

3318/93

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



Fehérjebontó enzim inhibitorként alkalmazható új 2-

-szacharinil-metil-foszfátok-, -foszfonátok és -foszfinátok
ezeket tartalmazó készítmények és eljárás előállításukra

STERLING WINTHROP INC., New York, ^{N.Y.} Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1993. 11. 23.

Elsőbbsége: 1992. 12. 08. (98 84 24)

Amerikai Egyesült Államok

70747

K i v o n a t

A találmány új, degeneratív betegségek kezelésére alkalmas (I) általános képletű 4-R₁-R₂-R₃-2-szacharinil-metil-foszfátokra, -foszfonátokra és -foszfinátokra, a vegyületeket tartalmazó készítményekre és degeneratív betegségek kezelésére való alkalmazásukra valamint előállítási eljárásukra vonatkozik, amely szerint a megfelelő 2-(halogén-metil)-szacharinokat (III) általános képletű foszfáttal, foszfonáttal vagy foszfinsavval savmegkötő jelenlétében reagáltatják.

2

3318/93

KÖZZÉTÉTEL
PÉLDÁNY



Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEKY IRODA KFT

Budapest

A

Fehérjebontó enzim inhibitorként alkalmazható új 2-
-szacharinil-metil-foszfátok-, -foszfonátok és -foszfinátok
ezeket tartalmazó készítmények és eljárás előállításukra

STERLING WINTHROP INC., New York, ^{N.Y.} Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók:

DESAI Ranjit Chimanlal, Harleysville, Pennsylvania,

HLASTA D^(S)ennis John, Harleysville, Pennsylvania,

COURT John Joseph, Jeffersonville, Pennsylvania,

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1993. 11. 23.

Elsőbbsége: 1992. 12. 08. (988 424)

Amerikai Egyesült Államok

~~78514-6458 TF/SM~~



A találmány új 2-szacharinil-metil-foszfátokra, -foszfonátokra és foszfinátokra, amelyek proteolitikus enzimek hatását gátolják, ilyen vegyületeket tartalmazó készítményekre és degeneratív, elfajulással járó betegségek kezelésére való alkalmazási valamint előállítási eljárásukra vonatkozik.

A proteolitikus enzimek nem-mérgező reagensekkel való gátlása degeneratív rendellenességek, így például emfizéma, reumaszerű ízületi gyulladás és hasnyálmirigy gyulladás kezelésénél jelentős, amelyeknél a proteolízis lényeges elem. Proteázgátlókat széles körben alkalmaznak bioorvosi kutatásokban. A szerin-proteázok képezik a proteolitikus enzimek legelterjedtebb csoportját. Néhány szerin-proteázt kimotripszin-szerűként vagy elasztáz-szerűként jellemeznek a szubsztrát-specifitásuk alapján.

A kimotripszin és kimotripszin-szerű enzimek a fehérjékben a peptidkötést rendszerint olyan helyen hasítják, ahol a karboxi-oldalon az aminosavcsoport jellemzően Trp, Tyr, Phe, Met, Leu vagy más aminosavmaradék, amely aromás vagy hosszú alkil-oldalláncot tartalmaz. Az elasztáz és elasztáz-szerű enzimek normális esetben olyan helyen hasítják a peptidkötést, ahol a kötés karboxi-oldalán levő aminosavmaradék jellemzően Ala, Val, Ser, Leu vagy más hasonló, kisebb aminosav. Mind a kimotripszin-szerű mind az elasztáz-szerű enzimek megtalálhatók a magasabbrendű szervezetekben a leukocitákban, hízósejtekben és a pankreáz nedvében, és a baktériumok, élesztők és paraziták számos típusa választja ki ezeket az enzimeket.

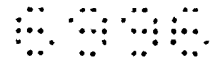


A 72/00419 számon nyilvánosságra hozott japán szabadalmi bejelentés több 2-szacharinil-metil-benzoátot ismertet, többek között magát a 2-szacharinil-metil-benzoátot, a 2-szacharinil-metil-2,4-diklór-benzoátot valamint a 4-nitro-benzoátot. A vegyületekről azt mondják, hogy igen nagy hatással rendelkeznek betegségekkel szemben.

Sunkel és munkatársai a J. Med. Chem. 31, 1886-1890 (1988) irodalmi helyen egy sor 2-szacharinil-(kevés szénatomos alkil)-1,4-dihidropiridin-3-karboxilátot írnak le, amelyek vérlemezke aggregációt gátló és trombózisellenes hatásúak.

Chen a 4 263 393 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban különféle 2-aróil-metil-szacharinokat ismertet, amelyek fotográfiai elemként és filmkomponensként használhatók.

Mulvey és munkatársai a 4 195 023 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban $R_1-2-R_2CO-1,2$ -benzizotiazol-3-on általános képletű vegyületekről, amelyek képletében R_1 halogénatom, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkoxi-karbonil-, amino- vagy nitrocsoport vagy hidrogénatom a benzolgyűrűben, és R_2 hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, halogén-fenil-, heteroaril- vagy helyettesített heteroarilcsoport, valamint $R_1-2-A-CO$ -szacharinokról számolnak be, ahol R_1 jelentése azonos az 1,2-benzizotiazol-3-onok benzolgyűrűjéhez kapcsolódó R_1 jelentésével, és A alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, fluor-fenil-, heteroaril- vagy helyettesített heteroarilcsoport. A vegyületekről azt közlik, hogy



elasztázgátló hatásúak és emfizéma kezelésére használhatók.

Zimmerman és munkatársai a J. Biol. Chem. 255(20), 9848-9851 (1980) irodalmi helyen olyan N-acil-szacharinokat írnak le, amelyekben az acilcsoport furoil-, tenoil-, benzoil-, ciklopropanoil-, etil-butiril- és akriloilcsoport, és amelyek szerin-proteáz gátló hatásúak.

A Chemical Abstracts [81, 22249n (1974)] folyóiratban olyan (4-metil-fenil)-2-szacharinil-karboxilátot közölnek, amely bactericid és fungicid hatású.

Néhány vegyületcsoportról ismert, hogy tagjai szerin-proteáz gátlók. Például a 4 659 855 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban Powers aril-szulfonil-fluorid-származékokat ismertet, amelyek elasztázgátlóként használhatók. Doherti és munkatársai a 4 547 371 és 4 623 645 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban cefalosporin-szulfonokról és -szulfoxidokról számolnak be, amelyek hatásos elasztázgátlók és gyulladáscsökkentő állapotok, különösen ízületi gyulladás és emfizéma kezelésére használhatók.

Teshima és munkatársai a J. Biol. Chem. 257(9), 5085-5091 (1982) irodalmi helyen N-(trifluor-acetil)-antranilsav-4-nitro-fenil-észter és tioészter, 2-helyettesített-4H-3,1-benzoxazin-4-onok, 2-helyettesített-4-kinazolinonok és 2-helyettesített-4-klór-kinazolinok szerin-proteázokra (humán leukocita elasztázra, sertés hasnyálmirigy elasztázra, katepszin G-re és marha kimotripszin A_a-ra) gyakorolt hatásának vizsgálati eredményeiről számolnak be.

Cha a Biochem. Pharmacol. 24, 2177-2185 (1975) irodalmi



helyen az inhibitoroknak makromolekulákhoz, így enzimekhez való kötődése tanulmányozásának kinetikus megközelítéseit és az olyan paraméterek meghatározási módszereit tárgyalja, mint a gátlási állandó, a reakciósebesség és a kötött és nem-kötött enzim koncentrációja.

Jones és munkatársai (4 276 298 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) 2-R-1,2-benzizo-tiazolinon-1,1-dioxidokat ismertetnek, amelyekben R fluoratommal, két nitrocsoporttal, trifluor-metil-, ciano-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, karboxi-, karbamoil-, alkil-acil-amino-, alkil-szulfonil-, N,N-dialkil-szulfamoil-, trifluor-metoxi-, trifluor-metil-tio-, trifluor-metil-szulfonil- és trifluor-metil-szulfinilcsoporttal helyettesített fenilcsoport vagy a fenilcsoportot helyettesítő R csoporttal azonos R csoporttal helyettesített piridilcsoport, azzal az eltéréssel, hogy a piridilcsoport nitrocsoporttal egyszeresen is lehet helyettesítve. A vegyületekről azt mondják, hogy proteáz enzimgátlók, és különösen elasztázgátlók, és így módon emfizéma, reumaszerű ízületi gyulladás és más gyulladásos betegségek kezelésére használhatók.

Powers és munkatársai [Biochem. 24, 2048-2058 (1985)] az N-furoil-szacharin és N-(2,4-diciano-fenil)-szacharin vegyületeknek négy kimotripszin-szerű enzimre, katepszin G-re, patkány hízósejt proteáz I-re és II-re, humán bőr kimázra és kimotripszin A₂-ra gyakorolt gátló hatását vizsgálták.

Svoboda és munkatársai a Coll. Czech. Chem. Commun. 51,



1133-1139 (1986) irodalmi helyen a 4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxilátok 2H-1,2-benzizotiazol-3-on-2-acetát-1,1-dioxid észterekből Dieckmann kondenzációval való előállításáról számolnak be.

Reczek és munkatársainak a 4 350 752 és 4 363 865 számú, Vanmeter és munkatársainak pedig a 4 410 618 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásai forográfiai reagensekre (Reczek, 4 350 752 és Vanmeter és munkatársai) és fotográfiai festékekre (Reczek 4 363 865) vonatkoznak és ilyen alkalmazásra megfelelő különféle 2-helyettesített szacharinokat, például forográfiai reagenseket, amelyek egy imidometil-blokkoló csoporthoz heteroatomon keresztül kapcsolódnak (Reczek 4 350 752), hordozóba diffundálódó fotográfias festékeket, amelyek egy imid nitrogénatomjához 1,1-alkiléncsoporton keresztül kapcsolódnak (Reczek, 4 363 865) és N-acil-metil-imideket írnak le, amely utóbbiak blokkolt fotográfiai reagensek és egy szerves fotográfias reagens maradékát tartalmazzák, amely a bennelevő heteroatomon keresztül kapcsolódik a blokkolócsoporthoz (Vanmeter).

Freed és munkatársai altatóként használható 2-(1,1,3-trioxo-1,2-benzizotiazol-2-il)-glutárimideket írnak le (3 314 960 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

Az 1 451 417 számú francia szabadalmi leírásban a 2-(klór-metil)-szacharin mint az N-metil-szacharin-d,1-transz-krizantémát közbenső terméke szerepel, amely inszekticidként alkalmazható. Lo a 3 002 884 számú amerikai



egyesült államokbeli szabadalmi leírásban fungicid hatású 2-klór-, 2-bróm- és 2-jód-metil-szacharin származékokat ismerttet.

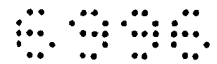
Dunlap és munkatársainak a WO 90/13549 számon nyilvánosságra hozott nemzetközi szabadalmi bejelentésének tárgyát 2-helyettesített szacharin-származékok képezik, amelyek gátolják a proteolitikus enzimeket.

A jelen találmány (I) általános képletű 4-R₁-R₂-R₃-2--szacharinil-metil-foszfátokra, -foszfonátokra és -foszfinátokra vonatkozik, amelyek a proteáz enzimekkel szemben gátló hatást mutatnak és degeneratív betegségek kezelésére használhatók.

A jelen találmány degeneratív betegségek kezelésére alkalmas készítményekre is vonatkozik, amelyek gyógyászati-lag elfogadható hordozóból és valamely (I) általános képletű vegyület proteolitikus enzimgátlás szempontjából hatásos mennyiségéből állnak.

A találmány tárgyát képezi továbbá az (I) általános képletű vegyületek degeneratív betegségek kezelésére való alkalmazási eljárása is, amelynek megfelelően egy ilyen kezelésre szoruló betegnek az (I) általános képletű vegyület proteolitikus enzimgátlás szempontjából hatásos mennyiségét beadjuk.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas eljárásra is, amelynek értelmében egy 4-R₁-R₂-R₃-2-(halogén-metil)-szacharint egy (III) általános képletű foszfáttal, foszfonáttal vagy foszfinsavval savmegkötőszer jelenlétében reagáltatunk.

