₂ se miješa tijekom 6 sati na sobnoj temperaturi. Smjesa se filtrira preko filter papira i ponovno miješa s 10.64 g manganovog dioksida tijekom 24 sata. Smjesa se filtrira i filtrat se evaporira dajući 7.82 g (100%) 5-kloro-6-kvinolinkarboksaldhida (intermedijer 3).

Na sličan način je pripremljen 8-fluoro-6-kvinolinkarboksaldhid (intermedijer 4).

Primjer 2

- a) Otopina 10.67 g 1-bromo-3-(trifluorometil)benzena u 15 ml tetrahidrofurana se kapajući doda u suspenziju 1.15 g magnezijevih strugotina u 15 ml tetrahidrofurana. Smjesa se ohladi na 0°C i kapajući se doda otopina 7.57 g intermedijera 3 u 90 ml tetrahidrofurana. Smjesa se podijeli između etilacetata i zasićene vodene otopine NH₄Cl. Organski sloj se odijeli, suši iznad MgSO₄, filtrira i filtrat evaporira. Ostatak se pročisti kromatografijom na koloni silikagela (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Čiste frakcije se sakupe i evaporiraju dajući 10.9 g (81%) (±)-5-kloro-α-[3-(trifluorometil)fenil]-6-kvinolinmetanola (intermedijer 5).
- b) 8 ml tionilklorida se kapajući dodaje u otopinu 8 g intermedijera 5 u 400 ml CH₂Cl₂ na 0°C i smjesa se miješa na sobnoj temperaturi preko noći. Otapalo se evaporira i ostatak se podijeli između CH₂Cl₂ i vode alkalizirane sa zasićenom otopinom K₂CO₃. Odijeljeni organski sloj se suši iznad MgSO₄, filtrira i filtrat evaporira dajući 8.4 g (100%) (±)-5-kloro-6-[kloro[3-(trifluorometil)fenil]metil]-kvinolin (intermedijer 6).
- c) Smjesa 8.4 g intermedijera 6, 4.89 g 1,2,4-triazola i 9.78 g kalijevog karbonata u 300 ml acetonitrila se miješa i refluksira tijekom 12 sati. Otapalo se evaporira i ostatak se podijeli između CH₂Cl₂ i vode. Odijeljeni organski sloj se suši iznad MgSO₄, filtrira i filtrat evaporira. Ostatak se pročisti kromatografijom na koloni silikagela (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98.5/1.5/0.1). Čiste frakcije se sakupe i otapalo evaporira. Ostatak se kristalizira iz diizopropileter/petroleter dajući 1.51 g (32%) (±)-5-kloro-6-[1H-1, 2,4-triazol-1-il[3-(trifluorometil)fenil]metil]-kvinolin (intermedijer 7; t.t. 144.5°C).

Na sličan način su pripremljeni:

- (±)-8-metil-6-[1H-1, 2,4-triazol-1-il[3-(trifluorometil)fenil]-metil]kvinolin (intermedijer 8; t.t. 108.9°C) i
(±)-8-fluoro-6-[1H-1, 2, 4-triazol-1-il[3-(trifluorometil)-fenil]metil]kvinolin (intermedijer 9; t.t. 146.6°C).

Primjer 3

Racemična smjesa 10 g 6-[1H-1, 2, 4-triazol-1-il[3-(trifluorometil)fenil]metil]kvinolina, sadržanog i opisanog u EP-371, 564 se odjeli u svoje čiste enantiomere na Chiracell OD® koloni (eluent: etanol/heksan 1/1).

Čiste frakcije prvog eluiranog pika se sakupe, spoje i otapalo evaporira dajući 3.6 g (+)-(S)-6-[1H-1, 2, 4-triazol-1-il[3-(trifluorometil)-fenil]metil]kvinolina (intermedijer 10).

Čiste frakcije drugog eluiranog pika se sakupe, spoje i podjele s dietileterom. Odjeljeni organski spoj se filtrira i otapalo evaporira dajući 3.48 g (-)-(R)-6-[1H-1, 2, 4-triazol-1-il[3-(trifluorometil)fenil]metil]kvinolina (intermedijer 11).

Primjer 4

8.8 ml jodometana se doda u miješanu smjesu 10 g (±)-6-[1H-1, 2, 4-triazol-1-il[3-(trifluorometil)fenil]metil]kvinolina u 100 ml N,N-dimetilformamida na 0°C pod dušikom. U obrocima se doda 9.5 g kalijevog t-butoksida i smjesa se miješa

tokom 2 sata na sobnoj temperaturi. Smjesa se podijeli između ledene vode i CH_2Cl_2 . Odijeljeni organski spoj se ispere vodom, suši iznad MgSO_4 , filtrira i filtrat evaporira. Ostatak se pročisti kromatografijom na koloni silikagela (eluent: toluen/2-propanol 94/6). Čiste frakcije se sakupe i evaporiraju. Ostatak se prevede u sol dušične kiseline (1:2) u metanolu i kristalizira iz 2-propanon/dietil eter dajući 1.15 g (9%) ($\pm$)-6-[1H-1, 2, 4-triazol-1-il[3- (trifluorometil)-fenil]etil]kvinolin dinitrata (intermedijer 12; t.t. 116.4°C).

