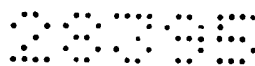


3665/81



**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

55.284/BE

60473

K I V O N A T

Eljárás 4/1H/-kinolon-származékok és ezeket tartalmazó gyógy-
szerkészítmények előállítására

Laboratorios Almirall SA, Barcelona, Spanyolország

A bejelentés napja: 1991. 02. 15.

Elsőbbsége: 1990. 02. 26. (9004288.8)

Nagy-Britannia

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB91/00244

A nemzetközi közzététel száma: WO 91/13061

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új
4/1H/-kinolon-származékok - ahol

R legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport,

R^1 legfeljebb 6 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport.

R^2 és R^3 mindegyike hidrogénatom, halogénatom, metoxycsoport vagy
trifluor-metil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy R^2 és
 R^3 legalább egyike hidrogénatom -

és gyógyászatilag elfogadható sóik, valamint hatóanyagként ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítják elő,
hogy egy (II) általános képletű 3-amino-4/1H/-kinolont egy (III)
általános képletű savval vagy redukcióképes származékával konden-
zálnak.

*Fenti vegyületek kardiovaszkuláris és légzési rendellenességeket
kezelésére alkalmazhatók.*

3665/9160
Ügyvédi és Szabadalmi Iroda
1061 Budapest,
Dalszínház u. 10.
Telefon 153-3733 131-4200

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

55.234/BE

USPO:

COTD 215/38

AGIK 31/47

Eljárás 4(1H)-kinolon-származékok és ezeket tartalmazó gyógy-
szerkészítmények előállítására

Laboratorics Almirall SA, Barcelona, Spanyolország

Feltalálók: DURAN Carlos Puig

NOGUERA Pujol Fernando

SOTO Jose Manuel Prieto

NOVEROLA Armando Vega

GRISTWOOD Robert W., Barcelona,

Spanyolország

A bejelentés napja: 1991. 02. 15.

Elsőbbsége: 1990. 02. 26. (9004288.8)

Nagy-Britannia

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB91/00244

A nemzetközi közzététel száma: WO 91/13061

A találmány új, gyógyászatilag hatásos 4/1H/-kinolon-származékokra, a vegyületek és az azokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására vonatkozik.

A 882443 és 890477 számú belga szabadalmi leírások, valamint a 172004 számú európai szabadalmi bejelentés 3-helyettesített-4/1H/-kinolonokat ismertetnek, amelyek magas vérnyomás elleni hatásúak. Ezek közül a 7-fluor-1-metil-3-(metil-szulfonil)-4/1H/-kinolon (Flosequinan, INN) különösen kiváló. Ugyanakkor T.Itai és munkatársai [Chemical Abstracts 71, 113122a (1969)] az 1-metil-3-amino-4/1H/-kinolont írják le, amelynek nincs figyelemreméltó farmakológiai hatása.

R.Krishnan és munkatársai egy antibakteriális kinolonokról szóló közleményükben [J.Het.Chem. 23, 1801 (1989)] az /A/ képletű vegyületről tesznek említést. A vegyület nem mutat különösebb antibakteriális hatást.

Meglepő módon most azt találtuk, hogy azok a 4/1H/-kinolonok, amelyek a 6- vagy 7-helyzetben helyettesítettek és a 3-helyzetben egy alkil-szulfonamido-csoportot tartalmaznak, olyan új vegyületek, amelyek orálisan adagolva nemcsak nagyobb és hosszabban tartó magas vérnyomás ellenes hatást fejtenek ki, hanem toxicitásuk is alacsonyabb.

Következésképpen a találmány szerinti új 4/1H/-kinolon-származékok fontos előrelépést jelentenek a Flosequinannal és azokkal a vegyületekkel szemben, amelyeket a fenti dokumentumok ismertetnek.

Ennek megfelelően, a találmány (I) általános képletű 4/1H/-kinolon-származékokra - a képletben

R legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport,
 R^1 legfeljebb 6 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport,
 R^2 és R^3 külön-külön hidrogénatom, halogénatom, előnyösen fluor- vagy klóratom, metoxicsoport vagy trifluor-metil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy R^2 és R^3 legalább egyike hidrogénatom -

és gyógyászatilag elfogadható sóikra vonatkozik.