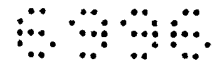


A találmány közelebbről olyan (I) általános képletű 4-
-R₁-R₂-R₃-2-szacharinil-metil-foszfátokra, -foszfonátokra
és -foszfinátokra vonatkozik, amelyek képletében

A) R₁ hidrogénatom, halogénatom, kevés szénatomos alkilcso-
port, kevés szénatomos perfluor-alkil-csoport, kevés
szénatomos perklór-alkil-csoport, kevés szénatomos
alkenilcsoport, kevés szénatomos alkinil-
csoport, cianocsoport, aminocsoport, kevés szénatomos
alkil-amino-csoport, di(kevés szénatomos alkil-amino-
-csoport, karboxamidocsoport, kevés szénatomos alkoxi-
-csoport, benziloxi-csoport, hidroxilcsoport, kevés
szénatomos alkoxi-karbonil-csoport vagy fenilcsoport;

R₂ a szabad 5-, 6- vagy 7-helyzet bármelyikében kap-
csolódhat és benziloxi-(kevés szénatomos alkoxi)-
-csoport, -O-(CH₂)_j-OC(O)(CH₂)_k-N=B,
-O-(CH₂)_j-[5-(CH₂)_k-N=B-2-furanil],
-O-(CH₂)_j-C≡C-(CH₂)_k-N=B',
-O-(CH₂)_j-CH=CH-(CH₂)_k-N=B' általános képletű csoport,
amelyekben -N=B minden esetben aminocsoport, kevés
szénatomos

alkil-amino-, di(kevés szénatomos alkil)-amino-,
1-azetidínil-, 1-pirrolidínil-, 1-piperidínil-,
4-morfolínil-, 1-piperazínil-, 4-(kevés szénato-
mos alkil)-1-piperazínil-, 4-benzil-1-piperazi-
zínil-, 1-imidazolil- vagy [karboxi-(kevés széna-
tomos alkil)-amino]-csoport,
-N=B' amino-, kevés szénatomos alkil-amino-, di(kevés
szénatomos alkil)-amino-, dibenzil-amino-, 1-aze-



tidinil-, 1-pirrolidinil-, 1-piperidinil-, 4-morfolinil-, 1-piperazinil-, 4-(kevés szénatomos alkil)-1-piperazinil-, 4-benzil-1-piperazinil-, 1-imidazolil- vagy -NR'(2-10 szénatomos -alkilén)-N-(alkil)₂ általános képletű csoport, amelyben R' hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport, és

j és k egymástól függetlenül 1 és 4 közötti egész szám;
R₃ hidrogénatom vagy a szabad 5-, 6- és 7- szabad helyzetek bármelyikében kapcsolódhat, és jelentése halogénatom, ciano-, nitro-, -N=B, 1-(kevés szénatomos alkil)-2-pirrolil-, kevés szénatomos alkil-szulfonil-amino-, polifluor-(kevés szénatomos alkil)-szulfonil-amino-, poliklór-(kevés szénatomos alkil)-szulfonil-amino-, amino-szulfonil-, kevés szénatomos alkil-, kevés szénatomos polifluor-alkil-, kevés szénatomos poliklór-alkil-, cikloalkil-, kevés szénatomos alkoxi-, hidroxil-, karboxil-, karboxamido-, kevés szénatomos hidroxil-alkil-, formil-, amino-metil-, kevés szénatomos polifluor-alkil-szulfonil-, kevés szénatomos poliklór-alkil-szulfonil-, kevés szénatomos alkil-szulfonil-amino-szulfonil-, (kevés szénatomos alkoxi)-poli-(kevés szénatomos alkilén)-oxi-, cikloalkil-oxi-, kevés szénatomos hidroxil-alkoxi-, benziloxi-(kevés szénatomos alkoxi)-, polihidroxil-alkoxi-csoport vagy ezek acetálja vagy ketálja, polialkoxil-alkoxi-, (kevés szénatomos alkoxi)₂-P(O)O-, -SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR,



-O-(1-10 szénatomos alkilén)-COOR, -O-(1-10 szénatomos alkilén)-COOH, -O-(2-10 szénatomos alkilén)-N=B, -O-(CH₂)_jOC(O)(CH₂)_k-N=B, -O-(CH₂)_j-[5-(CH₂)_k-N=B-2-furanil], -O-(CH₂)_j-C≡C-(CH₂)_k-N=B' vagy -O-(CH₂)_j-CH=CH-(CH₂)_k-N=B' általános képletű csoport, a képletekben

R kevés szénatomos alkil-, fenil-, benzil- vagy naftilcsoport, vagy egy vagy két kevés szénatomos alkil- vagy kevés szénatomos alkoxicssoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenil- vagy naftilcsoport,

-N=B, -N=B' valamint j és k jelentése a fentebb R₂-re megadott,

m és n egymástól függetlenül 0 vagy 1;

amikor m és n egyaránt 1, A és B egymástól függetlenül hidrogénatom, kevés szénatomos alkil-, fenil-, (kevés szénatomos alkoxi)-fenil- vagy benzilcsoport, vagy együtt (a), (b), (c) vagy (d) általános képletű vagy (e) képletű csoportot alkotnak, ezekben a képletekben R₇ és R₈ egymástól függetlenül hidrogén- vagy klóratom, R₉ és R₁₀ mindegyike hidrogénatom vagy együtt izopropilidéncsoport, p értéke 0 vagy 1 és r értéke 2, 3 vagy 4;

amikor m értéke 1 és n értéke 0, A és B egymástól függetlenül kevés szénatomos alkil-, fenil-, benzil- vagy 2-piridinil-csoport; és

amikor m és n értéke egyaránt 0, A és B egymástól függetlenül kevés szénatomos alkil-, fenil- vagy (kevés



szénatomos alkoxi)-fenil-csoport; vagy

B) R_1 hidrogénatom, izopropil-, szek-butyl-, metoxi- vagy etoxicssoport;

R_2 2-hidroxi-etoxi-, 2-(benziloxi-karbonil-metoxi)- vagy 2-(hidroxi-karbonil-metoxi)-csoport vagy a dimetilketálja;

R_3 hidrogénatom;

m és n értéke egymástól függetlenül 0 vagy 1;

amikor m és n értéke egyaránt 1, A és B egymástól függetlenül hidrogénatom, metil-, etil-, izopropil-, butyl-, fenil- vagy benzilcsoport; és

amikor m és n értéke egyaránt 0, A és B egymástól függetlenül butyl-, fenil- vagy 4-metoxi-fenil-csoport.

Előnyös (I) általános képletű vegyületek az A) részben felsoroltak közül azok, amelyekben R_1 kevés szénatomos alkilcsoport; R_2 benziloxi-(kevés szénatomos)alkoxi-csoport; $-O-(CH_2)_j-OC(O)(CH_2)_k-N=B$; $-O-(CH_2)_j-[5-(CH_2)_k-N=B-2-furanil]$; $-O-(CH_2)_j-C\equiv C-(CH_2)_k-N=B'$ vagy $-O-(CH_2)_j-CH=CH-(CH_2)_k-N=B'$ általános képletű csoport; R_3 hidrogénatom és m , n , A és B jelentése az A) részben az (I) általános képletre megadott.

Ezen a csoporton belül különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyekben R_2 2-(benziloxi)-etoxi-csoport vagy amelyekben a fenti szerkezetekben j és k mindegyike 1, különösen, ha $-N=B$ és $-N=B'$ mindegyike di(kevés szénatomos)-alkil-amino-csoport, m és n mindegyike 1 és A és B mindegyike kevés szénatomos alkilcsoport. Egy különösen előnyös vegyület a diizopropil-6-[2-(benziloxi)-etoxi]-4-



izopropil-szacharinil-metil-foszfát.

A B) csoport vegyületei közül különösen előnyösek azok, amelyekben R_1 , A és B mindegyike izopropilcsoport, m és n értéke egyaránt 1, és R_2 2-hidroxi-etoxi-, 2-(benziloxi-karbonil-metoxi)- vagy 2-(hidroxi-karbonil-metoxi)-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket a kémiai irodalomban 1,2-benzizotiazol-3(2H)-on-1,1-dioxidnak nevezik. A rövidség kedvéért azonban ezeket a vegyületeket gyakran említik szacharin-származékokként, és ezt a nevezéktant használjuk a továbbiakban a találmány szerinti vegyületek és biológiai tulajdonságaik leírásánál.

A kevés szénatomos alkil-, a kevés szénatomos alkoxi- és a kevés szénatomos alkáncsoport 1-10 szénatomos egyvegyértékű alifás csoportokat jelöl, amelyek elágazóláncúak is lehetnek. Így kevés szénatomos alkilcsoport (vagy kevés szénatomos alkáncsoport) molekularészek például a metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-butyl-, szek-butyl-, terc-butyl-, n-pentil-, 2-metil-3-butyl-, 1-metil-butyl-, 2-metil-butyl-, neopentil-, n-hexil-, 1-metil-pentil-, 3-metil-pentil-, 1-etil-butyl-, 2-etil-butyl-, 2-hexil-, 3-hexil-, 1,1,3-3-tetrametil-pentil-, 1,1-dimetil-oktil- és a hasonló csoportok.

A cikloalkil- és cikloalkoxics csoportok a jelen leírásban 3-7 szénatomos csoportokat jelölnek, ilyen a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklopropiloxi-, ciklobutiloxi-, ciklopentiloxi- és a cikloheptiloxi-csoport.

A halogénatom fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom lehet.



A kevés szénatomos alkenil- és kevés szénatomos alkil-csoport megjelölés egyvegyértékű telítetlen, 2-10 szénatomos csoportokra utal, amelyek elágazó szénláncúak is lehetnek, így magukba foglalják az 1-etenil-, 1-(2-propenil)-, 1-(2-butenil)-, 1-(1-metil-2-propenil)-, 1-(4-metil-2-pentenil)-, 4,4,6-trimetil-2-heptenil-, 1-etenil-, 1-(2-propinil)-, 1-(2-butinil)-, 1-(1-metil-2-propinil)-, 1-(4-metil-2-pentinil)- és a hasonló csoportokat.

A 2-10 szénatomos alkilén-csoport kétvegyértékű telített csoportokat jelent, amelyek elágazó láncúak is lehetnek, és a szabad vegyértékeik különböző szénatomokon vannak; az 1-10 szénatomos alkilén-csoport meghatározás kétvegyértékű telített, 1-10 szénatomos csoportokra utal, amelyek elágazó szénláncúak is lehetnek, és a szabad vegyértékeik azonos vagy különböző szénatomokon vannak. Ezek a meghatározások magukba foglalják az 1,2-etilén-, 1,3-propilén-, 1,4-butilén-, 1-metil-1,2-etilén-, 1,8-oktilén- és a hasonló csoportokat, és csak az 1-10 szénatomosak esetében a metilén-, etilidén-, propilidén- és hasonló csoportokat is.

A (kevés szénatomos alkoxi)-poli(kevés szénatomos alkilénoxi)-csoport olyan csoportokat jelent, amelyekben a kevés szénatomos alkoxics csoport jelentése a fenti, a poli-2-4-et jelent és a kevés szénatomos alkilén-csoport a kevés szénatomos alkilénoxi-csoportban kétvegyértékű 2-5 szénatomos telített csoport, amely elágazó láncú is lehet. Ez a meghatározás magába foglalja például az olyan $\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p\text{O}-$ és $\text{CH}_3\text{CH}_2[\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)]_p\text{O}-$ általános képletű,



amelyekben $p = 2-4$ és a hasonló csoportokat.

A kevés szénatomos hidroxil-alkoxi-csoport olyan, fentebb meghatározott kevés szénatomos alkoxicsoportot jelent, amelyhez az 1-es szénatomtól eltérő szénatomhoz hidroxicsoport kapcsolódik, ilyenek a 2-hidroxil-etoxi-csoport és a hasonló csoportok.

A polihidroxil-alkoxi-csoport meghatározás olyan csoportra utal, amelyben az alkoxicsoport 2-5 szénatomos alifás egyvegyértékű csoport, és ez 2-4 hidroxilcsoporttal van helyettesítve, amelyek egyike sem kapcsolódik ugyanazon vagy az 1-es szénatomhoz, ide sorolhatók a 2,3-dihidroxil-propoxil-, 2,3,4,5-tetrahidroxil-pentoxil- és a hasonló csoportok.

A polialkoxil-alkoxi-csoport a jelen találmány szerint olyan 3-5 szénatomos egyvegyértékű alifás alkoxicsoportokat jelöl, amelyek 2-4 metoxil- vagy etoxil-csoporttal helyettesítettek, de ezen csoportok egyike sem kapcsolódik ugyanazon vagy az 1-es szénatomhoz.

A jelen találmány szerinti vegyületek a szerin-proteázok, különösen a humán leukocita elasztáz és a kimotripszin-szerű enzimek aktivitását gátolják, és így degeneratív betegállapotok, így például emfizéma, reuma-szerű ízületi gyulladás, hasnyálmirigy gyulladás, cisztás fibrózis, krónikus hörghurut, öregségi légzési fájdalom szindróma, gyulladásos bélbetegségek, pszoriázis, hólyagos pemphigus és alfa-1-antitripszin hiány kezelésére alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű vegyületeket a 4-R₁-R₂-R₃-2-(halogén-metil)-szacharin és egy (III) általános képletű



megfelelő foszforsav-diészter, foszfonsav-monoészter vagy foszfinsav reakciójával állítjuk elő, a képletekben A, B, m és n jelentése a fenti, azzal az eltéréssel, hogy ha m és n értéke egyaránt 1, A és B hidrogénatomtól eltérő. A reakciót savmegkötő anyag, például alkálifém-karbonát, tri(kevés szénatomos alkil)-amin vagy 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én (a későbbiekben DBU) jelenlétében végezhetjük. Más esetben a (III) általános képletű vegyület alkálifémsóját, például céziumsóját használhatjuk [amelyet a (III) általános képletű vegyületből alkálifém-karbonáttal állítunk elő]. A reakciót a reakció körülményei között közömbös szerves oldószerben, például acetonban, metil-etil-etonban, acetonitrilben, tetrahidrofuránban, dietil-éterben, dimetil-formamidban, N-metil-pirrolidinonban, metilén-dikloridban, xilolban, toluolban vagy kevés szénatomos alkanolokban, a környezeti hőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőfokon végezzük.