Na sličan način su pripremljeni:

- ($\pm$)-6-[1H-1,2,4-triazol-1-il[3- (trifluorometil)-fenil]propil]-kvinolin (intermedijer 13);
 ($\pm$)-6-[1H-1,2,4-triazol-1-il[3- (trifluorometil)-fenil]2-metilpropil]kvinolin (intermedijer 14); te
 ($\pm$)-6-[1H-1,2,4-triazol-1-il[3- (trifluorometil)-fenil]pentil]-kvinolin (intermedijer 15).

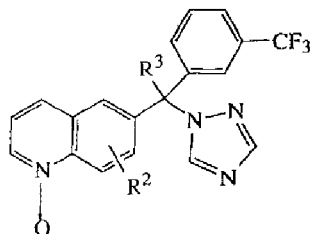
Primjer 5

0.945 g kalijevog t-butoksida se u obrocima doda u miješanu smjesu 2.7 g ($\pm$)-6-[1H-1, 2, 4-triazol-1-il[3-(trifluorometil)-fenil]etil]kvinolina u 80 ml N, N-dimetilformamida na 0°C pod dušikom. Smjesa se miješa tokom 30 minuta na 0°C te se doda 2,43 g N-f luorosultama, opisanog u Helv. Chim. Acta 72 str. 1248 (1989). Neposredno nakon toga smjesa se miješa na 0°C tokom 1 sata i na sobnoj temperaturi tokom 1 sata. Nekoliko mililitara vode se doda i otapalo evaporira. Ostatak se podijeli između vode i etilacetata. Odijeljeni organski sloj se ispere vodom, suši iznad MgSO_4 , filtrira i filtrat evaporira. Uljni ostatak se pročisti kromatografijom na koloni silikagela (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Čiste frakcije se sakupe i evaporiraju. Ostatak se prevede u etandionsku sol (1:1) u 2-propanon/dietileter, dajući ($\pm$)-6-[fluoro(1H-1,2,4-triazol-1-il) [3-(trifluorometil)-fenil]etil]kvinolin etandionat (intermedijer 16; t.t. 142.6°C).

Primjer 6

49 g 3-kloroperoksibenzojeve kiseline se u obrocima doda u otopinu 50.3 g intermedijera 11 u 500 ml CH_2Cl_2 i smjesa se miješa tokom jednog sata na sobnoj temperaturi. Smjesa se podijeli s 10%-tnom otopinom NaHCO_3 . Odjeljeni organski sloj se ispere zasićenom otopinom NaCl , suši iznad MgSO_4 , filtrira i filtrat evaporira, dajući (-) - (R)-6-[1H-1,2,4-triazol-1-il[3-(trifluorometil)-fenil]etil]kvinolin, 1-oksidi (intermedijer 17; t.t. 123.2°C).

Na sličan način su pripremljeni slijedeći intermedijeri:



Intermedijer	R ²	R ³	Fiz. svojstva t.t. u °C
17	H	H	(-)-(R); 123.2
18	H	H	(+)-(S); 124.2
19	H	H	($\pm$); 206.8
20	H	CH_3	($\pm$)
21	H	F	($\pm$)
22	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	($\pm$)
23	H	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	($\pm$)
24	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	($\pm$)
25	8- CH_3	H	($\pm$)
26	5-Cl	H	($\pm$)
27	8-F	H	($\pm$)

Primjer 7

- a) 12.5 ml butillitija se kapajući doda na -78°C u otopinu 4 g 6-bromo-2-metoksikvinolina u 160 ml tetrahidrofurana. Nakon potpunog dodavanja smjesa se miješa na -78°C tokom 15 minuta. Kapajući se doda otopina 3.51 g 3-(trifluorometil)-benzaldehyda u 40 ml tetrahidrofurana i smjesa se miješa na -78°C tokom 30

minuta, ugasi se s 50 ml vode i ekstrahira etilacetatom. Organski sloj se odjeli, ispere rasolom, suši iznad MgSO_4 , filtrira i otapalo evaporira. Ostatak se pročisti kromatografijom na koloni silikagela (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3). Čiste frakcije se sakupe i otapalo evaporira dajući 3.7 g (66%) ($\pm$) -2-metoksi-a-[3-(trifluorometil) fenil]6-kvinolin metanol (intermedijer 28).

- b) Smjesa 1 g intermedijera 28 i 25 ml 3 N HCl se miješa i refluksira tokom 2 sata. Otopina se učini lužnatom pomoću NaOH i ekstrahira s CH_2Cl_2 . Organski sloj se odjeli, ispere rasolom, suši iznad MgSO_4 , filtrira i otapalo evaporira, dajući 1.8 g ($\pm$) -6-[hidroksi[3- (trifluorometil) fenil]metil]-2 (1H) kvinolinona (intermedijer 29).
- c) 12.3 ml tionilklorida se kapajući doda na 0°C u otopinu 12.3 g intermedijera 29 u 900 ml CH_2Cl_2 i smjesa se miješa tokom jednog sata. 12.3 ml tionilklorida se ponovno doda kapajući na 0°C i smjesa se miješa na sobnoj temperaturi tokom jednog sata. Smjesa se ulije na led i ekstrahira. Organski sloj se suši iznad MgSO_4 , filtrira i otapalo evaporira, dajući 13.0 g (100%) ($\pm$) -6-[kloro[3- (trifluoro-metil) fenil]metil]-2 (1H) kvinolinona (intermedijer 30).

