

5

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

for (1) all other reptiles)

Az (I) általános képletű vegyületnél

15 ^A jelentése ~~az, hogy az X és Y jelentése a~~
~~leírás szerinti;~~

R₁ jelentése hidrogénatom vagy aril-, heteroaril-, cikloalkil-, adott esetben szubsztituált alkil- vagy COR₈ csoport, ahol R₈ jelentése a leírásban megadott;

R₂, R₃, R₄ és R₅ azonos vagy különböző és jelentésük hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, alkoxi-, hidroxil-, polihalogén-alkil-, nitro-, adott esetben szubsztituált aminocsoport, továbbá

25 $-N \begin{pmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{pmatrix}_m$ képletű csoport, ahol $1 \leq m \leq 4$;

vagy R_2 R_3 -mal vagy R_3 R_4 -gyel vagy R_4 R_5 -tel a hordozó szén-atomokkal együtt adott esetben szubsztituált, 5-12-tagú, mono- vagy biciklusos, aromás vagy nem aromás csoportot képez, amely adott esetben 1 vagy 2 heteroatomként oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot tartalmaz;

R₁₀ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

Ar jelentése aril-, heteroaril- vagy aril-alkil-csoport.

Kiterjed a találmány a vegyületek optikailag aktív izomerjeire, gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóira, hidrátjaira és szolvátjaira.

~~A találmány gyógyszerekre vonatkozik.~~

5

Jelölés: (I), (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g)
Kézi ALU

10

15

20

Új triciklusos dihidrokinolin-vegyületek, eljárás a vegyületek előállítására és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5

A jelen találmány tárgya új triciklusos dihidrokinolin vegyületek, eljárás a vegyületek előállítására, a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és alkalmazásuk rákellenes szerként.

- 10 A rákellenes terápiás követelmények állandóan új rákellenes szerek kifejlesztését igénylik olyan céllal, hogy egyidejűleg hatékonyabb és jobban tolerálható gyógyszereket kapjunk.

Amellett, hogy a találmány szerinti vegyületek újak, igen értékes tumorelles tulajdonságokkal rendelkeznek.

- 15 Igen hasonló szerkezetű vegyületeket írtak le az irodalomban, különösen a furo[4,3-b]kinolin-1-on vegyületeket, mint csonttritkulás elleni szereket (EP 0 634 169 sz. szabadalmi leírás).

- 20 Közelebbről a jelen találmány (I) általános képletű vegyületekre és optikailag aktív izomerjeire, valamint gyógyászatilag elfogadható savval vagy bázissal képezett addíciós sóira, hidrátjaira és szolvátjaira vonatkozik - ahol

//: jelentése vegyértékvonal vagy kettős kötés;

- 25 ^A jelentése (a), (b), (c), (d), (e), (f) vagy (g) általános képletű gyűrűrendszer;

R_{6a} , R_{6b} , R_{6c} jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport;

- 30 R_{6d} jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, ha R_{10} hidrogénatom, és hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil-

- csoport, ha R_{10} egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- X jelentése oxigén- vagy kénatom vagy NR_{6c} képletű csoport, ahol R_{6c} jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- 5 Y jelentése oxigén- vagy kénatom;
- R_1 jelentése hidrogénatom vagy arilcsoport, heteroarilcsoport,
- 10 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet aril-, heteroaril-, hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal vagy $NR_{7a}R_{7b}$ általános képletű csoporttal, ahol R_{7a} és R_{7b}
- 15 azonos vagy különböző, és jelentésük egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxil- vagy aminocsoporttal szubsztituált, amely utóbbi adott esetben egy vagy két egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, vagy R_{7a} és R_{7b} a
- 20 hordozó nitrogénatommal együtt nitrogén-tartalmú heterociklust képez, vagy COR_8 , ahol
- R_8 jelentése arilcsoport,
- 25 egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben $NR_{7a}R_{7b}$ képletű csoporttal szubsztituált, ahol R_{7a} és R_{7b} azonos vagy különböző, és jelentésük egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxil- vagy aminocsoporttal szubsztituált, ahol az amino-csoport
- 30 adott esetben egy vagy két egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, vagy R_{7a} és