Az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R_3 kevés szénatomos alkoxi-, (kevés szénatomos alkoxi)-poli(kevés szénatomos alkilénoxi)- vagy cikloalkiloxi-csoport, a polihidroxi-alkoxi-csoport acetálja vagy ketálja, polialkoxi-alkoxi-, (kevés szénatomos alkoxi) $_2$ -P(O)-, -O-(2-10 szénatomos alkilén)-N=B általános képletű csoport, és R_2 és/vagy R_3 -O-(1-10 szénatomos)-alkilén-COOR, benziloxi(kevés szénatomos alkoxi)-, -O-(CH $_2$) $_j$ -OC(O)-(CH $_2$) $_k$ -N=B, -O-(CH $_2$) $_j$ -[5-(CH $_2$) $_k$ -N=B-2-furanil] vagy -O-(CH $_2$) $_j$ -C≡C-(CH $_2$) $_k$ -N=B' általános képletű csoport, a Mitsunobu reakcióval is előállíthatók, amely szerint egy



olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R_2 és/vagy R_3 hidroxilcsoport, az R_2 és/vagy R_3 csoportot tartalmazó megfelelő alkohol feleslegével reagáltatunk (például, ha R_2 etoxics csoport, a megfelelő alkohol az etil-alkohol) triaril-foszfín, például trifenil-foszfín vagy trialkil-foszfín, például tributil-foszfín feleslege és egy di(kevés szénatomos alkil)-azodikarboxilát, például dietil-azodikarboxilát feleslege jelenlétében, megfelelő oldószerben, például tetrahidrofuránban, szobahőmérsékleten vagy magasabb hőfokon, előnyösen kb. szobahőmérsékleten.

Az olyan (I) általános képletű vegyülethez, amelyben R_2 és/vagy R_3 $-O-(CH_2)_j-CH=CH-(CH_2)_k-N=B'$ általános képletű csoport, úgy juthatunk, hogy a megfelelő vegyületet, amelyben R_2 és/vagy R_3 $-O-(CH_2)_j-C\equiv C-(CH_2)_k-N=B'$ általános képletű csoport, bárium-szulfát-hordozós, kinolinnal mérgezett palládiumkatalizátor jelenlétében részlegesen redukáljuk.

Az R_2 és/vagy R_3 helyén kevés szénatomos hidroxil-alkil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket úgy kaphatjuk, hogy az olyan megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben R_2 és/vagy R_3 benziloxi-(kevés szénatomos alkoxi)-csoport, a benziloxi-(kevés szénatomos alkoxi)-csoportot például szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezzük.

Az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_3 polihidroxil-alkoxi-csoport egy megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben R_3 a polihidroxil-alkoxi-csoport acetálja vagy ketálja, savasan hidrolizá-



lunk. A hidrolízist oly módon végezzük, hogy az acetált vagy ketált alkalmas oldószerben, így metanolban ekvivalens mennyiségű p-toluolszulfonsav-monohidrátal kb. szobahőmérsékleten reagáltatjuk.

Az R_2 és/vagy R_3 helyén $-O-(CH_2)_j-OC(O)-(CH_2)_k-N=B$ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket úgy is megkaphatjuk, hogy a megfelelő, R_2 és/vagy R_3 helyén kevés szénatomos hidroxil-alkil-csoportot tartalmazó vegyületet a $HOC(O)-(CH_2)_k-N=B$ általános képletű aminosavval kapcsoló reagens, például diciklohexil-karbodiimid jelenlétében, alkalmas oldószerben, például metiléndikloridban, kb. szobahőmérsékleten reagáltatjuk.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R_2 és/vagy R_3 benziloxi-(kevés szénatomos alkoxi)-csoport, $-O-(CH_2)_j-[5-(CH_2)_k-N=B-2-furanil]$ vagy $-O-(CH_2)_j-C\equiv C-(CH_2)_k-N=B'$ általános képletű csoport, olyan $R_1-R_2-R_3-2-(fenil-tio-metil)-szacharinból$ is előállíthatjuk, amelyben R_2 és/vagy R_3 hidroxilcsoport, mégpedig az R_2 és/vagy R_3 csoportnak megfelelő alkohollal, a Mitsunobu reakció alkalmazásával, a fentiekben leírt módon, és így olyan megfelelő 2-(fenil-tio-metil)-vegyületeket kapunk, amelyekben R_2 és/vagy R_3 benziloxi-(kevés szénatomos alkoxi)-, $-O-(CH_2)_j-[5-(CH_2)_k-N=B-2-furanil]$ vagy $-O-(CH_2)_j-C\equiv C-(CH_2)_k-N=B'$ általános képletű csoport, és a következőkben leírt módszerrel a 2-(fenil-tio)-vegyületet a megfelelő 2-(halogén-metil)-vegyületté, majd ez utóbbit a megfelelő foszfáttá, foszfonáttá vagy foszfináttá alakítjuk.

Az R_2 és/vagy R_3 helyén $-O-(1-10 \text{ szénatomos})-alkilén-$

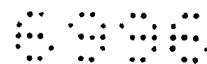


COOR általános képletű csoportot tartalmazó vegyületekhez oly módon is eljuthatunk, hogy egy (I) általános képletű kiindulási vegyületet vagy annak ekvivalensét, amelyben R_2 és/vagy R_3 hidroxilcsoport, egy X-(1-10 szénatomos)-alkilén-COOR általános képletű vegyülettel megfelelő bázis, például kálium-karbonát jelenlétében és alkalmas oldószerben, például acetonban, kb. szobahőmérsékleten reagáltatjuk.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R_2 és/vagy R_3 -O-(1-10 szénatomos)-alkilén-COOH általános képletű csoport, a megfelelő benzil-észter debenzilezésével, szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében megvalósított hidrogénezésével állíthatjuk elő.

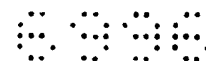
Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben m és n értéke 1 és A és B hidrogénatom, a megfelelő olyan vegyületek hidrogenolízisével kaphatjuk, amelyekben m és n értéke 1 és A és B benzilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek előállításához szükséges 4- R_1 - R_2 - R_3 -2-(halogén-metil)-szacharinokhoz D'Alelio és munkatársai [J. Macromol. Sci. Chem. A3(5), 941 (1969)] és Saari és munkatársai [J. Het. Chem. 23, 1253 (1986)] módszerével juthatunk. A Saari és munkatársai által leírt eljárás szerint egy helyettesített antranilsavból a szokásos módon egy megfelelő antranilsav-metil-észtert készítünk, amelyet azután diazotálunk. A diazóniumsót ezt követően kéndioxiddal és réz(I)-kloriddal visszük reakcióba, melynek eredményeként egy szulfonil-kloridot kapunk, amelyből tömény ammónium-hidroxiddal a (IV) általános képletű helyettesített szacharinszármazék képződik. Ez



utóbbi formaldehiddel kevés szénatomos alkanolban (V) általános képletű $4-R_1-R_2-R_3-2-(\text{hidroxi-metil})\text{-szacharinná}$ alakítjuk, majd tionil-halogeniddel vagy foszfor-trihalogeniddel reagáltatva a (VI) általános képletű $4-R_1-R_2-R_3-2-(\text{halogén-metil})\text{-szacharin-származékot}$ kapjuk.

Az olyan (VI) általános képletű $4-R_1-R_2-R_3-2-(\text{halogén-metil})\text{-szacharinokat}$, amelyekben R_1 , R_2 és R_3 jelentése a fenti és X klór- vagy brómatom, úgy is előállíthatjuk, hogy egy megfelelő $4-R_1-R_2-R_3-2-(\text{fenil-tio-metil})\text{-szacharint}$ szulfuril-halogeniddel közömbös szerves oldószerben, például metilén-dikloridban, etilén-dikloridban vagy szén-tetrakloridban, kb. 0°C és kb. 30°C közötti hőmérsékleten reagáltatunk. A $4-R_1-R_2-R_3-2-(\text{fenil-tio-metil})\text{-szacharinokat}$ viszont egy (IV) általános képletű $4-R_1-R_2-R_3\text{-szacharinból}$ halogén-metil-fenil-szulfiddal, közömbös szerves oldószerben, így például toluolban, xilolban, dimetil-formamidban vagy metilén-dikloridban, a környezeti hőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőfokon állíthatjuk elő. A reakciót úgy is megvalósíthatjuk, hogy egy halogén-metil-fenil-szulfidot egy (IV) általános képletű szacharinszármazék talliumsójával (amelyet a szacharinszármazék tallium-(keves szénatomos alkoxi) kevés szénatomos alkanolban való reagáltatásával kaphatunk); vagy egy szacharinszármazék di(keves szénatomos alkil)-ammóniumsójával (amelyet az alábbiak szerint állítunk elő) tetra(keves szénatomos alkil)-ammónium-halogenid, például tetrabutil-ammónium-bromid jelenlétében; vagy egy (IV) általános képletű szacharinszármazékkal tetra-(keves szénatomos alkil)-ammónium-



-halogenid jelenlétében; vagy a (IV) általános képletű szacharinszármazékkal tetra-(kevés szénatomos alkil)-ammónium-halogenid és egy alkálifém-(kevés szénatomos alkoxi), például terc-butoxid jelenlétében viszünk reakcióba.

A (IV) általános képletű szacharinokat (VI) általános képletű klór-metil-szacharinokká is alakíthatjuk, amelyekben X klóratom, egylépéses reakcióban, formaldehiddel vagy a formaldehid egy ekvivalensével, például paraformaldehiddel vagy 1,3,5-trioxánnal és egy klór-szilánnal, előnyösen klór-trimetil-szilánnal Lewis sav, előnyösen sztanni-klorid katalitikus mennyisége jelenlétében, közömbös oldószerben, előnyösen 1,2-diklór-etánban.

Ezeket a megközelítéseket az [A] reakcióvázlaton mutatjuk be, a képletekben R_1 , R_2 és R_3 jelentése a fenti, Alk kevés szénatomos alkilcsoport, X halogénatom és Ph fenilcsoport.

A (IV) általános képletű vegyületeket (VII) általános képletű 2- R_1 - R_2 - R_3 -N,N-di-(kevés szénatomos alkil)-benzamid és egy mólekvalens kevés szénatomos alkil-alkálifém, így -lítium adott esetben tetra-(kevés szénatomos alkil)-etilén-diamin jelenlétében, közömbös szerves oldószerben, például tetrahidrofuránban végzett reakciójával, és a kapott alkálifémsó vagy kéndioxiddal -50°C és -80°C közötti hőmérsékleten, majd a kapott alkálifém-szulfínát hidroxil-amin-O-szulfonsavval vizes bázis jelenlétében való reagáltatásával vagy szulfuril-halogeniddal, majd ammóniával reakcióba vite is megkaphatjuk. Amennyiben a kén-dioxidos - hidroxil-amin-O-szulfonsavas reakcióutat választjuk, különö-



sen előnyös, ha a hidroxil-amin-O-szulfonsavat egy ekvivalens vizes nátrium-hidroxiddal semlegesítjük az alkálifém-szulfínát hozzáadása előtt. A kapott 2-R₁-R₂-R₃-6-amino-szulfonil-N,N-di(kevés szénatomos alkil)-benzamidot ezután savas közegben melegítjük a gyűrűzárás kiváltása érdekében, és így a kívánt (IV) általános képletű 2-R₁-R₂-R₃-szacharindi-(kevés szénatomos alkil)-ammóniumsója képződik, amelyet azután a következő reakcióban só alakjában használhatunk fel, vagy kívánt esetben híg savban hidrolizálunk és a szabad szacharint elkülönítjük. A gyűrűzárást előnyösen jégecetben, visszafolyatás közben való forralással végezzük. Az eljárás a [B] reakcióvázlaton látható, a képletekben R₁, R₂, R₃ és Alk jelentése a fenti és az alkálifém lítium.

Azokat a (IV) általános képletű vegyületeket, amelyekben R₁ primer vagy szekunder kevés szénatomos alkilcsoport, és amelyeket a fenti (I) általános képletű vegyületek szintézisénekéül közbelső terméként használhatunk, az alábbi módszerek egyikével állítjuk elő.