A halogén helyettesítő bróm- és jódatom is lehet.

Azok az (I) általános képletű vegyületek előnyösek, amelyekben R és R^1 metilcsoport,

R és R^1 metilcsoport

R^2 hidrogénatom vagy fluoratom,

R^3 hidrogénatom, fluor- vagy klóratom.

Előnyös vegyületek az 1-metil-3-[(metil-szulfonil)-amino]-6-fluor-4/1H/-kinolon, 1-metil-3-[(metil-szulfonil)-amino]-7-klór-4/1H/-kinolon és 1-metil-3-[(metil-szulfonil)-amino]-7-fluor-4/1H/-kinolon.

A találmány szerint az (I) általános képletű 4/1H/-kinolon-származékokat egy (II) általános képletű megfelelő 3-amino-4/1H/-kinolonból, amelynek képletében R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti, és egy (III) általános képletű savból vagy reakcióképes származékából, a képletben R jelentése a fenti, kondenzációval állítjuk elő. Az említett savszármazék például halogenid, előnyösen klorid vagy anhidrid lehet, amely vegyületek a kereskedelemben kaphatók. A (II) általános képletű 3-amino-4/1H/-kinolonokat a megfelelő 3-nitro-4/1H/-kinolonokból redukcióval állíthatjuk elő [T.Itai és munkatársai, Chemical Abstracts 71, 113122a /1969)].

A (II) általános képletű vegyületet és a (III) általános képletű vegyület reakcióképes származékát előnyösen közömbös szerves oldószerben, így tetrahidrofuránban, N,N-dimetil-formamidban, dioxánban, toluolban, benzolban vagy metilén-kloridban reagáltatjuk. A reakciót előnyösen -5 és 120 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

Az (I) általános képletű 4/lH/-kinolonokat úgy is előállíthatjuk a találmány szerint, hogy a (III) általános képletű savat közvetlenül reagáltatjuk a (II) általános képletű 3-amino-4/lH/-kinolonokkal. A reakciót előnyösen megfelelő dehidratálószer jelenlétében játszhatjuk le. Ilyen reagens többek között az N,N-diciklohexil-karbodiimid, karbonil-diimidazol, kén-trioxid/dimetil-szulfoxidban, aceton-dimetil-acetát vagy valamely polimer dehidratálószer. A reakciót közömbös szerves oldószerben, például metilén-kloridban, acetonban, N,N-dimetil-formamidban, piridinben, etil-acetátban vagy tetrahidrofuránban, is végezhetjük. A közvetlen reagáltatásnál előnyösen 20 és 110 °C közötti hőmérsékleten dolgozunk.

Az (I) általános képletű 4/lH/-kinolonokat önmagában ismert módszerrel savaddíciós sókká alakíthatjuk, oly módon, hogy például a bázisos vegyületet megfelelő oldószerben, például alkoholban, dialkil-keetonokban, éterekben savakkal reagáltatjuk. Megfelelő savaddíciós sók a szervesetlen savakból származtatható sók, így például a hidrokloridok és szulfátok.

Az (I) általános képletű 4/lH/-kinolonokat alkálifém-hidroxiddal is gyógyászati lag elfogadható sókká alakíthatjuk,

például vizet, metanolt vagy etanolt használva oldószerként. Ilyenkor a sóképzést 40 és 100 °C közötti hőmérsékleten végezzük. Az alkálifémek közül a nátriumot és káliumot említjük.

A farmakológiai vizsgálatokat a szokásos kísérleti állatokkal végeztük és a következőképpen értékeltük:

Vizsgálatok tengerimalacból elkülönített légcsőgyűrűkkel (spontán tónus)

400-500 g tömegű him tengerimalacokat leöltünk, a légcsővüket eltávolítottuk és gyűrű-párookra vágtuk. A gyűrűket 37 °C-os Krebs-Henseleit-oldatot tartalmazó fürdőbe helyeztük, és 1 g nyugalmi terhelés mellett 95 % szén-dioxidot és 5 % oxigént tartalmazó eleggyel levegőztettük [Allen és munkatársai, Br.J. Pharmacol. 89, 395 (1986)]. 1 órás stabilizálódási periódus után a 10^{-6} M izoprenalinre adott válaszokat mértük. A szöveteket aztán kimostuk, és 20 perces restabilizációs időszak után a vizsgálandó vegyületek és flosequinan hatását vizsgáltuk, miközben ezen anyagok kumulatív koncentrációit adtuk a fenti fürdőkhöz.