B. Priprema spojeva formule (I)

Primjer 8

700 ml 10%-tne otopine K_2CO_3 i 36.8 g p-toluensulfonil klorida se doda u otopinu 52.5 g intermedijera 17 u 700 ml CH_2Cl_2 i smjesa se miješa na sobnoj temperaturi tokom jednog sata. Smjesa se ispere zasićenom otopinom natrijevog klorida i odijeljeni organski sloj se suši iznad MgSO_4 , filtrira i filtrat evaporira. Ostatak se pročisti kromatografijom na koloni silikagela (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 96.5/3.5). Čiste frakcije se sakupe i evaporiraju. Ostatak se rekristalizira iz smjese metil etil keton/diizopropil eter dajući 15.3 g (29%) (-)-(R)-6-[1H-1,2,4-triazol-1-il[3-(trifluorometil)-fenil]metil]-2 (1H) -kvinolinon (spoj 1; t.t. 192.8°C ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41.05^\circ$ ($c=99.87$ mg/10 ml metanola)).

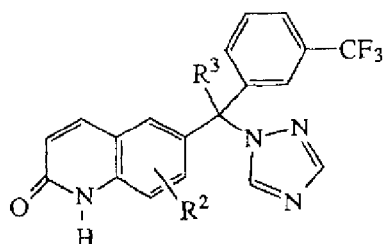
Primjer 9

Alternativno spoj 1 je pripremljen miješanjem otopine 1.2 g intermedijera 17 u 10 ml octenog anhidrida tokom 12 sati na 140°C . Višak octenog anhidrida se evaporira i smjesa se alkalizira s 10%-tnom otopinom K_2CO_3 i ekstrahira s CH_2Cl_2 . Odijeljeni organski sloj se ispere zasićenom otopinom natrijevog klorida, suši iznad MgSO_4 , filtrira i filtrat evaporira. Ostatak se pročisti kromatografijom na koloni silikagela (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5). Čiste frakcije se sakupe, evaporiraju i dalje pročiste kromatografijom na koloni Chiracel AD® (eluent: n-heksan/etanol 90/10). Čiste frakcije se sakupe i evaporiraju dajući 0.235 g (33.7%) spoja 1 (t.t. 176.0°C ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45.62^\circ$ ($c=10.96$ mg/10 ml metanola)). Postupak gore opisane reakcije je ponovljen nekoliko puta i smjesa rezultirajućih frakcija se otopi u 300 ml metil etil ketona i zagrijava da bi se završilo otapanje. Smjesa se filtrira vruća. Filtrat se ostavi stajati 18 sati dozvoljavajući rekristalizaciju spoja. Precipitat se ukloni filtriranjem, ispere s 100 ml diizopropil etera i suši dajući 118 g (90.8%) spoja 1. Ova frakcija se ponovo osuši dajući 109.5 g (64.2%) spoja 1. (t.t. 195°C ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42.12^\circ$ ($c=99.23$ mg/10 ml metanola))

Primjer 10

Smjesa 0.846 g intermedijera 30, 0.346 g 1,2,4-triazola i 0.7 g kalijevog karbonata u 30 ml CH_3CN se miješa i refluksira tijekom 2 sata. Otapalo se evaporira i ostatak se pokupi vodom i ekstrahira s CH_2Cl_2 . Organski sloj se suši iznad MgSO_4 , filtrira i filtrat evaporira. Ostatak se pročisti kromatografijom na koloni silikagela (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0.1) i otapalo željene frakcije se evaporira dajući 0.25 g (27%) ($\pm$) -6-[1H-1, 2, 4-triazol-1-il[3-(trifluorometil)fenil]metil]-2(1H)-kvinolinona (spoj 3).

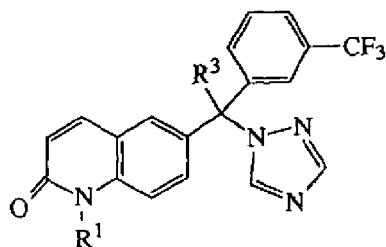
Slijedeća tabela prikazuje spojeve koji su pripremljeni na sličan način kao i spojevi opisani u ranije navedenim primjerima.



Spoj br.	Primjer	R ²	R ³	Fizikalna svojstva (t.t.U °C)
1	8	H	H	(-)-(R); 192.8; [α] _D ²⁰ = -41.05° (c = 99.87 mg/10 ml methanol)
1	9	H	H	(-)-(R); 195; [α] _D ²⁰ = -42.12° (c = 99.23 mg/10 ml methanol)
2	8	H	H	(+)-(S); 193.9; [α] _D ²⁰ = 40.72° (c = 98.72 mg/10 ml methanol;
2	9	H	H	(+)-(S); 172.0; [α] _D ²⁰ = 45.62° (c = 10.96 mg/10 ml methanol)
3	9	H	H	(±); 192.2
3	10	H	H	(±)
4	8	H	CH ₃	(±); 255.6
5	8	H	F	(±); 231.6
6	8	H	CH ₂ CH ₃	(±); 170.3
7	8	H	CH(CH ₃) ₂	(±); 205.0
8	8	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	(±); 217.1
9	8	8-CH ₃	H	(±); 174.9
10	8	5-Cl	H	(±); 155.6
11	8	8-F	H	(±); 182.6

Primjer 11

Smjesa 10 g spoja 3 u 100 ml N,N-dimetilformamida se miješa na sobnoj temperaturi pod dušikom. 0.51 g natrijevog hidrida se doda u obrocima i smjesa se miješa tokom 15 minuta. Smjesa se ohladi, kapajući se doda jodmetan i reakcijska smjesa se miješa tokom 12 sati. Otapalo se evaporira i ostatak se podijeli između CH₂Cl₂ i vode. Odijeljeni organski sloj se suši iznad MgSO₄, filtrira i filtrat evaporira. Uljni ostatak se pročisti kromatografijom na koloni silikagela (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0.1). Čiste frakcije se sakupe i otapalo se evaporira. Ostatak se kristalizira iz metil etil ketona/dietileter dajući 2.9 g (28%) (±)-1-metil-6-[1H-1, 2, 4-triazol-1-il[3-(trifluoro-metil)fenil]metil]- 2(1H)-kvinolinona (spoj 12; t.t. 186.7°C) . Na sličan način pripremljeni su slijedeći spojevi.