Az R₁ helyén primer kevés szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (IV) általános képletű vegyületekhez úgy juthatunk, hogy egy 4-metil-R₂-R₃-szacharint, olyan (IV) általános képletű vegyületet, amelyben R₁ metilcsoport, két mólekvalens kevés szénatomos alkil-lítiummal közömbös szerves oldószerben, például tetrahidrofuránban reagáltatunk, és a kapott lítiumsót egy mólekvalens kevés szénatomos alkil-halogeniddel visszük reakcióba. Mindkét reakciót -50°C és -80°C közötti hőmérsékleten végezzük.

Olyan (IV) általános képletű vegyületeket, amelyekben



R_1 primer kevés szénatomos alkilcsoport és R_2 és R_3 hidrogénatomtól eltérő, vagy R_1 szekunder kevés szénatomos alkilcsoport és R_2 és R_3 jelentése az (I) általános képlet-re megadott, úgy állíthatunk elő, hogy egy 2-primer (keves szénatomos alkil)- R_2 - R_3 -N,N-di(keves szénatomos alkil)-benzamidot [(VII) általános képletű vegyület, amelyben R_1 kevés szénatomos alkilcsoport] vagy egy mólekvalens kevés szénatomos alkil-lítiummal tetra(keves szénatomos alkil)-etilén-diamin jelenlétében vagy egy lítium-di(keves szénatomos alkil)-amiddal, adott esetben tetra(keves szénatomos alkil)-etilén-diamin jelenlétében, közömbös szerves oldószerben, például tetrahidrofuránban reagáltatunk, és a képződött lítiumsót egy mólekvalens kevés szénatomos alkil-halogeniddel -50°C és -80°C közötti hőmérsékleten tovább alakítjuk. Az így kapott 2-(primer vagy szekunder kevés szénatomos alkil)- R_2 - R_3 -N,N-di-(keves szénatomos alkil)-benzamidot ezután R_1 helyén primer vagy szekunder kevés szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (IV) általános képletű vegyületté alakítjuk a fentebb leírt reakciósornak megfelelően, azaz a 2-primer- vagy szekunder (keves szénatomos alkil)- R_2 - R_3 -N,N-di-(keves szénatomos alkil)-benzamidot egy mólekvalens kevés szénatomos alkil-lítiummal; a kapott lítiumsót vagy kén-dioxiddal és azután hidroxil-amin-O-szulfonsavval bázis jelenlétében vagy szulfuril-halogeniddel, majd ammóniával reagáltatva; és a terméket gyűrűbe zárva, a kívánt (IV) általános képletű vegyülethez, a 4-(primer vagy szekunder- (keves szénatomos alkil)- R_2 - R_3 -szacharinhoz jutunk.



Ha a 2-(kevés szénatomos alkil)-csoport a 2-(kevés szénatomos alkil)- R_2 - R_3 -N,N-di-(kevés szénatomos alkil)-benzamid kiindulási anyagban metilcsoport, az alkilezés eredményeként az alkilezéshez használt kevés szénatomos alkilhalogenid alkilcsoportjától függően egyenes vagy elágazó-láncú 2-(kevés szénatomos alkil)-csoportot tartalmazó vegyületet kapunk. Másrészt, amikor a kiindulási anyagban levő 2-(kevés szénatomos alkil)-csoport egynél több szénatomot tartalmaz, az alkilezés a benzolgyűrűvel szomszédos szénatomon megy végbe, és így a 2-helyzetben szekunder kevés szénatomos alkilcsoportot tartalmazó vegyülethez jutunk.

Az R_1 helyén kevés szénatomos n-alkil-csoportot és R_2 és R_3 helyén hidrogénatomot tartalmazó (IV) általános képletű vegyületek előállítására különösen alkalmas módszer szerint a (VII) általános kiindulási anyagban a benzil-protonokat trialkil-szilil-csoporttal megvédjük, és így módon lehetővé tesszük a 6-os helyzet lítiálását és a fentebb leírt szulfonamid képződését. Ezt az utat szemlélteti a [C] reakcióvázlat, a képletekben az R_{11} -CH₂- általános képletű csoport kevés szénatomos n-alkil-csoport.

Az eljárásnak megfelelően egy 2-n-(kevés szénatomos alkil)-benzamidból alkil-lítiummal vagy előnyösen lítium-dialkil-amiddal közömbös oldószerben, előnyösen tetrahidrofuránban benzil-aniont képezünk, amelyet azután alkalmas klór-trialkil-szilánnal, előnyösen klór-trimetil-szilánnal reagáltatunk. A szacharint a fentiek szerint szintetizáljuk, és a szililcsoportot fluorid-anion-forrással, előnyösen cézium-fluoriddal dimetil-formamidban vagy



tetra(n-butil)-ammónium-fluoriddal közömbös oldószerben kezelve távolítjuk el.

Ahhoz, hogy bizonyos szacharinokhoz és tetrahidroszacharin közbenső termékekhez hozzájussunk, néhány esetben a az eljárás során szükséges a szacharin mindkét gyűrűjét kialakítani. Így olyan (IV) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_1 kevés szénatomos alkoxicsoport, R_2 7-hidroxi-csoport és R_3 hidrogénatom, a 3,3-ditiobisz(propionsav)-at tionil-kloriddal reagáltatva bisz(savklorid)-dá alakítjuk, és a savkloridot azután két mólekvivalens benzil-aminnal reagáltatjuk, így bisz(N-benzil-amid)-ot kapunk. Ez utóbbit szerves oldószerben, így például metilén-dikloridban, etilén-dikloridban vagy szén-tetrakloridban szulfuril-kloriddal visszük reakcióba, amelynek eredményeként 5-klór-2-benzil-2H-izotiazol-3-on keletkezik, amelyet azután egy mólekvivalens persavval, így például perbenzooesavval vagy 3-klór-perbenzooesavval 5-klór-2-benzil-3(2H)-izotiazolon-1-oxiddá alakítunk. Ezt a terméket nyomás alatt, szerves oldószerben, például benzolban, toluolban vagy xilolban 2-(keves szénatomos alkoxi)-furánnal reagáltatjuk, ekkor 4-(keves szénatomos alkoxi)-7-hidroxi-2-benzil-1,2-benzizotiazol-3(2)-on-1-oxidot kapunk. Kívánt esetben a 7-hidroxi-csoportot kevés szénatomos alkil-halogeniddal vagy (keves szénatomos alkil)-[O-(keves szénatomos alkilén)]_p-halogeniddal alkilezzük, ahol a halogenid bromid, klorid vagy jodid, így a megfelelő 4,7-di-(keves szénatomos alkoxi)- vagy 4-(keves szénatomos alkoxi)-7-[(keves szénatomos



alkil)-[O-(kevés szénatomos alkilén)]_p-O}-2-benzil-1,2-
-benzizotiazol-3(2H)-on-1-oxidhoz jutunk. Amennyiben a
terméket egy mólekvalens persavval a fenti módon tovább
oxidáljuk, majd katalitikusan debenzilezzük, 4-(kevés
szénatomos alkoxi)-7-hidroxi-szacharint kapunk. Az eljá-
rás a [D] reakcióvázlaton látható, a képletekben Bz ben-
zilcsoportot jelent.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben
R₁ kevés szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport és R₂ és
R₃ hidrogénatom, egy másik, az [E] reakcióvázlaton bemuta-
tott reakcióutat követve, 2-ciklohexanonból kiindulva
állíthatjuk elő.

A 2-ciklohexanont először (R₁)₂CuZ általános képletű
kupráttal, a képletben Z lítium vagy Mg(X')₂ általános
képletű csoport, amelyben X' bróm-, klór- vagy jódatom, majd
metil-ciano-formiáttal és hexametil-foszforamiddal reagál-
tatjuk a Winkler és munkatársai által leírtaknak megfele-
lően [Tet. Lett., 1987, 1051 és J. Org. Chem. 54, 4491
(1989)]. A kapott béta-ketoésztert Montmorillonite KSFb
savas agyag jelenlétében benzil-merkaptánnal reagáltatjuk,
így a benzil-tioenol-éter regioizomerjeinek keveréke
keletkezik. A keveréket diklór-diciano-benzokinonnal kezel-
ve aromatiszáljuk, és azután klórgázzal vizes közegben
oxidáljuk, majd a reakcióban képződött szulfonil-klorid-
észtert a korábban már ismertett eljárással a megfelelő (VI)
általános képletű közbenső terméké alakíthatjuk.

A (III) általános képletű foszfátok, foszfonátok és
foszfinsavak jól ismert foszforvegyületek. Számtalan helyen



foglalkoznak a foszforvegyületek e csoportjával és ezek előállításai eljárásával, példaként az alábbiakat említjük: M. Regitz, *Organische Phosphor-Verbindungen I és II*, Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, 4. kiadás, *Erweiterungs- und Folge-Bände*, Bände E1 és E2, Georg Thieme kiadó, Stuttgart-New York, 1982; Robert Engel, Ph.D., *Synthesis of Carbon-Phosphorus Bonds*, CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, 1988; J. Jankowska és munkatársai, *Synthesis* (1984), 408; K. Nagasawa, *Chem. and Pharm. Bull.*, 7, 397 (1959); és J. G. Moffatt és munkatársai, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 1194 (1957).

A találmány szerinti vegyületek funkciós csoportjait a szakember számára szokásos és jól ismert egyszerű kémiai átalakításokkal megváltoztathatjuk. Például a nitrocsoport katalitikus redukciójával a megfelelő, aminocsoporttal helyettesített vegyületet, a szulfidok vagy szulfoxidok oxidációjával a megfelelő szulfoxidokat vagy szulfonokat, az észterek elszappanosításával a megfelelő karbonsavakat, a benzil-éterek, benzil-aminok vagy benzil-foszfátok katalitikus debenzilezésével a megfelelő alkoholokat, debenzilezett aminokat és debenzilezett foszfátokat, a fenolok bázis jelenlétében való alkilezésével vagy egy alkohollal kapcsolóreagens jelenlétében való reagáltatásával a megfelelő étereket, vagy alkoholok és savak kapcsolóreagens jelenlétében való kapcsolásával a megfelelő észtereket kívánság szerint előállíthatjuk. Ezek az egyszerű kémiai műveletek alkalmasak a találmány szerinti végtermékek előállítására használható közbenső termékek funkciós cso-



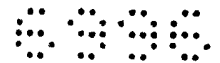
portjainak átalakítására is.

Az (I) általános képletű vegyületeket az 5 187 173 számú, "Novel 2-Szaccharinylmethyl and 4,5,6,7-Tetrahydro-2-saccharinylmethyl Phosphates, Phosphonates And Phosphinates Useful As Proteolytic Enzyme Inhibitors And Compositions And Method Of Use Thereof" című amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban és az EP-A 0549073 számon közzétett európai szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásokkal is előállíthatjuk.

A standard biológiai vizsgálatban a találmány szerinti vegyületek képviselőiről megállapítottuk, hogy humán leukocita elasztáz (HLE) gátló hatásúak, és ezért degeneratív betegségek, így emfizéma, reumaszerű ízületi gyulladás, hasnyálmirigy gyulladás, cisztás fibrózis, krónikus hörgőhurut, időskori légzési fájdalom szindróma, gyulladásos bélbetegségek, pszoriázis, hólyagos pemphigus és alfa-1-antitripszin hiány kezelésére használhatók.

A bázisos csoportokat tartalmazó vegyületeket savval kezelve savaddíciós sóvá alakíthatjuk. Hasonlóképpen, a szabad bázist a savaddíciós sóból a szokásos módon, azaz a sónak hideg, gyenge bázissal, például alkálifém-karbonátokkal és alkálifém-hidrogén-karbonátokkal való kezelésével felszabadíthatjuk. Az így regenerált bázisokból ugyanazzal vagy más savval ugyanolyan vagy más savaddíciós sót képezhetünk. Így a bázisok és savaddíciós sóik kölcsönösen egymásba alakíthatók.

Hasonlóképpen, a savas csoportot tartalmazó találmány szerinti vegyületekből, például karbonsavakból vagy foszfá-



tokból a sav vagy foszfát bázissal, például alkálifém- vagy amónium-hidroxiddal vagy szerves bázisokkal, így alkil-, dialkil- vagy trialkil-aminokkal való kezelésével sókat kaphatunk, és a savakat és foszfátokat a sókból vizes savakkal regenerálhatjuk.

A találmány szerinti vegyületek és sóik farmakológiai hatásának típusát a későbbiekben írjuk le részletesen. Ez a farmakológiai tulajdonság gyógyászati célra alkalmas formában érvényesül, oly módon, hogy a szabad bázist vagy savat önmagában vagy gyógyászatilag elfogadható savakkal és bázisokkal, azaz olyan savakkal vagy bázisokkal képezett sók formájában alkalmazzuk, amelyek anionjai vagy kationjai a sók hatásos mennyiségeiben ártalmatlanok az állati szervezetre, úgyhogy a szabad bázis vagy sav által képviselt közös szerkezetben rejlő jótékony tulajdonságokat az anionoknak vagy kationoknak tulajdonítható mellékhatások nem zavarják.