- 5 R_{7b} a hordozó nitrogénatommal együtt nitrogén-tartalmú heterociklust képez; vagy
- 10 aminocsoport, amely adott esetben egy vagy több aril-, heteroaril- vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, amely alkilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet $NR_{7a}R_{7b}$ képletű csoporttal, ahol R_{7a} és R_{7b} azonos vagy különböző, és jelentésük egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxil- vagy amino-
- 15 csoporttal szubsztituált, ahol az aminocsoport egy vagy két egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve, vagy R_{7a} és R_{7b} a hordozó nitrogénatommal együtt nitrogén-tartalmú heterociklust képez;
- 20 vagy OR_9 , ahol R_9 jelentése hidrogénatom vagy arilcsoport vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben $NR_{7a}R_{7b}$ képletű csoporttal szubsztituált, ahol R_{7a} és R_{7b} azonos vagy különböző, és jelentésük egyenes vagy elágazó láncú
- 25 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxil- vagy aminocsoporttal szubsztituált, amely aminocsoport adott esetben egy vagy két egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, vagy R_{7a} és R_{7b} a hordozó nitrogénatommal együtt nitrogén-tartalmú heterociklust képez;
- R_2 , R_3 , R_4 és R_5 lehet azonos vagy különböző, és jelentésük egyenként:
- hidrogénatom,
 - halogénatom,
 - 30 - egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport,
 - egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkoxics csoport,
 - hidroxilcsoport,

- egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos polihalogén-alkil-csoport,
 - nitrocsoport,
 - aminocsoport, amely adott esetben egy vagy két egyenes
- 5 vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, vagy

- $-N\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}\bigg)_m$ képletű csoport, ahol m értéke $1 \leq m \leq 4$,

- 10 vagy R_2 R_3 -mal vagy R_3 R_4 -gyel vagy R_4 R_5 -tel együtt a hordozó szénatomokkal 5-12-tagú mono- vagy biciklusos, aromás vagy nem aromás csoportot képez, amely adott esetben 1 vagy 2 heteroatomot, mégpedig oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot tartalmaz, és adott esetben egy vagy több azonos vagy különböző atommal vagy csoporttal szubsztituált, még-
- 15 pedig halogénatommal, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkoxi-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos polihalogén-alkil- vagy aminocsoporttal, amely aminocsoport adott esetben egy vagy több egyenes vagy el-
- 20 ágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, továbbá nitro-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos acil- vagy 1-2 szénatomos alkilén-dioxi-csoporttal helyettesített;

- R_{10} jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- 25

Ar jelentése aril-, heteroaril- vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol az alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú.

- A gyógyászatilag elfogadható savak közül például a következőket említhetjük: sósav, hidrogén-bromid, kénsav, foszforsav, ecetsav, trifluor-ecetsav, tejsav, piruvinsav, malonsav, borostyánkősav, glutársav, fumársav, borkősav, maleinsav, citromsav,
- 30

aszkorbinsav, oxálsav, metánszulfonsav, benzolszulfonsav, kámforsav stb.

A gyógyászatilag elfogadható bázisok közül megnevezhetjük például a nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot, trietil-amint, terc-
5 butil-amint.

Egy arilcsoport lehet fenil-, bifenilil-, naftil- vagy tetrahidronaftilcsoport, melyek mindegyike adott esetben egy vagy több azonos vagy különböző atommal vagy csoporttal lehet szubsztituálva, pl. halogénatommal, egyenes vagy elágazó láncú
10 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkoxi-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos polihalogén-alkil-, aminocsoporttal, mely utóbbi adott esetben egy vagy több egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, továbbá nitro-, egyenes vagy elága-
15 zó láncú 1-6 szénatomos acil- vagy 1-2 szénatomos alkilén-dioxi-csoporttal.

A heteroarilcsoport általában 5-12-tagú, mono- vagy biciklusos aromás csoport, amely egy, kettő vagy három heteroatomot, mégpedig oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatomot
20 tartalmaz, ahol a heteroarilcsoport adott esetben egy vagy több azonos vagy különböző atommal vagy csoporttal, pl. halogén-atommal, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, egyenes vagy elágazó 1-6 szénatomos alkoxicssoporttal, egyenes vagy elágazó láncú 1-6
25 szénatomos polihalogén-alkil- vagy aminocsoporttal lehet szubsztituálva, ahol az aminocsoport adott esetben egy vagy több egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált. A heteroarilcsoportok közül például megemlíthető a tienil-, piridil-, furil-, pirrolil-, imidazolil-, oxazolil-, izoxazolil-,
30 tiazolil-, izotiazolil-, kinolil-, izokinolil- vagy pirimidinilcsoport.