Spoj br.	R ¹	R ²	Fizikalna svojstva t.t. u °C
12	H	CH ₃	(+); 186.7
13	F	CH ₃	(±); 148.1
14	CH ₃	CH ₃	(+); 159.1
15	CH ₂ CH ₃	CH ₃	(±); 130.2
16	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(±); 125.8
17	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	(±); 177.4
18	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	(±); 143.5
19	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(±); 189.5

Primjer 12

Smjesa 7.3 g spoja 3 i 4.12 g NaOH u 200 ml vode se miješa na sobnoj temperaturi tokom 15 minuta. 6.3 g hidroksilamin-O-sulfonske kiseline se dodaje u obrocima i smjesa se miješa tijekom 12 sati. Precipitat se ukloni filtriranjem i kristalizira iz 2-propanola dajući 2.3 g (±)-1-amino-6-[1H-1, 2, 4-triazol-1-il[3- (trifluoro-metil) fenil]metil]-2 (1H) -kvinolinona (spoj 20; t.t. 222.3°C).

Primjer 13

Smjesa 7 g spoja 12 i 8.1 g fosforog pentasulfida u 100 ml piridina se miješa i refluksira tokom 4 sata. Otapa se evaporira i ostatak se podijeli između vode i CH_2Cl_2 . Odijeljeni organski sloj se suši iznad MgSO_4 , filtrira i filtrat evaporira. Ostatak se pročisti kromatografijom na koloni silikagela (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0.1). Čiste frakcije se sakupe i evaporiraju. Ostatak se kristalizira iz diizopropil eter/metil etil keton/2-propanon dajući 1.4 g (20%) ($\pm$) -1-metil-6-[1H-1, 2, 4-triazol-1-il[3-(trifluorometil) fenil]metil]-2 (1H)-kvinolintiona (spoj 21; t.t. 143.7°C).

Na sličan način je pripremljen ($\pm$)-6-[1H-1, 2,4-triazol-1-il[3-(trifluorometil) fenil]metil]-2-kvinolintion (spoj 22).

Primjer 14

3.7 g spoja 1 se otopi u 50 ml etanola. Plinoviti bromovodik se propušta kroz smjesu tokom 2 minute. Otapa se evaporira i ostatak se otopi u $\text{CH}_3\text{CN}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 80/20. Otapa se evaporira i ostatak se trituri u metil izobutil ketonu. Precipitat se ukloni filtriranjem i suši. Ova frakcija se rekristalizira iz 2-propanon/2-propanol (35 ml/15 ml). Precipitat se filtrira i suši. Ova frakcija se rekristalizira iz etanola u zatvorenoj komori zasićenoj s 2-propanonom. Ova tekućina se dekantira i kristali se suše dajući 0.74 g (16.4%) (R)-6-[1H-1, 2,4-triazol-1-il[3-(trifluorometil) fenil]metil]-2 (1H)-kvinolinon monohidro-bromida (1:1) (spoj 23; t.t. 220°C).

C. Farmakološki primjeri

Primjer 15:

Inhibicija metabolizma retinoične kiseline (RA) Stanice MCF-7 humanog karcinoma prsiju su uzgajane kao glavna kultura prema opće poznatom protokolu. Jedan dan prije eksperimenta glavnim kulturama se doda RA da bi se stimulirao RA metabolizam. Na početku pokusa suspenzije stanica se inkubiraju u mediju kulture tkiva koji sadrži ^3H -RA kao supstrat. Inkubacijskim smjesama se dodaju različite koncentracije test spoja (otopljenog u 1% DMSO), te se na kraju inkubacije nemetabolizirana RA odjeli od svojih polarnih metabolita. Frakcija koja sadrži polarne H-označene metabolite se sakupi i izmjeri u scintilacijskom brojaču. Za svaki pokus paralelno je provedena kontrolna i slijepa inkubacija. IC_{50} vrijednosti prikazane u tabeli 1 su koncentracije potrebne za redukciju količine metabolita na 50% kontrolne vrijednosti.

Primjer 16: "Test vaginalne keratinizacije na ovarioktomiziranim štakorima"

Ovarioktomiziranim štakorima je supkutano injicirano sezamovo ulje koje sadrži 100 μg estradiol undecilata u volumenu 0.1 ml po 100 g tjelesne težine, a kontrolnim životinjama je injicirano sezamovo ulje. U dane 1, 2 i 3 test životinjama je jedan put dnevno primjenjivan per os test spoj, a kontrolnim životinjama je primjenjivano otapalo (PEG 200). Jedan dan nakon zadnje primjene životinje su smaknute i vagine su upućene na histološku evaluaciju postupkom opisanom u J. Pharmacol. Exp. Ther. 261(2), 773-779 (1992). Doza pri kojoj 50% testiranih štakora pokazuje potpunu supresiju estradiol undecilat induciranog učinka keratinizacije je određena kao aktivna doza. Najniža aktivna doza (LAD) za spojeve prema prikazanom izumu je prikazana u tabeli 1.