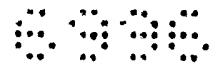
A sók ezen gyógyászati hatásának felhasználásakor természetesen előnyös gyógyászatilag elfogadható sókat alkalmazni. Azonban a vízben való oldhatatlanság, nagy toxicitás vagy a kristályos jelleg hiánya bizonyos sófajtákat alkalmatlanná vagy kevésbé kívánatossá tesz egy adott gyógyászati alkalmazásra; a vízben nem oldódó vagy toxikus sókat átalakíthatjuk a megfelelő gyógyászatilag elfogadható bázissokká, oly módon, hogy a sót vizes bázissal vagy vizes savval megbontjuk az előzőekben leírt módon, vagy bármely kívánt, gyógyászatilag elfogadható sóvá alakíthatjuk az anion vagy kation ioncseréjét magábfoglaló kétszeres bontási reakcióval.



A gyógyászati alkalmazásban való hasznosságuk mellett a sók a szabad bázisok vagy szabad savak származékainak jellemzésére vagy azonosítására vagy elkülönítési vagy tisztítási eljárásban alkalmazhatók. Mint minden só, a jellemzésre vagy tisztításra alkalmas sószármazékok is használhatók kívánt esetben a gyógyászatilag elfogadható szabad bázisok vagy szabad savak regenerálására, oly módon, hogy a sókat vizes bázissal vagy vizes savval reagáltatjuk, vagy más esetben ioncserélő eljárás segítségével gyógyászatilag elfogadható sóvá alakíthatjuk.

A vegyületek új tulajdonsága a szabad bázisok és savak és ezen vegyületek bázikus és savas funkciós csoportot tartalmazó kationos és anionos formáin alapul és nem a vegyület sójának képzésében résztvevő bármely speciális sav vagy bázis molekularészének vagy savanionnak vagy báziskationnak tulajdonítható; sőt, a sóformát képező sav- vagy bázis molekularészek vagy ezek anionjai vagy kationjai önmagukban sem nem újak sem nem meghatározóak, és így a savakkal vagy bázisokkal bármely sav anionja vagy bármely bázis kationja képezhet sót.

A találmány szerinti vegyületekből a gyógyászati alkalmazáshoz egységdózisformákat, például orális adagolásra tablettákat vagy kapszulákat készítünk, amelyek a vegyületet önmagában vagy alkalmas adjuvánsokkal, például kalcium-karbonáttal, keményítővel, laktózzal, talkummal, magnézium-sztearáttal, arabmézgával és hasonlókkal együtt tartalmazzák. Orális, parenterális beadásra vagy aeroszol inhalálásra a vegyület vízben oldható sójából vizes oldatok



vagy vizes alkoholos, glikolos vagy olajos oldatok vagy olaj-a-vízben emulziók állíthatók elő a gyógyászati készítmények esetében szokásos eljárásokkal.

A hatóanyag százalékos tartalmát az ilyen készítményekben úgy változtatjuk, hogy alkalmas dózisokat kapjunk. Az egyes betegeknek beadott dózis különböző, nagyságát a klinikus az adagolás módját, a kezelés időtartamát, a beteg méretét és fizikai állapotát, a hatóanyag hatékonyságát és a beteg reagálását figyelembevéve állapítja meg. A hatóanyag hatásos mennyiségét ilyen módon a fenti kritériumok alapján és a betegre vonatkozó legjobb belátása szerint a klinikus könnyen meghatározhatja.

A találmány szerinti vegyületek molekulaszervezetét az infravörös és NMR-spektrumuk vizsgálata alapján állapítottuk meg. A hozzárendelt szerkezeteket az is bizonyítja, hogy az elemanalízis számított és talált értékei megfelelnek egymásnak. Az olvadáspontok korrigálatlanok.

A találmányt a továbbiakban részletesebben írjuk le a következő példákban, amelyek semmilyen módon nem korlátozzák a találmány körét.

A) előállítás

Diizopropil-6-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi-4-izopropil-2-szacharinil-metil-foszfát (I)

2,37 g (5,44 mmol) diizopropil-6-hidroxi-4-izopropil-2-szacharinil-metil-foszfát (I), 1,44 g (5,5 mmol) trifenil-foszfín és 0,79 g (5,98 mmol) gliceril-dimetil-ketál (2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-metanol) 40 ml tetrahidrofuránnal készült keverékéhez 0,96 g (5,55 mmol) dietil-



-azodikarboxilátot adunk, és az elegyet 15 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószerek feleslegét csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékot szilícium-dioxidon, etil-acetát és metilén-diklorid elegyével eluálva gyorsan kromatografáljuk. Az első frakcióból 0,49 g (19,7%) cím szerinti vegyületet kapunk sűrű olaj alakjában, a második frakcióból 2,0 g keveréket különítünk el, amely 85% cím szerinti vegyületet tartalmaz.

B) előállítás

2-(Klór-metil)-4-bróm-szacharin (VI)

3,22 g (0,012 mol) 4-bróm-szacharint (IV) [58/79 034 számon közzétett japán szabadalmi bejelentés; C. A. 100, 7773w (1984)], 1,63 g (0,015 mol) kálium-terc-butoxidot, 0,39 g (0,0012 mol) tetrabutyl-ammónium-bromidot és 3,0 ml (0,022 mol) klór-metil-fenil-szulfidot 100 ml toluolban visszafolyatás közben, nitrogén atmoszférában forralunk 8 órán át, majd környezeti hőmérsékleten keverünk kb. 16 órán át. A reakcióelegyet ezután etil-acetáttal hígítjuk, a szerves réteget híg kálium-karbonát-oldattal, vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradék olajat toluol és hexán elegyéből kristályosítva 3,86 g (84%) 4-bróm-2-(fenil-tiometil)-szacharint kapunk, amely 174,5-178°C-on olvad.

Ez utóbbi termékből 3,27 g-ot (0,0085 mol) 85 ml metilén-dikloridban oldunk, és keverés közben 1,02 ml (0,0127 mol) szulfuril-kloridot csepegtetünk hozzá. Az elegyet környezeti hőmérsékleten 1,5 órán át keverjük,



azután vákuumban bepároljuk és a maradékot hexánnal eldolgozzuk. A szűrés után kapott 2,61 g nyers terméket toluol és hexán elegyéből átkristályosítjuk, így 2,24 g (85%) kívánt termékhez jutunk, amely 157-159°C-on olvad.

C) eljárás

Dietil-4-etoxi-2-szacharinil-metil-foszfát (I)

2,0 g (7,3 mmol) 2-(klór-metil)-4-etoxi-szacharin (VI), 1,68 g (10,9 mmol) dietil-foszfát és 1,53 ml (10,9 mmol) trietil-amin 25 ml metilén-dikloriddal készült oldatát 58 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Hűtés után a reakcióelegyet bepároljuk, és a maradékot szilikagélen gyorsan kromatografáljuk. Etil-acetát és hexán elegyével eluálva 2,0 g (73%) kívánt terméket különítünk el szintelen olaj alakjában.

1. előállítás

Különféle $\text{HO}-(\text{CH}_2)_j-[5-(\text{CH}_2)_k-\text{N}=\text{B}-2\text{-furanil}]$ általános képletű alkohol állítható elő egy megfelelő $\text{HO}-(\text{CH}_2)_j-[5-(\text{CH}_2)_k-\text{CHO}-2\text{-furanil}]$ általános képletű aldehidből megfelelő $\text{HN}=\text{B}$ általános képletű vegyülettel való reagáltatással, majd az így képződött imin nátrium-bór-hidriddel való redukciójával.

2. előállítás

Különféle $\text{HO}-(\text{CH}_2)_j-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_k-\text{N}=\text{B}'$ általános képletű alkohol állítható elő $\text{HO}-(\text{CH}_2)_j-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ általános képletű alkoholból nátrium-amid feleslegével való reagáltatással, majd az így képződött anion és egy $\text{X}(\text{CH}_2)_k-\text{N}=\text{B}'$ általános képletű vegyület reakciójával, a képletben X halogénatom.



3. előállítás

6-[2-(Benziloxi)-etoxi]-2-(klór-metil)-4-izopropil-
-szacharin (VI)

Az A) előállításban leírthoz hasonló eljárást követve és 2,0 g (5,5 mmol) 6-hidroxi-4-izopropil-2-(fenil-tio-metil)-szacharin, 0,99 g (5,68 mmol) dietil-azodikarboxilát, 1,46 g (5,56 mmol) trifenil-foszfín, 0,87 g (5,71 mmol) 2-(benziloxi)-etil-alkohol és 40 ml tetrahidrofurán alkalmazásával 2,1 g (77%) 98-99°C-on olvadó 6-[2-(benziloxi)-etoxi]-4-izopropil-2-(fenil-tio-metil)-szacharint kapunk. Ezt 0,63 g (4,65 mmol) szulfuril-kloriddal 3 órán át metilén-dikloridban reagáltatjuk a B) előállításban leírthoz hasonló módon, így 1,67 g (93%) kívánt termékhez jutunk, amely 101-102°C-on olvad.

4. előállítás

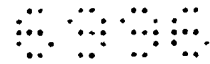
2-(Klór-metil)-6-{5-[(dimetil-amino)-metil]-furan-2-il-metoxi}-4-izopropil-szacharin (VI)

A 3. előállításban leírthoz hasonló eljárást követve, de a 2-(benziloxi)-etil-alkoholt 2-(hidroxi-metil)-5-(dimetil-amino)-metil-furánnal helyettesítve, 6-{5-[(dimetil-amino)-metil]-furan-2-il-metoxi}-4-izopropil-2-(fenil-tio-metil)-szacharint kapunk, amelyet szulfuril-kloriddal a kívánt terméké alakíthatunk.

5. előállítás

2-(Klór-metil)-6-[4-(dietil-amino)-2-butin-1-oxi]-4-izopropil-szacharin (VI)

A 3. előállításban leírthoz hasonló eljárást követve, de a 2-benziloxi-etil-alkoholt 4-(dietil-amino)-2-butin-1-



-ollal helyettesítve 6-[4-(dietil-amino)-2-butin-1-oxi]-4-izopropil-2-(fenil-tio-metil)-szacharint kapunk, amelyet szulfuril-kloriddal a kívánt terméké alakíthatunk.

1. példa

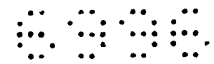
Diizopropil-6-(2-benziloxi-etoxi)-4-izopropil-szacharinil-metil-foszfát (I)

1,03 g (5,67 mmol) diizopropil-foszfát (III) 30 ml metanollal készült oldatához szobahőmérsékleten 0,92 g (2,83 mmol) cézium-karbonátot adunk. Az oldatot 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, a metil-alkoholt azután csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékot nagy vákuumban 3-4 órán át szárítjuk. Ezt követően 25-30 ml dimetil-formamidban szuszpendáljuk, és a szuszpenzióhoz 1,6 g (3,75 mmol) 6-(2-benziloxi-etoxi)-2-(klór-metil)-4-izopropil-szacharint adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 5 napig keverjük, majd jeges vízre öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot három alkalommal vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és szárítjuk. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot 30-60% etil-acetátot tartalmazó hexánnal gyorsan kromatografáljuk. 1,12 g (52%) kívánt terméket kapunk olaj alakjában.

2. példa

Diizopropil-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-izopropil-szacharinil-metil-foszfát (I)

1,04 g diizopropil-6-[2-(benziloxi)-etoxi]-4-izopropil-szacharinil-metil-foszfátot (I) 150 ml etil-acetátban 0,42 g 10%-os szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 275 kPa (40 psi) nyomáson hidrogénezünk. 4 óra eltelte



után további 0,2 g katalizátort adunk az elegyhez és a hidrogénezést 344,5 kPa (50 psi) nyomáson 4 órán át folytatjuk. Az elegyet celiten át szűrjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 60%:70% = etil-acetát:hexán eleggyel eluálva gyorsan kromatografáljuk, és így módon 0,63 g (72%) kívánt terméket különítünk el sűrű olaj formájában.

3. példa

Diizopropil-6-{2-[(dimetil-amino)-metil-karboniloxi]-
-etoxi}-4-izopropil-szacharinil-metil-foszfát (I)

A diizopropil-6-(2-hidroxi-etoxi)-4-izopropil-szacha-
rinil-metil-foszfátot (I) kapcsolószerként diciklohexil-
-karbodiimid jelenlétében N,N-dimetil-amino-glicinnel
kapcsolva a kívánt terméket kaphatjuk.

4. példa

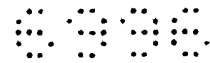
Diizopropil-6-{5-[(dimetil-amino)-metil]-furán-2-il-
-metoxi}-4-izopropil-szacharinil-metil-foszfát (I)

A C) előállításban leírthoz hasonló eljárást követve,
de 2-(klór-metil)-6-{5-[(dimetil-amino)-metil]-furán-2-il-
-metoxi}-4-izopropil-szacharint (VI) és diizopropil-foszfá-
tot (III) reagáltatva a kívánt terméket kaphatjuk.