A nitrogén-tartalmú heterociklus 5-7-tagú, monociklusos, telített csoport lehet, amely 1, 2 vagy 3 heteroatomos, a

heteroatomok közül az egyik nitrogénatom, és a további heteroatom vagy -atomok adott esetben lehetnek oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatom. Előnyös nitrogén-tartalmú heterociklus a pirrolidinil-, piperidil-, morfolinil- vagy piperazinilcsoport.

5 Az 5-12-tagú mono- vagy biciklusos, aromás vagy nem aromás csoportok, amelyek adott esetben egy vagy két heteroatomot, mégpedig oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot tartalmaznak, pl. a következők lehetnek: fenilén-, naftilén-, ciklopenteniléncsoport vagy (G₁) - (G₅) képletű csoport.

10 Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol ----- kettős kötést jelent.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R₁₀ hidrogénatom, vagy azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R₁₀ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport.

15 Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol

 jelentése (g), (h), (f) vagy (i) képletű csoport, ahol R_{6a}, R_{6b}, R_{6c} és R_{6d} jelentése az (I) általános képletnél megadott.

20 Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R₂, R₃, R₄ és R₅ lehet azonos vagy különböző, és jelentésük hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil- vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkoxics csoport, vagy ahol R₂ és R₃ vagy R₃ és R₄ a hordozó szénatomokkal együtt 5-12-tagú mono- vagy biciklusos, aromás vagy nem aromás csoportot képez, amely adott esetben 1 vagy 2 heteroatomként oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot tartalmaz.

25 A vegyületek közül különösen előnyösek azok, ahol R₃ és R₄ a hordozó szénatomokkal együtt (G₃) vagy (G₄) képletű csoportot képez, és azok, ahol R₂ és R₃ a hordozó szénatomokkal együtt
30 feniléncsoportot képez.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol Ar jelentése arilcsoport. Ezek közül is különösen előnyösek azok, ahol Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport.

5 További előnyös (I) általános képletű vegyületek, ahol Ar jelentése heteroarilcsoport.

Előnyösek azok is, ahol R₁ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy aril-alkilcsoport, amelyben az alkil egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos lehet.

10 Az előnyös találmány szerinti vegyületekből konkrétan a következőket említhetjük:

- 6,7-metilén-dioxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-2,3,4,9-tetrahidropirrolo[3,4-b]kinolin-1(1H)-on, optikailag aktív izomerjei, gyógyászatilag elfogadható savval képezett addíciós sói, 15 hidrátjai és szolvátjai;

- 3,3-dimetil-6,7-metilén-dioxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4,9-dihidrofuro[3,4-b]kinolin-1(3H)-on, optikailag aktív izomerjei, gyógyászatilag elfogadható savval képezett addíciós sói, hidrátjai és szolvátjai;

20 - 3,3-dimetil-1,1-dioxo-6,7-metilén-dioxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4,9-dihidro-3H-[1,2]oxatiolo[4,3-b]kinolin, optikailag aktív izomerjei, gyógyászatilag elfogadható savval képezett addíciós sói, hidrátjai és szolvátjai;

- 4-benzil-6,7-metilén-dioxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4,9-dihidrofuro[3,4-b]kinolin-1(3H)-tion, optikailag aktív izomerjei, 25 gyógyászatilag elfogadható savval képezett addíciós sói, hidrátjai és szolvátjai;

- 6-metoxi-4-metil-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4,9-dihidrofuro[3,4-b]kinolin-1(3H)-tion, optikailag aktív izomerjei, gyógyászati- 30 lag elfogadható savval képezett addíciós sói, hidrátjai és szolvátjai;

- 9-metil-6,7-metilén-dioxi-9-fenil-4,9-dihidrofuro[3,4-b]-kinolin-1(3H)-on, optikailag aktív izomerjei, gyógyászati lag elfogadható savval képezett addíciós sói, hidrátjai és szolvátjai; és

- 9-metil-6,7-metilén-dioxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4,9-dihidrofuro[3,4-b]kinolin-1(3H)-on, optikailag aktív izomerjei, gyógyászati lag elfogadható savval képezett addíciós sói, hidrátjai és szolvátjai.