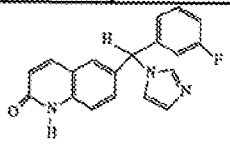
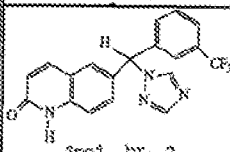
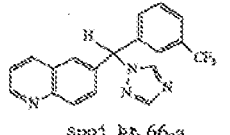
Neočekivana superiornost spojeva prema prikazanom izumu u usporedbi sa sličnim do sada poznatim spojevima je prikazana u tabeli 2. U spomenutoj tabeli učinak keratinizacije prikazanog spoja br. 3 je uspoređen sa strukturno najbližijim poznatim spojevima od kojih je posljednji opisan u EP-0,371,564.

Tabela 1

Spoj. br.	Keratinizacija LAD u mg/kg	RA Metabolizam (IC_{50} u M)
1	1.25	8.5×10^{-7}
2	>40	3.85×10^{-7}
3	2.5	8.51×10^{-7}
4	5	5.1×10^{-7}
5	5	$> 1 \times 10^{-5}$
6	10	1.82×10^{-8}
7	>20	2.7×10^{-7}
9	10	7.06×10^{-7}
10	10	7.64×10^{-7}
11	10	1.54×10^{-7}
12	2.5	8.59×10^{-6}
13	-	1.02×10^{-8}

Spoj br	Keratinizacija 8 LAD u mg/kg	RA Metabolizam (IC ₅₀ u M)
14	5	3.25 x 10 ⁻⁹
15	2.5	> 1 x 10 ⁻⁶
16	10	> 1 x 10 ⁻⁶
17	>10	1.07 x 10 ⁻⁸
18	>10	> 1 X 10 ⁻⁷
19	>10	> 1 X 10 ⁻⁷
20	5	1.47 x 10 ⁻⁶
21	5	4.37 x 10 ⁻⁶

Tabela 2

EP-0,371,564		Prikazani izum	
Spoj	LAD (mg/kg)	Spoj	LAD (mg/kg)
 Spoj br. 11-a	40	 Spoj. br. 3	2.5
 Spoj br. 66-a	10		

D. Primjeri pripravak

Slijedeće formulacije prikazuju farmaceutske pripravke prikladne za sistematsku ili topičnu primjenu životinjama ili ljudima u skladu s prikazanim izumom.

"Aktivni sastojak" (A.I.) kako se upotrebljava u navedenim primjerima odnosi se na spoj formule (I) ili na njegove farmaceutske prihvatljive kiselinske adicijske soli.

Primjer 17: oralna otopina

9 g metil 4-hidroksibenzoata i 1 g propil 4-hidroksi-benzoata se otopi u 4 l vrele pročišćene vode. U 3 l ove otopine se otopi prvih 10 g 2,3-dihidroksibutandionske kiseline i zatim 20 g A.I. 1 i/ili 0.2 g A.I. 2. Ova posljednja otopina se spoji s preostalim dijelom ranije otopine i zatim se doda 12 l 1,2,3-propan-triola i 3 l 70 % tne otopine sorbitola. Otopi se 40 g saharin natrija u 0.5 l vode i zatim se doda 2 ml korigensa okusa maline i 2 ml korigensa okusa ogrozda. Ova posljednja otopina se spoji s ranijom, doda se vode q.s. do volumena 20 l pripremajući oralnu otopinu koja sadrži 5 mg A.I. 1 i/ili 0.05 mg A. I. 2 po čajnoj žličici (5 ml). Rezultirajuća otopina se puni u odgovarajuću ambalažu.

Primjer 18: oralne kapljice

500 g A. I. se otopi u 0.5 l 2-hidroksipropanonske kiseline i 1.5 l polietilen glikola na 60-80°C. Nakon hlađenja na 30-40°C doda se 35 l polietilen glikola i smjesa se dobro promiješa. Zatim se doda otopina 1750 g saharin natrija u 2.5 l pročišćene vode i uz miješanje se doda 2.5 l korigensa okusa kakao i polietilen glikola q.s. do volumena 50 l, priređujući tako otopinu oralnih kapljica koja sadrži 10 mg/ml A. I. Rezultirajuća otopina se puni u prikladnu ambalažu.

Primjer 19: kapsule

20 g A.I. 1 i/ili 0.2 g A.I. 2, 6 g natrij lauril sulfata, 56 g škroba, 56 g laktoze, 0.8 g koloidnog silicijevog dioksida i 1.2 g magnezijevog stearata se snažno promiješa. Rezultirajuća smjesa se puni u 1000 prikladnih čvrstih želatinoznih kapsula od kojih svaka sadrži 20 mg A.I. 1 i/ili 0.2 mg A.I. 2.

Primjer 20: injehtibilna otopina

0.5 mg A. I. 1 i/ili 0.05 mg A. I. 2, 50 mg anhidrida glukoze i 0.332 ml koncentrirane klorovodične kiseline se miješa s 0.8 ml vode za injekcije. Doda se natrijev hidroksid do pH=3.2 ± 0.1 te se doda vode do 1 ml. otopina se sterilizira i puni u sterilne spremnike.