5. példa

Diizopropil-6-[4-(dietil-amino)-2-butin-1-oxi]-4-
-izopropil-szacharinil-metil-foszfát (I)

A C) előállításban leírthoz hasonló eljárást követve,
de 2-(klór-metil)-6-[4-(dietil-amino)-2-butin-1-oxi]-4-
-izopropil-szacharint és diizopropil-foszfátot (III) reagál-
tatva a kívánt terméket kaphatjuk.



6. példa

Diizopropil-6-[4-(dietyl-amino)-2-butén-1-oxi]-4-izopropil-szacharinil-metil-foszfát (I)

A diizopropil-6-[4-(dietyl-amino)-2-butén-1-oxi]-4-izopropil-szacharinil-metil-foszfátot (I) kinolinnal mérgeztett 5 %-os bárium-szulfát-hordozós palládiumkatalizátor jelenlétében részlegesen hidrogénezve a kívánt terméket kaphatjuk.

7. példa

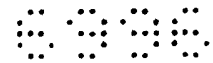
Diizopropil-6-(benzil-oxi-karbonil-metoxi)-4-izopropil-szacharinil-metil-foszfát (I)

1,06 g (2,44 mmol) 6-hidroxi-4-izopropil-szacharinil-metil-foszfát (I) 30 ml acetonnal készült oldatához 0,67 g (4,85 mmol) kálium-karbonátot majd benzil-bróm-acetátot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 15 órán át, majd szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot szilícium-dioxidon 40% etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva gyorsan kromatografáljuk. Ily módon 0,87 g (61%) kívánt terméket különítünk el, amely 93-94°C-on olvad.

8. példa

Diizopropil-6-(hidroxi-karbonil-metoxi)-4-izopropil-szacharinil-metil-foszfát (I)

0,82 g diizopropil-6-(benziloxi-karbonil-metoxi)-4-izopropil-szacharinil-metil-foszfátot (I) 35 ml etil-acetátban szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében 101 kPa nyomáson 3-4 órán át hidrogénezünk. Az elegyet celiten át szűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot nagy vákuumban szárítjuk, így 0,61 g (88%) kívánt



terméket kapunk, amely 118-125°C-on olvad, (114°C-on zsugorodik és 118°C-on opálossá válik).

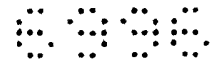
Biológiai vizsgálati eredmények

A HLE-gátló komplex K_i gátlási állandójának mérését valódi reverzibilis gátlási állandóra írták le általában kompetitív gátlókra vonatkozóan [Cha, Biochem. Pharmacol., 24, 2177-2185 (1975)]. A jelen találmány szerinti vegyületek azonban nem képeznek valódi reverzibilis gátló komplexeket, hanem az enzim bizonyos mértékig elfogyasztja ezeket a termékeket. Így, a K_i helyett a K_i^* -ot számítjuk ki, amelyet a k_{off}/k_{on} arány határoz meg, azaz az enzim reaktiválódási arányának és az enzim inaktíválódási arányának hányadosa. A k_{off} és k_{on} értékeket mérjük és ezekből a K_i^* -ot számítjuk.

Az enzimaktivitás inaktíválódási arányát k_{on} -t a vizsgált vegyületre vonatkozóan úgy határozzuk meg, hogy a megfelelő enzim alikvot részének enzimaktivitását a vizsgálandó vegyület hozzáadása után az idő függvényében mérjük. Az enzimaktivitás logaritmusát az idő függvényében ábrázolva kapjuk a megfigyelt inaktíválódási arányt, a k_{obs} -t, amelyre a következő összefüggés írható fel: $k_{obs} = \ln 2 / t_{1/2}$, ahol $t_{1/2}$ az az idő, amely az enzimaktivitás felére való csökkenéséhez szükséges. Az inaktíválási arány így

$$k_{obs} \\ k_{on} = \frac{\quad}{[I]}, \text{ ahol } [I] \text{ a gátló vegyület koncentrációja.}$$

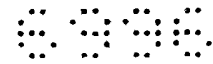
A reaktiválási állandót, a k_{off} értéket is hasonlóan határozzuk meg, és a gátlási állandót, a K_i^* -t azután a $K_i^* = k_{off}/k_{on}$ összefüggés alapján számítjuk.



A következő K_i^* értékeket kaptuk:

A vegyület előállítási

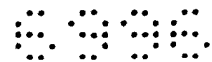
példájának száma	K_i^*
1	0,068 nmol/l
2	0,040 nmol/l
7	0,19 nmol/l
8	0,14 nmol/l



Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

- A) R_1 hidrogénatom, halogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport, kevés szénatomos perfluor-alkil-csoport, kevés szénatomos perklór-alkil-csoport, kevés szénatomos alkenilcsoport, kevés szénatomos alkinilcsoport, cianocsoport, aminocsoport, kevés szénatomos alkil-amino-csoport, di(kevés szénatomos alkil)-amino-csoport, karboxamidocsoport, kevés szénatomos alkoxi-csoport, benziloxi-csoport, hidroxilcsoport, kevés szénatomos alkoxi-karbonil-csoport vagy fenilcsoport;
- R_2 a szabad 5-, 6- vagy 7-helyzet bármelyikében kapcsolódhat és benziloxi-(kevés szénatomos alkoxi)-csoport, $-O-(CH_2)_j-OC(O)(CH_2)_k-N=B$,
 $-O-(CH_2)_j-[5-(CH_2)_k-N=B-2-furanil]$,
 $-O-(CH_2)_j-C\equiv C-(CH_2)_k-N=B'$,
 $-O-(CH_2)_j-CH=CH-(CH_2)_k-N=B'$ általános képletű csoport, amelyekben $-N=B$ minden esetben aminocsoport, kevés szénatomos
- alkil-amino-, di(kevés szénatomos alkil)-amino-,
1-azetidínil-, 1-pirrolidínil-, 1-piperidínil-,
4-morfolínil-, 1-piperazínil-, 4-(kevés szénatomos alkil)-1-piperazínil-, 4-benzil-1-piperazi-



zinil-, 1-imidazolil- vagy [karboxi-(kevés szénatomos alkil)-amino]-csoport,
-N=B' amino-, kevés szénatomos alkil-amino-, di(kevés szénatomos alkil)-amino-, dibenzil-amino-, 1-azetidil-, 1-pirrolidinil-, 1-piperidinil-, 4-morfolinil-, 1-piperazinil-, 4-(kevés szénatomos alkil)-1-piperazinil-, 4-benzil-1-piperazinil-, 1-imidazolil- vagy -NR'(2-10 szénatomos alkilén)-N-(alkil)₂ általános képletű csoport, amelyben R' hidrogénatom vagy kevés szénatomos alkilcsoport, és

j és k egymástól függetlenül 1 és 4 közötti egész szám;
R₃ hidrogénatom vagy a szabad 5-, 6- és 7- szabad helyzetek bármelyikében kapcsolódhat, és jelentése halogénatom, ciano-, nitro-, -N=B, 1-(kevés szénatomos alkil)-2-pirrolil-, (kevés szénatomos alkil)-szulfonil-amino-, polifluor-(kevés szénatomos alkil)-szulfonil-amino-, poliklór-(kevés szénatomos alkil)-szulfonil-amino-, amino-szulfonil-, kevés szénatomos alkil-, kevés szénatomos polifluor-alkil-, kevés szénatomos poliklór-alkil-, cikloalkil-, kevés szénatomos alkoxi-, hidroxil-, karboxil-, karboxamido-, kevés szénatomos hidroxil-alkil-, formil-, amino-metil-, kevés szénatomos polifluor-alkil-szulfonil-, kevés szénatomos poliklór-alkil-szulfonil-, kevés szénatomos alkil-szulfonil-amino-szulfonil-, (kevés szénatomos alkoxi)-poli-(kevés szénatomos alkilén)-oxi-, cikloalkil-oxi-, kevés



szénatomos hidroxi-alkoxi-, benziloxi-(kevés szénatomos alkoxi)-, polihidroxi-alkoxi-csoport vagy ezek acetálja vagy ketálja, polialkoxi-alkoxi-, (kevés szénatomos alkoxi)₂-P(O)O-, -SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -O-(1-10 szénatomos alkilén)-COOR, -O-(1-10 szénatomos alkilén)-COOH, -O-(2-10 szénatomos alkilén)-N=B, -O-(CH₂)_jOC(O)(CH₂)_k-N=B, -O-(CH₂)_j-[5-(CH₂)_k-N=B-2-furanil], -O-(CH₂)_j-C≡C-(CH₂)_k-N=B' vagy -O-(CH₂)_j-CH=CH-(CH₂)_k-N=B' általános képletű csoport, a képletekben

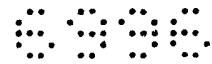
R kevés szénatomos alkil-, fenil-, benzil- vagy naftilcsoport, vagy egy vagy két kevés szénatomos alkil- vagy kevés szénatomos alkoxicsoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenil- vagy naftilcsoport,

-N=B, -N=B' valamint j és k jelentése a fentebb R₂-re megadott,

m és n egymástól függetlenül 0 vagy 1;

amikor m és n egyaránt 1, A és B egymástól függetlenül hidrogénatom, kevés szénatomos alkil-, fenil-, (kevés szénatomos alkoxi)-fenil- vagy benzilcsoport, vagy együtt (a), (b), (c) vagy (d) általános képletű vagy (e) képletű csoportot alkotnak, ezekben a képletekben R₇ és R₈ egymástól függetlenül hidrogén- vagy klóratom, R₉ és R₁₀ mindegyike hidrogénatom vagy együtt izopropilidéncsoport, p értéke 0 vagy 1 és r értéke 2, 3 vagy 4;

amikor m értéke 1 és n értéke 0, A és B egymástól



függetlenül kevés szénatomos alkil-, fenil-, benzil- vagy 2-piridinil-csoport; és

amikor m és n értéke egyaránt 0, A és B egymástól függetlenül kevés szénatomos alkil-, fenil- vagy (kevés szénatomos alkoxi)-fenil-csoport; vagy

B) R_1 hidrogénatom, izopropil-, szek-butyl-, metoxi- vagy etoxicssoport;

R_2 2-hidroxi-etoxi-, 2-(benziloxi-karbonil-metoxi)- vagy 2-(hidroxi-karbonil-metoxi)-csoport vagy a dimetilketálja;

R_3 hidrogénatom;

m és n értéke egymástól függetlenül 0 vagy 1;

amikor m és n értéke egyaránt 1, A és B egymástól függetlenül hidrogénatom, metil-, etil-, izopropil-, butyl-, fenil- vagy benzilcsoport; és

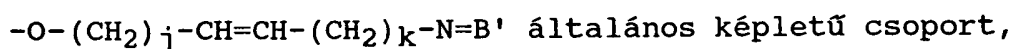
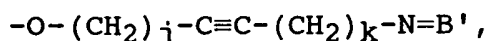
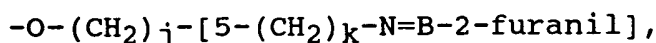
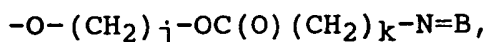
amikor m és n értéke egyaránt 0, A és B egymástól függetlenül butyl-, fenil- vagy 4-metoxi-fenil-csoport, vagy a bázikus vegyületek savaddíciós sói vagy a savas vegyületek bázisaddíciós sói.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, azzal jellemezve, hogy

R_1 hidrogénatom, halogénatom, kevés szénatomos alkilcsoport, kevés szénatomos perfluor-alkil-csoport, kevés szénatomos perklór-alkil-csoport, kevés szénatomos alkenilcsoport, kevés szénatomos alkinilcsoport, cianocsoport, aminocsoport, kevés szénatomos alkil-amino-csoport, di(kevés szénatomos alkil)-amino-csoport, karboxamido-csoport, kevés szénatomos alkoxi-



-csoport, benziloxi-csoport, hidroxilcsoport, kevés szénatomos alkoxi-karbonil-csoport vagy fenilcsoport;
 R_2 a szabad 5-, 6- vagy 7-helyzet bármelyikében kapcsolódhat és benziloxi-(kevés szénatomos alkoxi)-csoport,



amelyekben $-N=B$ minden esetben aminocsoport, kevés

szénatomos alkil-amino-, di(kevés szénatomos alkil)-

-amino-, 1-azetidínil-, 1-pirrolidínil-, 1-

-piperidínil-, 4-morfolínil-, 1-piperazínil-, 4-

-(kevés szénatomos alkil)-1-piperazínil-, 4-

-benzil-1-piperazínil-, 1-imidazolil- vagy

[karboxi-(kevés szénatomos alkil)-amino]-csoport,

$-N=B'$ amino-, kevés szénatomos alkil-amino-, di(kevés

szénatomos alkil)-amino-, dibenzil-amino-, 1-aze-

tidínil-, 1-pirrolidínil-, 1-piperidínil-, 4-

-morfolínil-, 1-piperazínil-, 4-(kevés szénato-

mos alkil)-1-piperazínil-, 4-benzil-1-piperazi-

nil-, 1-imidazolil- vagy $-NR'(2-10 \text{ szénatomos}$

-alkilén)- $N(\text{alkil})_2$ általános képletű csoport,

amelyben R' hidrogénatom vagy kevés szénatomos

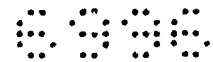
alkilcsoport, és

j és k egymástól függetlenül 1 és 4 közötti egész szám;