A találmány kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyületek előállítására is oly módon, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, ahol R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése az (I) általános képletnél megadott, (III) általános képletű vegyülettel, ahol

$\textcircled{A}$ jelentése az (I) általános képletnél megadott, és (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol Ar és R_{10} jelentése az (I) általános képletnél megadott, az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó (Ia) általános képletű vegyület előállítására, ahol

$\textcircled{A}$, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{10} és Ar jelentése a fenti,

és kívánt esetben redukálva az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját képező (Ib) képletű vegyületet kapjuk, ahol

$\textcircled{A}$, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{10} és Ar jelentése a fenti,

és az (I) általános képletű vegyületek összességét adó (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületeket adott esetben a szokásos tisztítási módszerrel tisztítjuk, és kívánt esetben szétválasztjuk optikailag aktív izomerekké a szokásos elválasztási módszerrel, és kívánt esetben gyógyászati lag elfogadható savval addíciós sókká alakítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket, ahol $\textcircled{A}$

tioxo-, azaz =S csoportot tartalmaz, a megfelelő oxocsoport (=O) tionálásával is előállíthatjuk.

Azonkívül, hogy a találmány szerinti vegyületek újak, értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. Citotoxikus tulajdonságai miatt alkalmasak rák kezelésére.

A találmány kiterjed tehát olyan gyógyászati készítményekre is, amelyek hatóanyagként legalább (I) általános képletű vegyületet és egy vagy több inert, nem toxikus segédanyagot tartalmaznak. A találmány szerinti gyógyászati készítmények közül különösen olyanokat említhetünk, amelyek orális, parenterális (intravénás, intramuszkuláris vagy szubkután) vagy nazális adagolásra alkalmasak, ezek tabletták vagy drázsék, szublingvális tabletták, zselatin kapszulák, cukorkák, kúpok, krémek, kenőcsök, bőrgélek, injektálható készítmények, iható szuszpenziók stb. lehetnek.

A hasznos dózis a rendellenesség természetétől és súlyosságától függően, az adagolás módjától, a beteg korától és testsúlyától és a kapcsolódó kezelésektől függően változhat. A dózis 0,5 mg-tól 2 g-ig változik 24 óránként egy vagy több adagolással.

Az alábbi példák a találmány további részleteit korlátozás nélkül jellemzik.

A használt kiindulási anyagok ismert vegyületek vagy ismert módon állíthatók elő.

A példákban leírt vegyületek szerkezetét a szokásos spektrometriás módszerrel (infravörös, NMR és tömegspektrometria) határozzuk meg.

1. példa

2-Metil-6,7-metilén-dioxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-2,3,4,9-tetrahidropirrolo[3,4-b]kinolin-1(1H)-on

10 mmól 3,4-metilén-dioxi-anilint etanolban oldunk, és hozzáadunk az oldathoz 10 ml N-metil-tetraminsavat, melynek leírása a Tet. Lett. 1984, 25, 1871 irodalmi helyen található, és 10

mmól 3,4,5-trimetoxi-benzaldehydet, és az elegyet ezután reflux alatt melegítjük. Hűtés után a kapott csapadékot leszűrjük, mosuk, átkristályosítva a kívánt terméket kapjuk.

2. példa

5 6,7-Metilén-dioxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-pirrolo[3,4-b]kinolin-1(1H)-on

A kívánt terméket az 1. példa szerint állítjuk elő, N-metil-tetraminsav helyett tetraminsavat alkalmazva. Op.: 244 °C.

3. példa

10 3,3-Dimetil-6,7-metilén-dioxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4,9-dihidrofuro[3,4-b]kinolin-1(3H)-on

A kívánt terméket az 1. példa szerint állítjuk elő 3,4-metiléndioxi-anilinből, 5,5-dimetil-tetrahidrofuran-2,4-dionból (előállítását lásd a Chem. Pharm. Bull. 1984, 32, 3724 irodalomban) és
15 3,4,5-trimetoxi-benzaldehydből. Olvadáspont: 260 °C felett.