Primjer 21: film-tablete Priprema tabletne jezgre

Smjesa 100 g A. I., 570 g laktoze i 200 g škroba se dobro promiješa i zatim se navlaži s otopinom 5 g natrij dodecil sulfata i 10 g polivinilpirolidona (Kollidon-K 90®) u oko 200 ml vode. Vlažna smjesa prašaka se prosije, suši i ponovno prosije. Zatim se doda 100 g mikrokristalinične celuloze (Avicel®) i 15 g hidriranog vegetabilnog ulja (Sterotex®). Sve se dobro promiješa i komprimira u tablete dajući 10.000 tableta od kojih svaka sadrži 10 mg aktivnog sastojka.

Prevlaka

U otopinu 10 metil celuloze (Methocel 60 HG®) u 75 ml denaturiranog etanola se doda otopini 5 g etil celuloze (Ethocel 22 cps®) u 150 ml diklorometana. Zatim se doda 75 ml diklorometana i 2.5 ml 1,2,3-propantriola. Rastali se 10 g polietilen glikola i otopi se u 75 ml diklorometana. Ova posljednja otopina se doda ranijoj i zatim se doda 2.5 g magnezijevog oktadekanoata, 5 g polivinilpirolidona i 30 ml koncentrirane otopine boje (opaspray K-1-2109®) te se sve zajedno dobro homogenizira. Tabletne jezgre se prevuku tako dobivenom smjesom u odgovarajućoj aparaturi.

Primjer 22: 2%-tna krema

75 mg stearyl alkohola, 2 mg cetil alkohola, 20 mg sorbitan monostearata i 10 mg izopropil miristata se uvede u tikvicu dvostrukih stijenki i zagrijava se do potpunog taljenja smjese. Ova smjesa se doda u posebno pripremljenu smjesu pročišćene vode, 200 mg propilen glikola i 15 mg polisorbata 60 temperature 70 do 75°C uz upotrebu homogenizatora za tekućine. Rezultirajuća emulzija se ohladi na temperaturu ispod 25°C uz neprekidno miješanje. Otopina 20 mg A.I., 1 mg polisorbata 80 i pročišćene vode i otopina 2 mg anhidridnog natrijevog sulfita u pročišćenoj vodi se dodaju emulziji uz neprekidno miješanje. Krema koja sadrži 1 g A. I. se homogenizira i puni u prikladne tube.

Primjer 23: 2%-tni topični gel

U otopinu 200 mg hidroksipropil b-ciklodekstrina u pročišćenoj vodi se doda 20 mg A. I. uz miješanje. Dodaje se klorovodična kiselina do potpunog otapanja i zatim se dodaje natrijev hidroksid do pH 6.0. Ova otopina se dodaje u disperziju 10 mg carrageena PJ u 50 ml propilen glikola uz miješanje. Uz sporo miješanje smjesa se zagrijava do 50°C i nakon toga se ohladi na oko 35°C uz dodavanje 50 mg 95%-tnog etil alkohola (v/v). Doda se ostatak pročišćene vode q.s. ad 1 g i smjesa se homogenizira.

Primjer 24: 2%-tna topična krema

U otopinu 200 mg hidroksipropil b-ciklodekstrina u pročišćenoj vodi se doda 20 mg A. I. uz miješanje. Dodaje se klorovodična kiselina do potpunog otapanja i zatim se dodaje natrijev hidroksid do pH 6.0. Uz miješanje doda se 50 mg glicerola i 35 mg polisorbata 60 i smjesa se zagrije na 70°C. Rezultirajuća smjesa se doda smjesi 100 mg mineralnog ulja, 20 mg stearyl alkohola, 20 mg cetil alkohola, 20 mg glicerol monostearata i 15 mg sorbata 60 na temperaturi 70°C uz sporo miješanje. Nakon hlađenja na 25°C doda se ostatak pročišćene vode q.s. ad 1 g i smjesa se homogenizira.

Primjer 25: 2%-tna liposomska formulacija

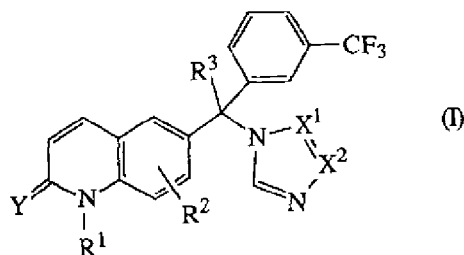
Smjesa 2 g A. I. mikrofinog, 20 g fosfatidil holina, 5 g holesterola i 10 g etil alkohola se miješa i zagrijava na 55 do 60°C do potpunog otapanja te se zatim doda u otopinu 0.2 g metil parabena, 0.02 g propil parabena, 0.15 g dinatrijevog edetata i 0.3 g natrijevog klorida u pročišćenoj vodi uz homogenizaciju. Doda se 0.15 g hidroksipropilmetilceluloze u pročišćenoj vodi ad 100 g i smjesa se miješa do potpunog bubrenja.

Primjer 26: 2%-tna liposomska formulacija

Smjesa 10 g fosfatidil holina i 1 g holesterola u 7.5 g etil alkohola se miješa i zagrijava na 40°C do potpunog otapanja. 2 g A. I. mikrofinog se otopi u pročišćenoj vodi uz miješanje i zagrijavanje na 40°C. Alkoholna otopina se polako dodaje u vodenu otopinu uz homogenizaciju tokom 10 minuta. Doda se 1.5 g hidroksipropilmetilceluloze u pročišćenoj vodi uz miješanje do potpunog bubrenja. Rezultirajuća otopina se namjesti na pH 5.0 uz natrijev hidroksid 1 N i razrijedi s ostatkom pročišćene vode ad 100 g.