R_3 hidrogénatom vagy a szabad 5-, 6- és 7- helyzetek



bármelyikében kapcsolódhat, és jelentése
halogénatom, ciano-, nitro-, -N=B, 1-(kevés szénatomos alkil)-2-pirrolil-, kevés szénatomos alkil-szulfonil-amino-, polifluor-(kevés szénatomos alkil)-szulfonil-amino-, poliklór-(kevés szénatomos alkil)-szulfonil-amino-, amino-szulfonil-, kevés szénatomos alkil-, kevés szénatomos polifluor-alkil-, kevés szénatomos poliklór-alkil-, cikloalkil-, kevés szénatomos alkoxi-, hidroxil-, karboxi-, karboxamido-, kevés szénatomos hidroxil-alkil-, formil-, amino-metil-, kevés szénatomos polifluor-alkil-szulfonil-, kevés szénatomos poliklór-alkil-szulfonil-, kevés szénatomos alkil-szulfonil-amino-szulfonil-, (kevés szénatomos -alkoxi)-poli(kevés szénatomos alkilén)-oxi-, cikloalkil-oxi-, kevés szénatomos hidroxil-alkoxi-, benziloxi-(kevés szénatomos alkoxi)-, polihidroxil-alkoxi-csoport vagy ezek acetálja vagy ketálja, polialkoxil-alkoxi-, (kevés szénatomos alkoxi)₂-P(O)O-, -SR, -SOR, -SO₂R, -OCOR, -O-(1-10 szénatomos)-alkilén-COOR, -O-(1-10 szénatomos alkilén)-COOH, -O-(2-10 szénatomos alkilén)-N=B, -O-(CH₂)_jOC(O)(CH₂)_k-N=B, -O-(CH₂)_j-[5-(CH₂)_k-N=B-2-furanil], -O-(CH₂)_j-C≡C-(CH₂)_k-N=B', -O-(CH₂)_j-CH=CH-(CH₂)_k-N=B', általános képletű csoport, a képletekben
R kevés szénatomos alkil-, fenil-, benzil- vagy nafilcsoport, vagy egy vagy két kevés szénatomos alkil- vagy kevés szénatomos alkoxicssoporttal vagy



halogénatommal helyettesített fenil- vagy naftil- csoport,

$-N=B$, $-N=B'$ valamint j és k jelentése a fentebb R_2 -re megadott,

m és n egymástól függetlenül 0 vagy 1;

amikor m és n egyaránt 1, A és B egymástól függetlenül hidrogénatom, kevés szénatomos alkil-, fenil-, (kevés szénatomos alkoxi)-fenil- vagy benzilcsoport, vagy együtt (a), (b), (c) vagy (d) általános képletű vagy (e) képletű csoportot alkotnak, ezekben a képletekben R_7 és R_8 egymástól függetlenül hidrogén- vagy klóratom, R_9 és R_{10} mindegyike hidrogénatom vagy együtt izopropilidéncsoport, p értéke 0 vagy 1 és r értéke 2, 3 vagy 4;

amikor m értéke 1 és n értéke 0, A és B egymástól függetlenül kevés szénatomos alkil-, fenil-, benzil- vagy 2-piridinil-csoport; és

amikor m és n értéke egyaránt 0, A és B egymástól függetlenül kevés szénatomos alkil-, fenil- vagy (kevés szénatomos alkoxi)-fenil-csoport; vagy a bázikus vegyületek savaddíciós sói vagy a savas vegyületek bázisaddíciós sói.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy R_1 kevés szénatomos alkilcsoport, R_2 benziloxi-

-(kevés szénatomos alkoxi)-csoport, $-O-(CH_2)_j-OC(O)-$

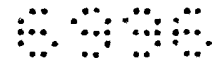
$-(CH_2)_k-N=B$, $-O-(CH_2)_j-[5-(CH_2)_k-N=B-2-$

-furanil], $-O-(CH_2)_j-C\equiv C-(CH_2)_k-N=B'$, $-O-(CH_2)_j-CH=CH-$

$-(CH_2)_k-N=B'$ általános képletű csoport, és

R_3 hidrogénatom.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemez-



ve, hogy j és k értéke egyaránt 1.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy $N=B$ és $N=B'$ mindegyike di(kevés szénatomos -alkil)-amino-csoport, m és n értéke egyaránt 1 és A és B mindegyike kevés szénatomos alkilcsoport.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy R_2 2-benziloxi-etoxi-csoport.

7. Diizopropil-6-(2-benziloxi-etoxi)-4-izopropil-szacharinil-metil-foszfát.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, azzal jellemezve, hogy

R_1 hidrogénatom, izopropil-, szek-butyl-, metoxi- vagy etoxicssoport;

R_2 2-hidroxi-etoxi-, 2-(benziloxi-karbonil-metoxi)- vagy 2-(hidroxi-karbonil-metoxi)-csoport vagy ezek dimetil-ketálja;

R_3 hidrogénatom;

m és n egymástól függetlenül 0 vagy 1;

amikor m és n értéke 1, A és B egymástól függetlenül hidrogénatom, metil-, etil-, izopropil-, butyl-, fenil- vagy benzilcsoport; és

amikor m és n értéke 0, A és B egymástól függetlenül butyl-, fenil- vagy 4-metoxi-fenil-csoport;

vagy a bázikus vegyületek savaddíciós sói vagy a savas vegyületek bázisaddíciós sói.

9. A 8. igénypont szerinti vegyületek, azal jellemezve, hogy R_3 minden esetben hidrogénatom és R_1 , R_2 , m , n , A és B jelentése az alábbi:



R ₁	R ₂	m = n =	A = B =
CH(CH ₃) ₂	6-OCH ₂ CH ₂ OH	1	CH(CH ₃) ₂
CH(CH ₃) ₂	6-OCH ₂ COOBz	1	CH(CH ₃) ₂
CH(CH ₃) ₂	6-OCH ₂ COOH	1	CH(CH ₃) ₂

10. Gyógyászati készítmény, amely az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyületet gyógyászati hordozóval együtt tartalmazza.

11. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására, a képletben R₁, R₂, R₃, m, n, A és B jelentése az 1-9. igénypontok bármelyikében meghatározott, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű 4-R₁-R₂-R₃-2-(halogén-metil)-szacharint, a képletben X halogénatom, egy (III) általános képletű foszforsav-diészterrel, foszfonsav-monoészterrel vagy foszfinsavval savmegkötőszer jelenlétében reagáltatunk, a képletben A, B, m és n jelentése a fenti, és kívánt esetben egy fenti módon kapott olyan vegyületet, amelyben m és n értéke 1 és A és B benzilcsoport, hidrogenolízisnek vetünk alá olyan megfelelő vegyület előállítása céljából, amelyben A és B hidrogénatom.

12. Eljárás a 2. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R₃ kevés szénatomos alkoxi-, (kevés szénatomos alkoxi)-poli(kevés szénatomos alkilén)-oxi-, cikloalkil-oxi-, polihidroxi-



-alkoxi-csoport acetálja vagy ketálja, polialkoxi-alkoxi-, (kevés szénatomos alkoxi)₂-P(O)O- vagy -O-(2-10 szénatomos alkilén)-N=B általános képletű csoport, és amelyekben R₂ és/vagy R₃ -O-(1-10 szénatomos alkilén)-COOR, benziloxi-(kevés szénatomos alkoxi)-, -O-(CH₂)_jOC(O)--(CH₂)_k-N=B, -O-(CH₂)_j-[5-(CH₂)_k-N=B-2-furanil] vagy -O-(CH₂)_j-C≡C-(CH₂)_k-N=B' általános képletű csoport, azzal jellemezve, hogy egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R₂ és/vagy R₃ hidroxilcsoport vagy egy ekvivalensét az R₂ és/vagy R₃ csoportot tartalmazó megfelelő alkohol feleslegével di(kevés szénatomos-alkil)-azodikarboxilát és trifenil-foszfin jelenlétében reagáltatjuk.

13. Eljárás a 2. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R₂ és/vagy R₃ -O-(CH₂)_j-CH=CH-(CH₂)_k-N=B' általános képletű csoport, azzal jellemezve, hogy egy megfelelő olyan vegyületet, amelyben R₂ és/vagy R₃ -O-(CH₂)_j-CH≡CH-(CH₂)_k-N=B' általános képletű csoport, mérgezett palládiumkatalizátor jelenlétében részlegesen hidrogénezünk.

14. Eljárás olyan 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R₂ és/vagy R₃ hidroxil-(kevés szénatomos alkoxi)- vagy -O-(1-10 szénatomos alkilén)-COOH csoport, azzal jellemezve, hogy egy megfelelő olyan vegyületet, amelyben R₂ és/vagy R₃ benziloxi-(kevés szénatomos alkoxi)-csoport vagy a sav benzil-észtere, szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében végzett hidrogénezéssel debenzilezünk.

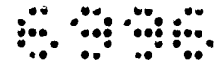


15. Eljárás a 2.igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_3 polihidroxi-alkoxi-csoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelő olyan vegyületet, amelyekben R_3 a polihidroxi-alkoxi-csoport acetálja vagy ketálja, sav jelenlétében hidrolizáljuk.

16. Eljárás a 2. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_2 és/vagy R_3 $-O-(CH_2)_jOC(O)(CH_2)_k-N=B$ általános képletű csoport, azzal jellemezve, hogy egy megfelelő olyan vegyületet, amelyben R_2 és/vagy R_3 hidroxil-(kevés szénatomos alkoxi)-csoport, egy $HOC(O)(CH_2)_k-N=B$ általános képletű aminosavval kapcsolóreaktívgens jelenlétében reagáltatunk.

17. Eljárás a 2. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_2 és/vagy R_3 benziloxi-(kevés szénatomos alkoxi)-csoport, $-O-(CH_2)_j-[5-(CH_2)_k-N=B-2-furanil]$ vagy $-O-(CH_2)_j-C\equiv C-(CH_2)_k-N=B$, általános képletű csoport, azzal jellemezve, hogy egy olyan $R_1-R_2-R_3-2-(fenil-tio-metil)-szacharint$, amelyben R_2 és/vagy R_3 hidroxilcsoport, egy R_2 és/vagy R_3 csoportot tartalmazó megfelelő alkohol feleslegével reagáltatunk, és a fenti jelentésű R_2 és/vagy R_3 csoportot tartalmazó $2-(fenil-tio-metil)-$ vegyületet szulfuril-halogeniddel és a keletkezett $2-$ -halogén-metil-vegyületet foszforsav-diészterrel, foszforsav-monoészterrel vagy foszfinsavval savmegkötőszer jelenlétében reagáltatjuk.

18. Eljárás az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános



képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_2 és/vagy R_3 -O-(1-10 szénatomos alkilén)-COOR általános képletű csoport, azzal jellemezve, hogy egy olyan megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben R_2 és/vagy R_3 hidroxilcsoport vagy ennek egy ekvivalensét bázis jelenlétében X-(1-10 szénatomos alkilén)-COOR általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, a képletben X halogénatom.

19. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet gyógyászati hordozóval keverjük.