A válaszokat a 10^{-6} M izoprenalinra adott relaxációs válaszok százalékában fejezzük ki. Az izoprenalinra adott válaszokat 100 %-nak véve az 50 % relaxációt kiváltó koncentrációt (EC_{50}) számítottuk.

Vizsgálatok tengerimalac jobb kamrájából származó csikokkal

400-500 g tömegű him tengerimalacokat megöltünk, szívéket kivettük és a jobb oldalról két ventrikuláris preparátumot (körülbelül 1 cm x 1 mm) készítettünk. Ezeket 37 °C-on módosított Krebs-Henseleit-oldatba meritettük és 95 % széndioxidot és 5 % oxigént tartalmazó eleggyel levegőztettük. A preparátumokat

1 g tömeggel terheltük és elektromosan összehúzódnásra ingereltük 1 Hz frekvenciánál, miközben az összehúzódnási erőt egy izometriás erőátalakító segítségével mértük [Gristwood és Owen, Br.J. Pharmacol. 87, 91P (1985)]. A preparátumokat 60 perc alatt egyensúlyba hoztuk, minden 15 percben új pufferrel mosva. Ezután 10^{-6} - 10^{-4} M közötti koncentrációban flosequinant és vizsgálandó vegyületeket adtunk a fürdőhöz és a válaszokat a kialakult feszültség-növekedés %-ában fejeztük ki.

Altatott patkányokban kifejtett értágító hatás

300 - 400 g tömegű Wistar patkányokat 60 mg/kg (i.p.) pentobarbitállal altattunk. A légcsőbe kanült vezettünk a mesterséges lélegeztetés biztosítására. A nyaki verőérbe és a torkolati vénába szintén kanült helyeztünk az átlagos artériás vérnyomás mérésére és a vizsgálandó anyagok i.v. adagolására.

20 perces stabilizációs periódus után flosequinant vagy vizsgálandó vegyületeket adagoltunk bólusz injekció formájában, és az átlagos vérnyomáscsökkenést regisztráltuk. A válaszokat a kontrollhoz viszonyított vérnyomáscsökkenés %-ában fejeztük ki, és ezt a dózist (ED_{30}), amely 30 %-os hatást vált ki, számításával határozzuk meg.

Vizsgálatok éber renalis magasvérnyomású vizsla kutyákkal

Hím vizsla kutyákat Page módszerével [J-Amer.Med.Assoc. 113, 2046 (1939)] magasvérnyomásúvá tettük. Két hónappal később ezeket az állatokat külső nyaki verőér-kacccsal láttuk el [Gristwood és munkatársai, Br.J.Pharmacol. 93, 893 (1988)]. A kísérleteket 3 héttel később kezdtük. Az állatokat 17 órán át éhezettettük, majd orálisan flosequinant vagy vizsgálandó vegyületet

adtunk nekik. Ezután az állatokat ketrecbe helyeztük és 1 órán át hagytuk pihenni. Az átlagos vérnyomást oly módon mértük, hogy a nyaki verőér-kacsba egy 18G jelű tűt szúrtunk, és azt egy nyomásátalakítóhoz kapcsoltuk. A vizsgálandó anyagokat 1% metil-cellulózt és 0,05 % Tween 80-t tartalmazó közegben szuszpendált formában, orálisan gyomorszonda segítségével, különböző dózisokban adagoltuk. Az átlagos vérnyomást polarográf-fal, négy órán át mértük. A vizsgálandó anyagra adott válaszokat úgy határoztuk meg, hogy az átlagos vérnyomás %-os csökkenését az idő függvényében ábrázoltuk, és a görbe alatti területet kiszámítottuk (egység = az átlagos vérnyomás %-os csökkenése x idő/órák) [Allen és munkatársai, J.Clin.Pharmacol. 1S-23S (1982)].