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj formule (I)



i njegova farmaceutski prihvatljiva kiselinska adicijska sol ili stereokemijski izomerni oblik, **naznačen time**, da

R^1 predstavlja vodik, amino ili C_{1-4} alkil;

R^2 predstavlja vodik, halogen ili C_{1-4} alkil;

R^3 predstavlja vodik, halogen ili C_{1-4} alkil;

Y predstavlja kisik ili sumpor; te

$-X^1=X^2$ - predstavlja bivalentni radikal formule

$-N=CH$ - (a-1) ili

$-CH=N$ - (a-2).

2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je $-X^1=X^2$ - bivalentni radikal formule (a-1).

3. Spoj prema zahtjevu 2, **naznačen time**, da je Y kisik.

4. Spoj prema zahtjevu 3, **naznačen time**, da je R^1 vodik ili metil, R^2 je vodik, R^3 je vodik, metil ili etil.

5. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da su spojevi 6-[1H-1, 2, 4-triazol-1-il[3- (trifluorometil) fenil]metil]-2 (1H) -kvinolinoni; posebno (-) - (R)-6-[1H-1, 2, 4-triazol-1-il[3-(trifluorometil)fenil]metil]-2(1H)-kvinolinoni; ili njihove farmaceutski prihvatljive kiselinske adicijske soli.

6. Pripravak, **naznačen time**, da sadrži farmaceutski prihvatljivu podlogu i kao aktivni sastojak terapijski učinkovitu količinu spoja prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 5.

7. Pripravak, **naznačen time**, da sadrži farmaceutski prihvatljivu podlogu i kao aktivne sastojke, (a) učinkovitu količinu retinoidne kiseline, njezin derivat ili izomerni oblik, i (b) terapijski učinkovitu količinu spoja prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 5.

8. Pripravak, **naznačen time**, da sadrži farmaceutski prihvatljivu podlogu i kao aktivne sastojke, (a) učinkovitu količinu kalcitrola ili njegovog pro-oblika, i (b) terapijski učinkovitu količinu spoja prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 5.

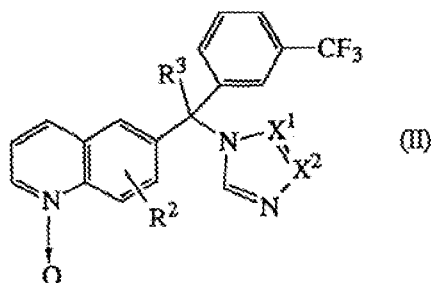
9. Postupak pripreme pripravka prema bilo kojem zahtjevu od 6 do 8, **naznačen time**, da je farmaceutski prihvatljiva podloga dobro pomiješana s aktivnim sastojcima.

10. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 5, **naznačen time**, da služi kao lijek.

11. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 5, **naznačen time**, da služi kao lijek za liječenje poremećaja keratinizacije.

12. Upotreba spoja prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 5, **naznačen time**, da služi u proizvodnji lijeka za liječenje poremećaja keratinizacije.

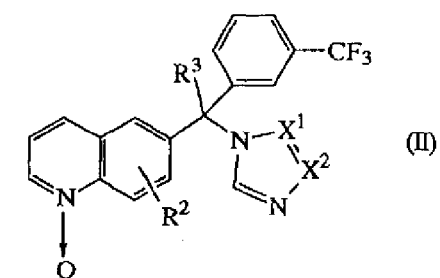
13. Intermedijer formule (II)



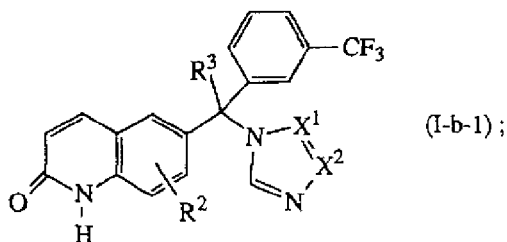
naznačen time, da su R^2 , R^3 i $-X^1=X^2$ - određeni kao u zahtjevu 1, njegove kiselinske adicijske soli ili stereokemijski oblik.

14. Postupak pripreme spoja prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da:

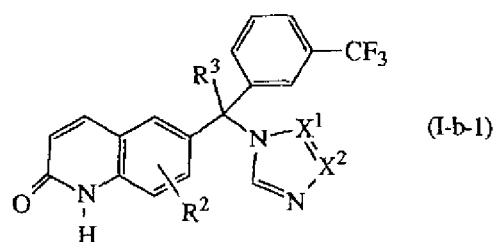
a) nitron formule (II)



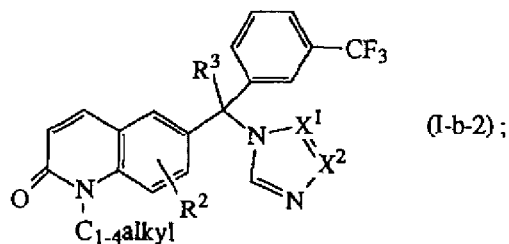
gdje su R^2 , R^3 i $-X^1=X^2-$ određeni kao u zahtjevu 1, reagira s prikladnim ester formirajućim reagensom ili sa sulfonil
sadržavajućim elektrofilnim reagensom, ili je otopljen u reakcijski inertnom otapalu i ozračen, dobivajući tako spoj
formule (I-b-1)