4. példa

3,3-Dimetil-1,1-dioxo-6,7-metilén-dioxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4,9-dihidro-3H-[1,2]oxatiolo[4,3-b]kinolin

A kívánt terméket az 1. példa szerint állítjuk elő 3,4-metiléndioxi-anilinből, 5,5-dimetil-2,2-dioxo[1,2]oxatiolan-4-onból (előállítását lásd a Tetrahedron 1997, 17795 irodalomban) és 3,4,5-trimetoxi-benzaldehydből, op. 270-280 °C.

5. példa

25 4-Benzil-6,7-metilén-dioxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4,9-dihidrofuro[3,4-b]kinolin-1(3H)-tion

A lépés: 4-Benzil-6,7-metilén-dioxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4,9-dihidrofuro[3,4-b]kinolin-1(3H)-on

A kívánt terméket az 1. példa szerint állítjuk elő N-benzil-3,4-metiléndioxi-anilinből, tetronsavból és 3,4,5-trimetoxi-
30 benzaldehydből, op. 236 °C.

Mikroanalízis:

számított: C% 68,98, H% 5,17, N% 2,87;

talált: C% 68,95, H% 5,27, N% 2,83.

B lépés: 4-Benzil-6,7-metilén-dioxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4,9-dihidrofuro[3,4-b]kinolin-1(3H)-tion

- 5 10 mmól előző lépés szerint kapott, toluol és dimetil-szulfoxid elegyében oldott vegyülethez 50 mmól Lawesson reagenst adunk. Az elegyet ezután reflux alatt 1 órát melegítjük, majd szobahőmérsékletre visszatérve az oldószert lepároljuk, a kapott maradékot kromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk, eluáló szerként diklór-metánt használunk. A kívánt terméket kapjuk, op. 129,5 °C.

6. példa

6,7-Metilén-dioxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4,9-dihidrofuro[3,4-b]kinolin-1(3H)-tion

- 15 A kívánt vegyületet az 5. példa szerint állítjuk elő 3,4-metilén-dioxi-anilinból, tetronsavból és 3,4,5-trimetoxi-benzaldehidből.

7. példa

7-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-7,11-dihidrobenzo[h]furo[3,4-b]kinolin-8(10H)-tion

- 20 A kívánt terméket az 5. példa szerint állítjuk elő 1-naftil-aminből, tetronsavból és 3,4,5-trimetoxi-benzaldehidből.

8. példa

6-Metoxi-4-metil-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4,9-dihidrofuro[3,4-b]kinolin-1(3H)-tion

- 25 A lépés: N-Metil-3-metoxi-anilin

10 mmól 3-metoxi-anilin 36 ml hangyasavas oldatát reflux alatt 1 órát melegítjük. A hangyasav feleslegét eltávolítjuk, a kapott maradékot vízzel hígítjuk, majd diklór-metánnal extraháljuk.

- 30 Az egyesített szerves fázisokat bepároljuk. A maradékot éterben oldjuk, majd hozzáadunk 42 mmól lítium-alumínium-hidridet 10

°C-on kis részletekben. 3 órát szobahőmérsékleten keverjük, hozzáadunk vizet és 10 %-os nátrium-hidroxid oldatot, majd celiten keresztül leszűrjük. A szűrletet szárítjuk, bepároljuk, a kapott maradékot kromatográfiásan szilícium-dioxidon tisztítjuk, 5 diklór-metánnal eluáljuk, és a kívánt terméket olaj formájában kapjuk.

B lépés: 6-Metoxi-4-metil-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4,9-dihidrofuro[3,4-b]kinolin-1(3H)-tion

A kívánt terméket az 5. példa szerinti eljárással állítjuk elő, 10 az A lépés szerinti N-benzil-3,4-metilén-dioxi-anilin helyett a fenti lépésben kapott vegyületet használjuk, op. 198-200 °C.