Toxicitás

Minden vegyület akut toxicitását meghatároztuk dózisonként 5 him svájci egérből álló csoportokat használva. A flosequinant és a vizsgálandó vegyületeket intraperitoneálisan adagoltuk egészen 300 mg/kg dózisig. 48 óra eltelte után az elhullott állatok számát feljegyeztük és a 100 %-os elhullást kiváltó dózist (LD_{100}) számítással határozzuk meg.

1. táblázat

A flosequinan és az (I) általános képletű vegyületek alkalmazásával kapott

eredmények összehasonlítása

Vegyület száma	* Légcsőgyűrű EC ₅₀ (M)	Ventrikuláris csik % 10 ⁻⁵ M-nál	Átlagos vérnyomás altatott patkánynál ED ₃₀ (mg/kg i.v.)	Éber hipert.kutya (mg/kg p.o.)	LD ₁₀₀ egérben mg/kg i.p.
FLOSEQUINAN	2.00	75 (10 ⁻⁴ M)	0.20	41	300
1	0.24	82	0.02	54 (1 mg/kg)	>300
3	0.60	53	0.06	51 (1 mg/kg)	>300
4	0.50	55 (10 ⁻⁶ M)	0.01	68	>300
5	0.42	35 (10 ⁻⁶ M)---	0.03	nem vizsgált	>300
6	0.36	86	0.01	65	>300
11	1.60	52	0.05	nem vizsgált	>300

*) Szerkezet a 2. táblázatban

Az 1. táblázat azt mutatja, hogy az (I) általános képletű vegyületek hatásosabbak a flosequinannál, ha a tengerimalac légcsövéből készült gyűrűkkel (spontán tonus) és a tengerimalac jobb kamrájából készült csikokkal végzett vizsgálatokat tekintjük, amelyekben minden vegyület 3-10-szer volt hatásosabb a flosequinannál. Az altatott patkányokban az átlagos vérnyomásra az intravénásan adagolt találmány szerinti vegyületek jelentős csökkentő hatást mutattak, legalább 3-szor nagyobb a flosequinannál.

A cím szerinti vegyületek a flosequinannal kevésbé toxikusak egérbenm i.p. adagolást követően, és az éber magasvérnyomású kutyákban hatásosabbak, ahogy erre a görbe alatti területből következtetni lehet, ami a nagyobb és tartósabb hatásra utal.

Ezért a találmány szerinti vegyületek kardiovaszkuláris és légzési rendellenességek, így vértolulósos szívelégtelenség, magas vérnyomás és asztma kezelésére használhatók.

Igy a jelen találmány (I) általános képletű 4/1H/-kinolon-származékokat, azok gyógyászatilag elfogadható sóit és az ilyen vegyületeket és sóikat tartalmazó gyógyászati készítményeket bocsát rendelkezésre az emberi vagy állati test kezelésére vagy gyógyítására.

Ennek megfelelően az (I) általános képletű 4/1H/-kinolon-származékok, gyógyászatilag elfogadható sóik és az ilyen származékokat és sóikat tartalmazó gyógyászati készítmények ember és állat kardiovaszkuláris és léguti rendellenességeinek kezelésére alkalmazhatók, oly módon, hogy az ilyen kezelésre szoruló betegnek

a fenti származékok vagy sóik vagy a fenti készítmények hatásos mennyiségét beadjuk.

A jelen találmány kiterjed a gyógyászati készítményekre is, amelyek hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját gyógyászatilag elfogadható hordozóval vagy hígítóval együtt tartalmazzák. Attól függően, hogy milyen természetű a készítmény és hogy az alkalmazás előtt kell-e még hígítani, a készítmények a hatóanyagot 0,001 és 99 tömeg % közötti mennyiségben, előnyösen 0,01 és 90 tömeg % közötti mennyiségben tartalmazzák. A készítményeket előnyösen orális, helyi, perkután vagy parenterális adagolásra alkalmas formában állítjuk elő.