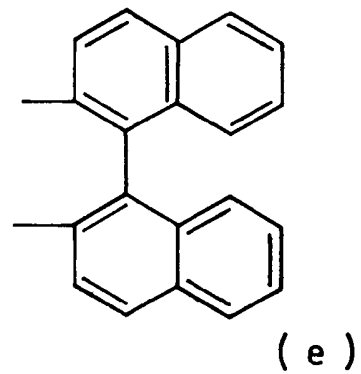
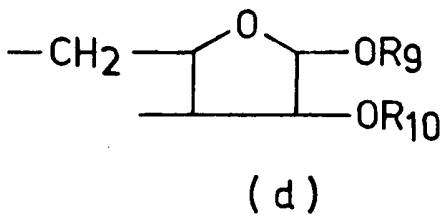
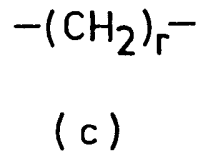
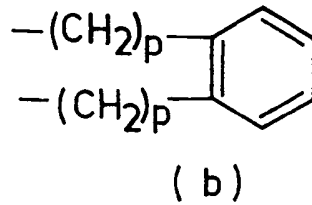
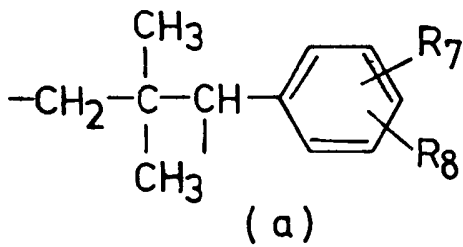
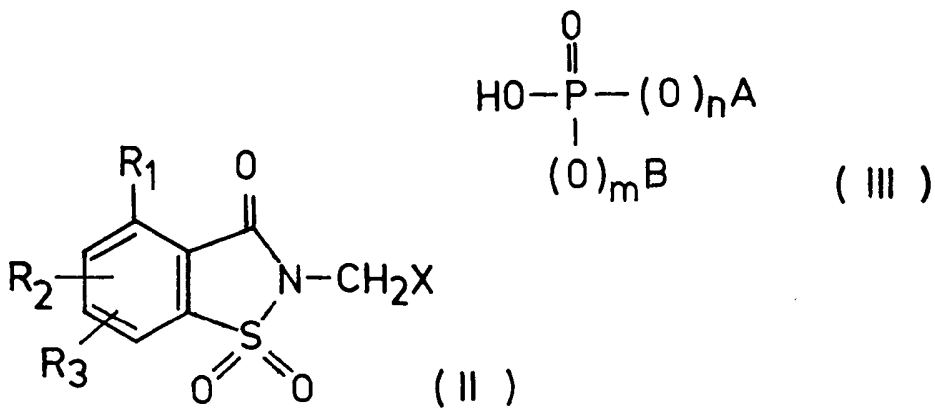
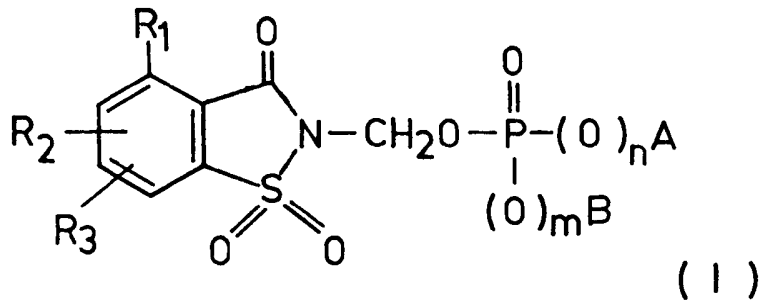
A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
29.



P93 03318

70747 5/1

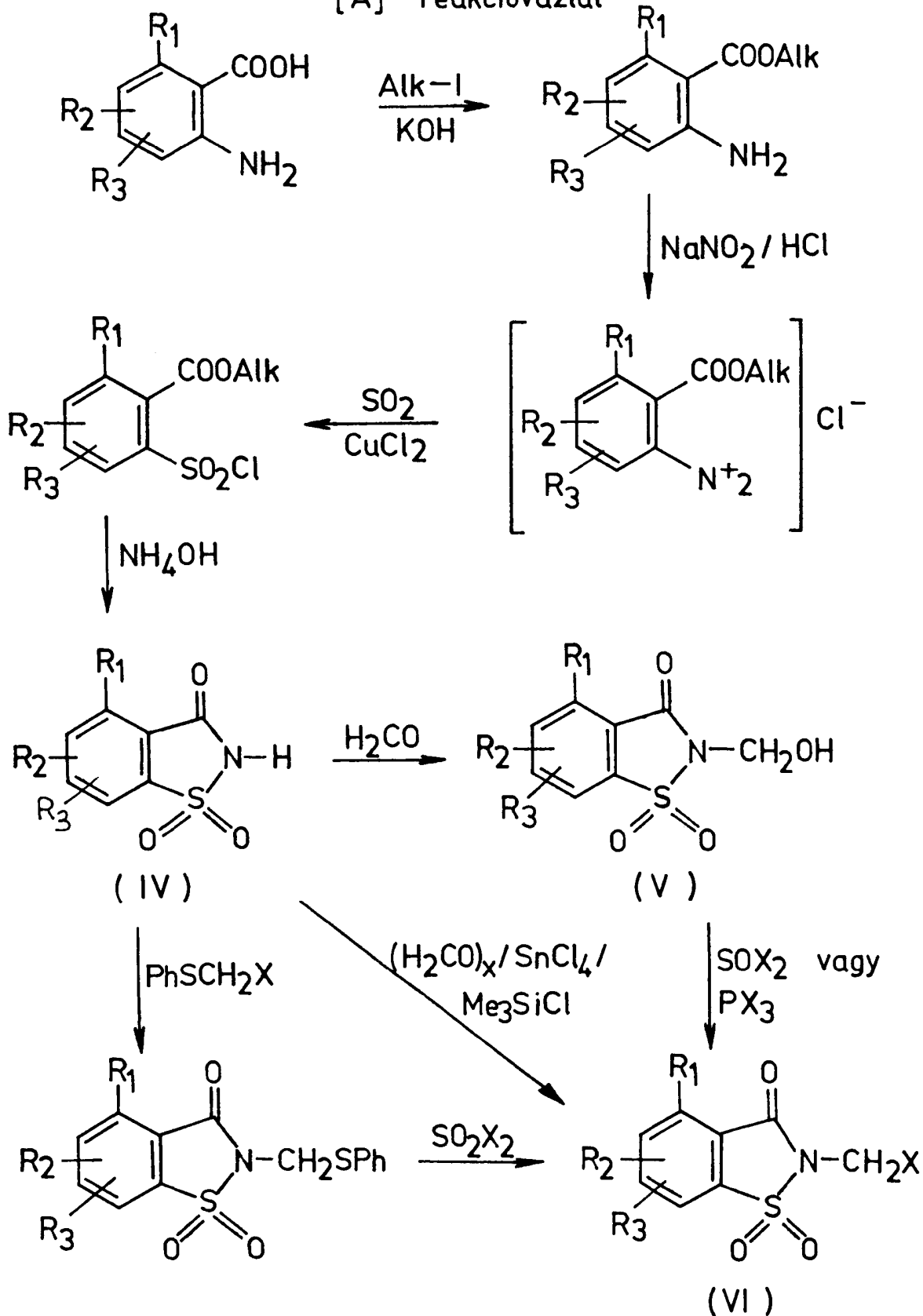


1802 *[Handwritten signature]*



P93 03318

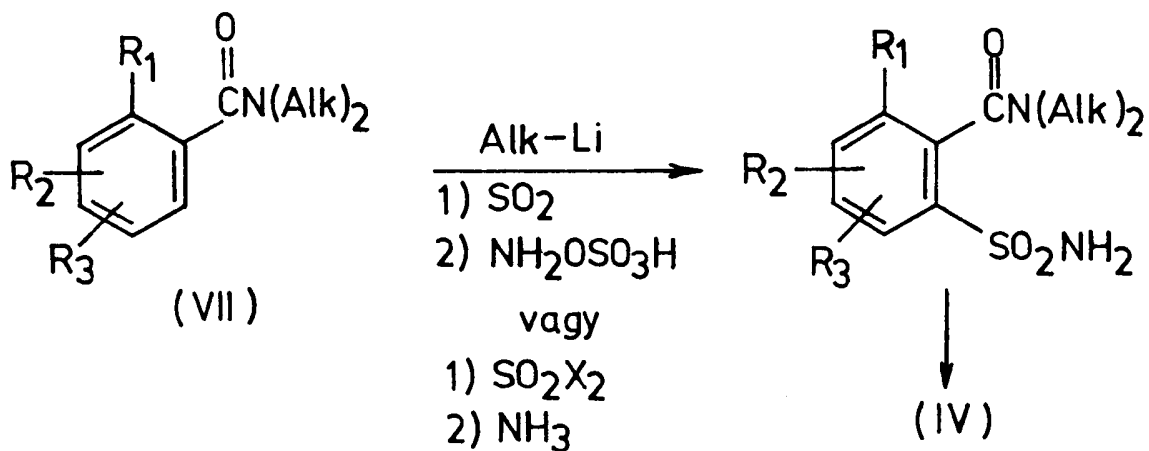
[A] reakcióvázlat



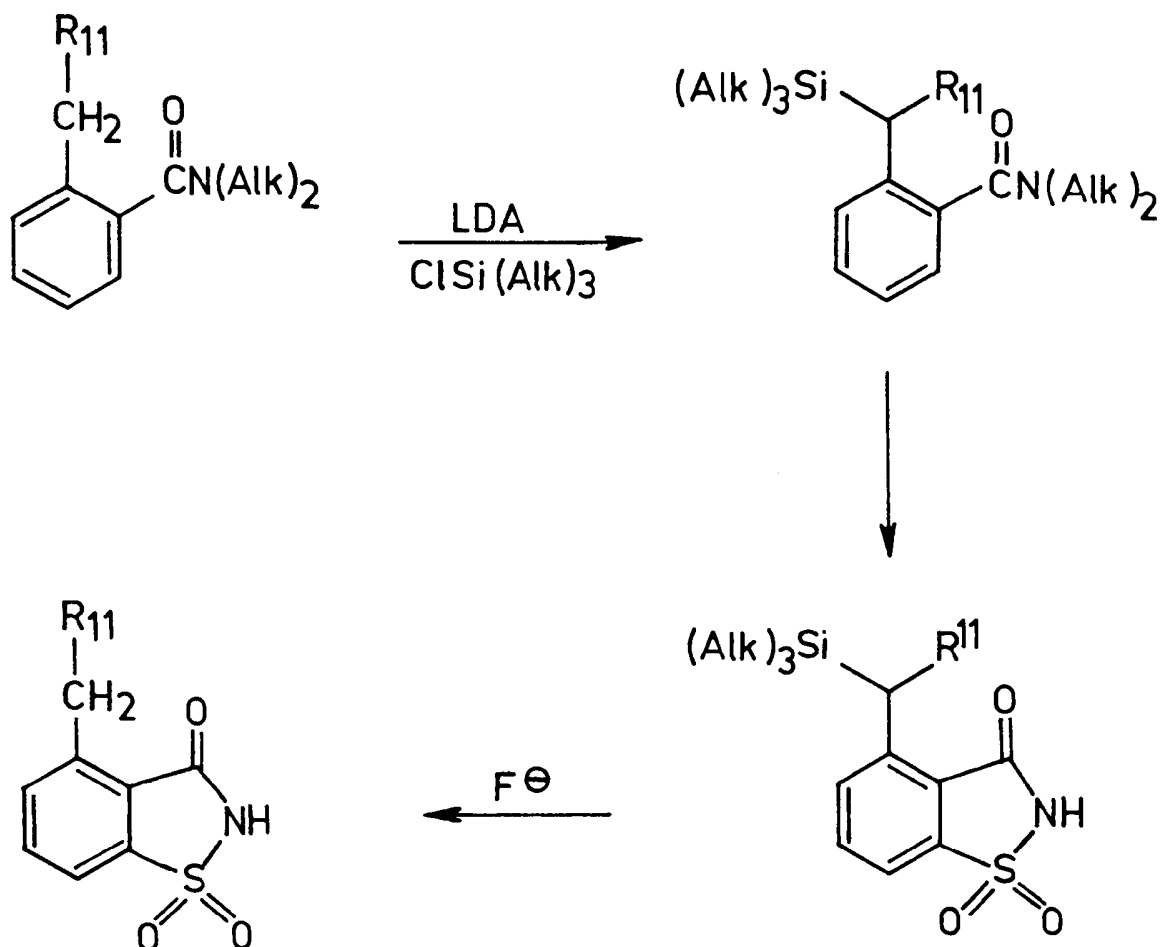
Handwritten signatures and initials.



[B] reakcióvázlat

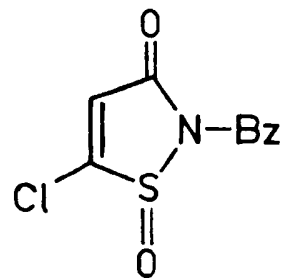
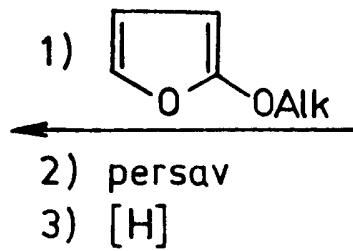
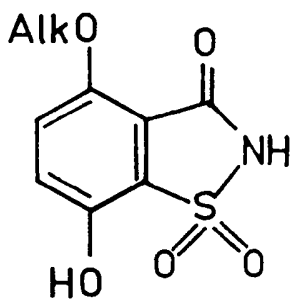
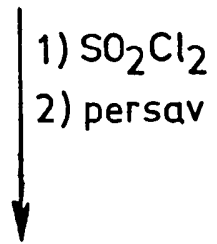
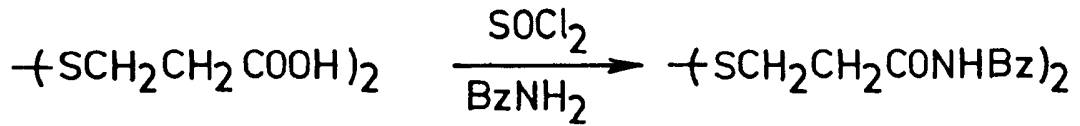


[C] reakcióvázlat





[D] reakcióvázlat



[E] reakcióvázlat