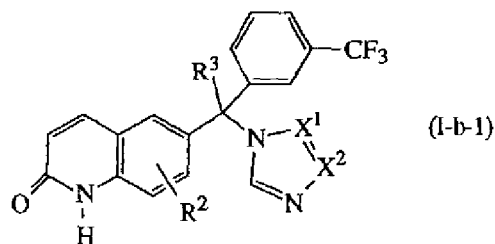
b) spoj formule (I-b-1)



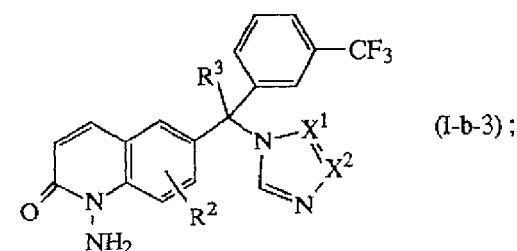
gdje su R^2 , R^3 i $-X^1=X^2-$ određeni kao u zahtjevu 1, je N-alkiliran s C_{1-4} alkil-L, gdje je L reaktivna napuštajuća
skupina, dobivajući tako spoj formule (I-b-2)



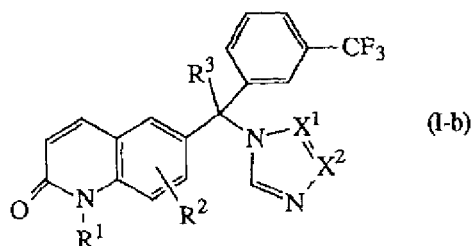
c) spoj formule (I-b-1)



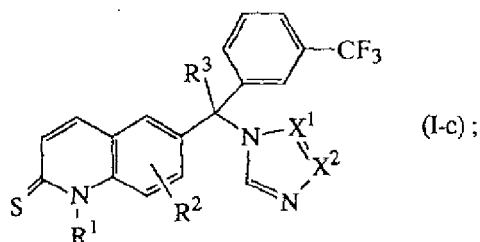
gdje su R^2 , R^3 i $-X^1=X^2-$ određeni kao u zahtjevu 1, reagira s aminirajućim reagensom dobivajući tako spoj
formule (I-b-3)



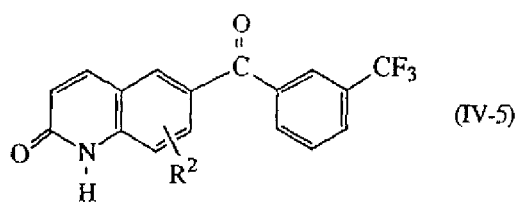
d) spoj formule (I-b)



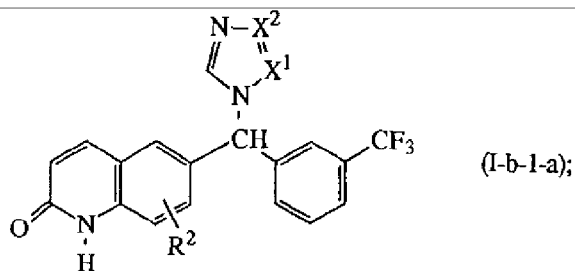
gdje su R^1 , R^2 , R^3 i $-X^1=X^2$ - određeni kao u zahtjevu 1, se prevede upotrebom opće poznatih transformacija u spoj formule (I-c)



e) spoj formule (IV-5)



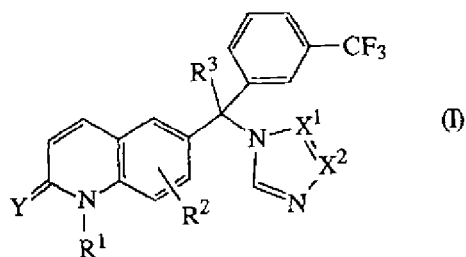
gdje su R_2 i $-X^1=X^2$ - određeni kao u zahtjevu 1, reagira s 1,2,4-triazolom ili 1,3,4-triazolom u prisutnosti reducirajućeg sredstva i po izboru u prisutnosti kiselinskog katalizatora prelazeći u spoj formule (I-b-1-a)



te dalje, ako se želi, spoj formule (I) se prevede u kiselinsku adicijsku sol reakcijom s odgovarajućom kiselinom ili obrnuto kiselinska adicijska sol se prevede u slobodni bazični oblik reakcijom s alkalijama; i/ili se može pripremiti stereokemijski izomerni oblik.

SAŽETAK

Ovaj izum se odnosi na spojeve formule (I)



na njegove farmaceutski prihvatljive kiselinske adicijske soli i stereokemijske izomerne oblike,
gdje:

R^1 predstavlja vodik, amino ili C_{1-4} alkil;

R^2 predstavlja vodik, halogen ili C_{1-4} alkil;

R^3 predstavlja vodik, halogen ili C_{1-4} alkil;

Y predstavlja kisik ili sumpor; te

$-X^1=X^2-$ predstavlja bivalentni radikal formule

$-N=CH-$ (a-1) ili

$-CH=N-$ (a-2);

na pripravke koji ih sadrže, kao i na postupke pripreme ovih spojeva. Nadalje odnosi se na njihovu upotrebu kao lijekova
te posebno na njihovu upotrebu kao lijekova za liječenje poremećaja keratinizacije.