A gyógyászatilag elfogadható hordozók vagy hígítók, amelyeket a hatásos vegyülettel vagy vegyületekkel vagy ezek sóival a találmány szerinti készítmények előállítására összekeverünk, önmagukban jól ismertek és az, hogy ezekből a segédanyagokból melyiket választjuk, többek között a készítmény adagolási módjától függ. A találmány szerinti készítményeket előnyösen per os adagoljuk. Ebben az esetben az orálisan adagolható készítmény tabletta, kapszula vagy folyékony készítmény, így mixtura, elixir, szirup vagy szuszpenzió formájú lehet, amelyek mindegyike egy vagy több találmány szerinti vegyületet tartalmaz; az ilyen készítmény előállításai módszerei a szakterületen jól ismertek.

A találmány szerinti készítményekben azokat a folyékony és szilárd hígítóanyagokat használhatjuk, amelyek a hatóanyaggal kompatibilisek, kivánt esetben színező és ízesítő anyagokkal együtt. A tabletták vagy kapszulák általában 1 és 50 mg közötti



.- 11 -

mennyiségű hatásos vegyületet vagy sójának ekvivalens mennyiségét tartalmazhatják.

Az orálisan adagolható folyékony készítmények oldatok vagy szuszpenziók. Az oldatok a hatóanyag sójának vagy más származékának vizes oldatai lehetnek, amelyek szirupképzéshez még például szacharózt tartalmaznak. A szuszpenziók egy találmány szerinti oldhatatlan hatóanyagból vagy annak gyógyászatilag elfogadható sójából és vizből, valamint szuszpendálószerből vagy izesítő anyagból állhatnak.

Parenterális injekciós készítményeket olyan oldható sókból állíthatunk elő, amelyek fagyasztva szárítottak vagy nem, és vízben vagy megfelelő, injektálásra alkalmas folyékony közegben oldhatók.

A hatásos dózisok általában 5 és 100 mg hatóanyag/nap között vannak.

A következő példák a jelen találmány szerinti vegyületek előállítását mutatják be.

1. példa

2,5 g (0,0144 mol) 1-metil-3-amino-4/1H/-kinolon 80 ml tetrahidrofuránnal és 1,5 g (0,0148 mol) trietil-aminnal készült oldatához lassan 1,8 g (0,0157 mol) metil-klorid 20 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd további 2 órán át 50 °C-on tartjuk. Ezután az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot vízzel és etil-acetáttal elegyítjük, majd néhány percig keverjük. A szerves réteget elválasztjuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, derítjük és az oldószert vákuumban lepároljuk. Így 2,5 g

/69,4 %/ 1-metil-3-[(metil-szulfonil)-amino]-4/1H/-kinolont kapunk, amely etanolból való átkristályosítás után 219-220°C-on olvad.

Azokat az (I) általános képletű 4/1H/-kinolon-származékokat, amelyek a 2. táblázatban láthatók, az 1. példa szerinti eljárással állítjuk elő.

2. táblázat

Vegyület száma	R	R ₁	R ²	R ³	Olvadáspont (°C)
1	CH ₃	CH ₃	H	H	219-220
2	"	"	Cl	"	265-267
3	"	"	F	"	248-249 (bomlás)
4	"	"	H	Cl	254-255
5	"	"	"	CF ₃	230-231
6	"	"	"	F	262-263
7	"	"	"	OCH ₃	272-274
8	"	C ₂ H ₅	"	H	204-205
9	"	C ₃ H ₇	"	"	232-234
10	"	Allil	"	"	195-197
11	"	CH ₃	OCH ₃	"	233-234
12	C ₂ H ₅	"	H	"	194-196



2. példa

1,0 g (0,0035 mol) 1-metil-3-[(metil-szulfonil)-amino]-7-klór-4/1H/-kinolon 10 ml vízzel készült szuszpenziójához 0,14 g (0,0035 mol) nátrium-hidroxid 10 ml vízzel készült oldatát adjuk. A kapott elegyet addig keverjük, amíg tiszta oldatot kapunk. Ezután az oldószert csökkentett nyoáson lepároljuk. A msradékot metanol és víz elegyéből átkristályosítjuk, így 1-metil-3-[(metil-szulfonil)-amino]-7-klór-4/1H/-kinolon-nátrium-sót kapunk, amely 308 - 310 °C-on bomlás közben olvad.