9. példa

9-Metil-6,7-metilén-dioxi-9-fenil-4,9-dihidrofuro[3,4-b]kinolin-1(3H)-on

15 100 mmól acetofenont hozzáadunk 10 mmól tetronsav trifluor-ecetsavas oldatához, és a reakcióelegyet reflux alatt 3 órát melegítjük. Ezután hozzáadunk 10 mmól 3,4-metilén-dioxi-anilint, és reflux alatt 2 óra 30 percet melegítjük az oldatot. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, a kapott maradékot 20 szilícium-dioxidon kromatográfiásan tisztítjuk, eluáló szerként diklór-metán és etil-acetát 90:10 arányú elegyét használjuk. A kívánt terméket kapjuk, amely 260 °C felett olvad.

Mikroanalízis:

számított:	C% 71,02,	H% 4,70,	N% 4,36;
25 talált:	C% 70,93,	H% 4,84,	N% 4,20.

10. példa

9-Metil-6,7-metilén-dioxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4,9-dihidrofuro[3,4-b]kinolin-1(3H)-on

A kívánt terméket a 9. példa szerinti eljárással kapjuk, 30 acetofenon helyett 3,4,5-trimetoxi-acetofenont használunk. A termék 260 °C felett olvad.

Mikroanalízis:

számított: C% 64,22, H% 5,14, N% 3,40;

talált: C% 64,15, H% 5,33, N% 3,34.

A találmány szerinti farmakológiai vizsgálata

5 **11. példa**

In vitro citotoxicitás

Három sejtvonalat használtunk:

- 1 patkány leukémia, L1210,
- 1 humán nem kissejtes tüdőkarzinóma, A549,
- 10 - 1 humán vastagbél karcinóma, HT29.

A sejteket 10 % borjú magzati szérumot, 2 mmól glutamint, 50 egység/ml penicillint, 50 µg/ml sztreptomocint és 10 mmól hepesz-t tartalmazó RPMI 1640 teljes táptalajban, pH = 7,4 mellett tenyésztjük. A sejteket mikrolemezeken elosztatjuk és
15 citotoxikus vegyületekkel kezeljük. Ezután 2 napig (L1210) vagy 4 napig (A549, HT29) inkubáljuk. Az életképes sejtek számát mennyiségileg határozzuk meg kolorimetriás kísérlettel, azaz a Microculture Tetrazolium kísérlettel (Cancer Res. 1987, 47, 939-942).

20 Az eredmények szerint a találmány szerinti vegyületek in vitro citotoxicitást mutatnak.

Az 5. példa szerinti vegyület IC₅₀ értéke, azaz a kezelt sejtek burjánzását 50 %-kal gátló citotoxikus szer koncentrációja 0,19 µM (L1210).

25 **12. példa**

Gyógyszerkészítmény

A 10 mg hatóanyag-tartalmú 1000 tabletta készítmény összetétele:

5. példa szerinti vegyület	10 mg
30 Hidroxi-propil-cellulóz	2 mg
Búzakeményítő	10 mg

Laktóz	100 mg
Magnézium-sztearát	3 mg
Talkum	3 mg

5

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyület, valamint optikailag aktív izomerjei és gyógyászatilag elfogadható savval képezett addíciós sói, valamint hidrátjai és szolvátjai - ahol

10 // jelentése vegyértékvonal vagy kettős kötés;

(A) jelentése (a), (b), (c), (d), (e), (f) vagy (g) általános képletű gyűrűrendszer;

15 R_{6a} , R_{6b} , R_{6c} jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport;

20 R_{6d} jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, ha R_{10} hidrogénatom, és hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, ha R_{10} egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport;

X jelentése oxigén- vagy kénatom vagy NR_{6c} képletű csoport, ahol R_{6c} jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport;

25 Y jelentése oxigén- vagy kénatom;

R_1 jelentése hidrogénatom vagy arilcsoport, heteroarilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,

30 egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet aril-, heteroaril-, hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkoxicssoporttal

- vagy $NR_{7a}R_{7b}$ általános képletű csoporttal, ahol R_{7a} és R_{7b} azonos vagy különböző, és jelentésük egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxil- vagy aminocsoporttal szubsztituált, amely utóbbi
- 5 adott esetben egy vagy két egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, vagy R_{7a} és R_{7b} a hordozó nitrogénatommal együtt nitrogén-tartalmú heterociklust képez,
- vagy COR_8 , ahol
- 10 R_8 jelentése
- arilcsoport,
- egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil-
- csoport, amely adott esetben $NR_{7a}R_{7b}$ képletű csoporttal
- szubsztituált, ahol R_{7a} és R_{7b} azonos vagy különböző,
- 15 és jelentésük egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénato-
- mos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxil- vagy
- aminocsoporttal szubsztituált, ahol az amino-csoport
- adott esetben egy vagy két egyenes vagy elágazó láncú
- 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, vagy R_{7a} és
- 20 R_{7b} a hordozó nitrogénatommal együtt nitrogén-tartalmú
- heterociklust képez; vagy
- aminocsoport, amely adott esetben egy vagy több aril-,
- heteroaril- vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szén-
- atomos alkilcsoporttal szubsztituált, amely alkilcsoport
- adott esetben szubsztituálva lehet $NR_{7a}R_{7b}$ képletű cso-
- 25 porttal, ahol R_{7a} és R_{7b} azonos vagy különböző, és je-
- lentésük egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos
- alkilcsoport, amely adott esetben hidroxil- vagy amino-
- csoporttal szubsztituált, ahol az aminocsoport egy vagy
- 30 két egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos
- alkilcsoporttal lehet helyettesítve, vagy R_{7a} és R_{7b} a

hordozó nitrogénatommal együtt nitrogén-tartalmú heterociklust képez;

vagy OR_9 , ahol R_9 jelentése hidrogénatom vagy aril-csoport vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben $NR_{7a}R_{7b}$ képletű csoporttal szubsztituált, ahol R_{7a} és R_{7b} azonos vagy különböző, és jelentésük egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben hidroxil- vagy aminocsoporttal szubsztituált, amely aminocsoport adott esetben egy vagy két egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, vagy R_{7a} és R_{7b} a hordozó nitrogénatommal együtt nitrogén-tartalmú heterociklust képez;

R_2 , R_3 , R_4 és R_5 lehet azonos vagy különböző, és jelentésük egyenként:

- hidrogénatom,
- halogénatom,
- egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkoxics csoport,
- hidroxilcsoport,
- egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos polihalogén-alkil-csoport,
- nitrocsoport,
- aminocsoport, amely adott esetben egy vagy két egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, vagy

- $-N\langle \rangle_m$ képletű csoport, ahol m értéke $1 \leq m \leq 4$,

vagy R_2 R_3 -mal vagy R_3 R_4 -gyel vagy R_4 R_5 -tel együtt a hordozó szénatomokkal 5-12-tagú mono- vagy biciklusos, aromás vagy nem aromás csoportot képez, amely adott esetben 1 vagy 2 heteroatomot, mégpedig oxigén-, kén- vagy nitro-

- génatomot tartalmaz, és adott esetben egy vagy több azonos vagy különböző atommal vagy csoporttal szubsztituált, mégpedig halogénatommal, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkoxi-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos polihalogén-alkil- vagy aminocsoporttal, amely aminocsoport adott esetben egy vagy több egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, továbbá nitro-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos acil- vagy 1-2 szénatomos alkilén-dioxi-csoporttal helyettesített;
- 5 R_{10} jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- Ar jelentése aril-, heteroaril- vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol az alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú;
- 15 az arilcsoport lehet fenil-, bifenilil-, naftil- vagy tetrahidronaftilcsoport, melyek mindegyike adott esetben egy vagy több azonos vagy különböző atommal vagy csoporttal lehet szubsztituálva, pl. halogénatommal, egyenes vagy elágazó láncú
- 20 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkoxi-, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos polihalogén-alkil-, aminocsoporttal, mely utóbbi adott esetben egy vagy több egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, továbbá nitro-, egyenes vagy elágazó
- 25 zó láncú 1-6 szénatomos acil- vagy 1-2 szénatomos alkilén-dioxi-csoporttal;
- a heteroarilcsoport általában 5-12-tagú, mono- vagy biciklusos aromás csoport, amely egy, kettő vagy három heteroatomot, mégpedig oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatomot
- 30 tartalmaz, ahol a heteroarilcsoport adott esetben egy vagy több azonos vagy különböző atommal vagy csoporttal, pl. halogénatommal, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos

alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, egyenes vagy elágazó 1-6 szénatomos alkoxicssoporttal, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos polihalogén-alkil- vagy aminocsoporttal lehet szubsztituálva, ahol az aminocsoport adott esetben egy vagy
5 több egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált;

és a nitrogén-tartalmú heterociklus 5-7-tagú, monociklusos, telített csoport lehet, amely 1, 2 vagy 3 heteroatomos, a heteroatomok közül az egyik nitrogénatom, és a további
10 heteroatom vagy -atomok adott esetben lehetnek oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatom.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol // jelentése kettős kötés.

3. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános
15 képletű vegyület, ahol R_{10} hidrogénatom.

4. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol R_{10} egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános ké-
20 letű vegyület, ahol  jelentése (g), (h), (f) vagy (i) képletű gyűrűrendszer, ahol R_{6a} , R_{6b} , R_{6c} és R_{6d} jelentése az 1. igénypont szerinti.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános ké-
25 letű vegyület, ahol R_2 és R_3 vagy R_3 és R_4 a hordozó szénatomokkal együtt 5-12-tagú mono- vagy biciklusos, aromás vagy nem aromás, adott esetben 1-2 heteroatomot, mégpedig oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot tartalmazó csoportot képez.

7. A 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol
30 R_3 és R_4 a hordozó szénatomokkal együtt (G_3) vagy (G_4) képletű csoportot képez.

8. A 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol R_2 és R_3 a hordozó szénatomokkal együtt fenilén csoportot képez.

9. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol R_2 , R_3 , R_4 és R_5 azonos vagy különböző, és
5 jelentésük hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil- vagy alkoxicsoprot.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol Ar jelentése aril csoport.

11. A 10. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület,
10 ahol Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenil csoport.

12. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol Ar jelentése heteroaril csoport.

13. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol R_1 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy
15 elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil- vagy aril-alkil-csoport, ahol az alkil csoport egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos.

14. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület:

6,7-metilén-dioxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-
pirrolo[3,4-b]kinolin-1(1H)-on;

20 3,3-dimetil-6,7-metilén-dioxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4,9-
-dihidrofuro[3,4-b]kinolin-1(3H)-on;

3,3-dimetil-1,1-dioxo-6,7-metilén-dioxi-9-(3,4,5-trimetoxi-
-fenil)-4,9-dihidro-3H-[1,2]oxatiolo[4,3-b]kinolin;

25 4-benzil-6,7-metilén-dioxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4,9-
-dihidrofuro[3,4-b]kinolin-1(3H)-tion;

6-metoxi-4-metil-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4,9-dihidrofuro[3,4-
-b]kinolin-1(3H)-tion;

9-metil-6,7-metilén-dioxi-9-fenil-4,9-dihidrofuro[3,4-b]kinolin-
-1(3H)-on;

30 9-metil-6,7-metilén-dioxi-9-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-4,9-dihidro-
furo[3,4-b]kinolin-1(3H)-on,

valamint optikailag aktív izomerjei, gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói, hidrátjai és szolvátjai.

15. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, ahol R_1, R_2, R_3, R_4 és R_5 jelentése az (I) általános képletnél megadott, (III) általános képletű vegyülettel, ahol $\textcircled{A}$ jelentése az (I) általános képletnél megadott, és (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol Ar és R_{10} jelentése a fenti, az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (Ia) általános képletű vegyület előállítására, ahol $\textcircled{A}$, $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{10}$ és Ar jelentése a fenti, és

kívánt esetben ezt az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját képező (Ib) általános képletű vegyületekké redukáljuk, ahol $\textcircled{A}$, $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{10}$ és Ar jelentése a fenti,

és az (I) általános képletű vegyületeket kitevő (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületeket szükség szerint ismert módon tisztítjuk, kívánt esetben ismert módon optikailag aktív izomerekké választjuk szét, és kívánt esetben gyógyászatilag elfogadható savval addíciós sókká alakítjuk.

16. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként egy 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz egy vagy több inert, nem toxikus és gyógyászatilag elfogadható hordozóval együtt.

17. A 16. igénypont szerinti gyógyászati készítmény rákellenes gyógyszerként történő alkalmazásra.

5

Les Laboratoires Servier helyett
a meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

10

Kerény Judit
szabadalmi ügyvivő

1 lap mib

Kovács János