3. példa

1,0 g (0,0035 mol) 1-metil-3-[(metil-szulfonil)-amino]-7-klór-4/1H/-kinolon 20 ml tömény sósav és 20 ml metanol elegyében szuszpendálunk. A kapott szuszpenziót teljes oldódásig melegítjük, majd lehűtjük, ekkor az 1-metil-3-[(metil-szulfonil)-amino]-7-klór-4/1H/-kinolon-hidroklorid kritályosodik ki, amely 250 - 253 °C-on bomlás közben olvad.

4.példa

100 000 darab, egyenként 10 mg 1-metil-3-[(metil-szulfonil)-amino]-6-fluor-4/1H/-kinolon hatóanyagot tartalmazó kapszulát készítünk a következő összetevőkből:

1-Metil-3-[(metil-szulfonil)-amino]-6-fluor-4/1H/-kinolon	1	kg
laktóz monohidrát	11,7	kg
kukoricakeményítő	1	kg
kolloid szilícium-dioxid	0,1	kg
magnézium-sztearát	0,2	kg

A fenti komponenseket 60 mesh lyukbőrségű szitán átszitáljuk, majd alkalmas keverőben összekeverjük, és 100 000 zselatin kap-

szulába töltjük.

5. példa

1000 adag 150 ml-es üvegekben egyenként 150 mg 1-metil-3-[(metil-szulfonil)-amino]-7-klór-4/1H/-kinolont tartalmazó szuszpenziót a következőképpen állítunk elő:

összetevők:

1-Metil-3-[(metilszulfonil)-amino]-7-klór-4/1H/-kinolon	150 g
mikrokristályos cellulóz	1500 g
nátrium-karboxi-metil-cellulóz	900 g
70 %-os vizes szorbit-oldat	33 000 g
glicerín	4 500 g
polysorbate 80	400 g
nátrium-metil-p-hidroxibenzóát	240 g
nátrium-propil-p-hidroxibenzóát	60 g
szilikonhabzágátló	150 g
szacharin-nátrium	300 g
ízesítőanyag	g.s.
sómentes vízzel	150 liter-
	re kiegészítve

A nátrium-metil-p-hidroxibenzóátból, a nátrium-propil-p-hidroxibenzóátból és a szacharin-nátriumból 30 liter vízzel oldatot készítünk, majd hozzáadjuk a nátrium-karboxi-metil-cellulóz és glicerín nedves őrléssel készült szuszpenzióját. 1 órás keverés után a mikrokristályos cellulóz 60 ml sómentes vízzel készült szuszpenzióját adjuk az elegyhez, majd a szorbitoldatot, a polysorbate 80-t, az 1-metil-3-[(metil-szulfonil)-amino]-7-klór-4/1H/-kinolont és az ízesítőanyagot tápláljuk

egymást követően, keverés közben a rendszerbe. Az elegy térfogatát sómentes vízzel 125 literre egészítjük ki, és a szuszpenziót kolloidmalomban megőröljük. Habzásgátlót adunk a szuszpenzióhoz, majd térfogatát sómentes vízzel 150 literre állítjuk be, és megfelelő töltőgép segítségével 150 ml-es üvegekbe töltjük.

6. példa

10 000 darab, egyenként 50 mg 1-metil-3-[(metil-szulfonil)-amino]-4/1H/-kinolont tartalmazó kúpot állítunk elő a következő összetevőkből:

1-Metil-3-[(metil-szulfonil)-amino]-4/1H/-kinolon	500 g
Teobromaolaj	19 500 g

A teobromaolajat megolvasztjuk, és a hatóanyagot az olvadékban szuszpendáljuk. A keveréket azután 2 g-os kúpok előállítására alkalmas kúpformákba öntjük.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű 4/1H/-kinolon-származékok, amelyekben

R legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport,

R^1 legfeljebb 6 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport,

R^2 és R^3 mindegyike hidrogénatom, halogénatom, metoxics csoport vagy (trifluor-metil)-csoport, azzal a megkötéssel, hogy R^2 és R^3 legalább egyike hidrogénatom;

valamint gyógyászatilag elfogadható sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyületek, amelyekben R^2 hidrogénatom és R^3 klór- vagy fluoratom, vagy R^3 hidrogénatom és R^2 klór- vagy fluoratom.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti olyan vegyületek, amelyekben R és R^1 metilcsoport, R^2 hidrogénatom vagy fluoratom és R^3 hidrogénatom, fluor- vagy klóratom.

4. 1-Metil-3-[(metil-szulfonil)-amino]-4/1H/-kinolon.

5. 1-Metil-3-[(metil-szulfonil)-amino]-6-fluor-4/1H/-kinolon.

6. 1-Metil-3-[(metil-szulfonil)-amino]-7-klór-4/1H/-kinolon.

7. 1-Metil-3-[(metil-szulfonil)-amino]-7-fluor-4/1H/-kinolon.

8. Gyógyászati készítmény, amely az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületből és gyógyászatilag elfogadható hordozó- vagy hígítóanyagból áll.

9. Eljárás (I) általános képletű 4/1H/-kinolon-származékok - a képletben

R legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport,
 R^1 legfeljebb 6 szénatomos alkil-vagy alkenilcsoport,
 R^2 és R^3 mindegyike hidrogénatom, halogénatom, metoxicsoport
 vagy trifluor-metil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy
 R^2 és R^3 legalább egyike hidrogénatom - és gyógyászati-
 lag elfogadható sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy
 (II) általános képletű 3-amino-4/1H/-kinolont - amelyben
 R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti -
 egy (III) általános képletű savval vagy reakcióképes származé-
 kával - amelyben
 R jelentése a fenti -
 kondenzáltunk.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy
 a (III) általános képletű savat és a (II) általános képletű
 3-amino-4/1H/-kinolont dehidrálószer jelenlétében közvetlenül re-
 agáltatjuk.

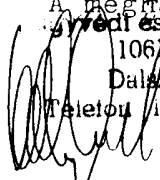
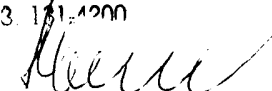
11. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy
 a 8. igénypont szerinti készítmény emberi vagy állati test keze-
 lésére vagy gyógyítására való alkalmazásra.

12. Eljárás kardiovaszkuláris vagy légzési rendellenességek
 kezelésére, azzal jellemezve, hogy az ilyen kezelésre szoruló be-
 tegnek az 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét bead-
 juk.

+ 1 lap képlettel



A megkötéshez
 Budapesti Szabadalmi Hivatal
 1067 Budapest,
 Dózsa u. 10.
 Telefon: 153-3733 151-1200

3665/81

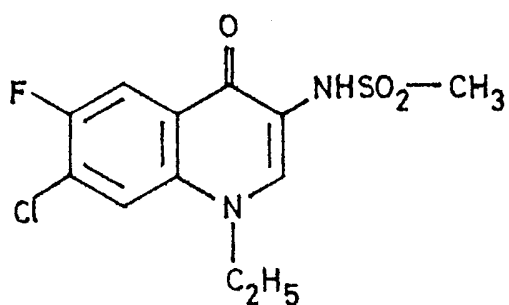


55.234 /BE

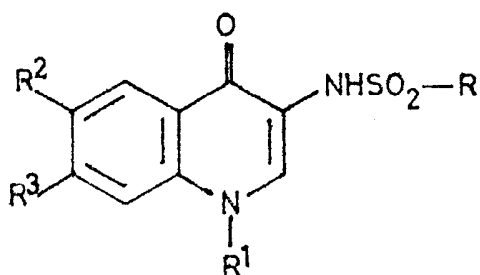
1/1

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

60 436

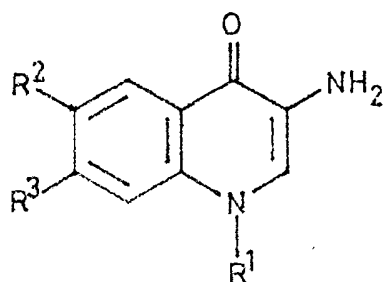


(A)



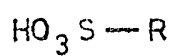
(I)

✓



(II)

✓



(III)

✓

S.B.G.&K.
Ügyvet. és Szabadalmi Iroda
1061 Budapest,
Dávidovszky u. 10
Telefon: 163-3733, 131-4200