

PROTOZOAELLENES ES PARAZITAELENES AKTIVITASSAL RENDELKEZO
1,4-NAFTOKINON SZARMAZEKOK, EZEKET TARTALMAZO GYOGYSZERKESZITMENYEK
ES ELJARAS A VEGYULETEK ELŐÁLLITÁSÁRA

The Wellcome Foundation Limited, London, Nagy-Britannia

A bejelentés napja: 1993. 04. 05.

Elsőbbsége: 1992. 04. 06. (9207517.5)

Nagy-Britannia

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB93/00708

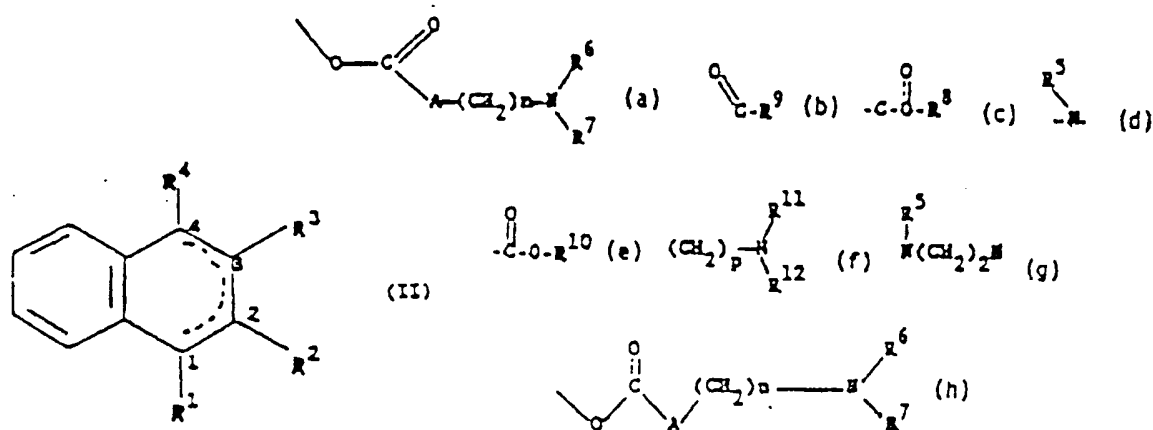
A nemzetközi közzététel száma: WO 93/20044

KIVONAT

A találmány a (II) általános képlet szerinti vegyületekre vonatkozik, melyekben R^3 jelentése 1-5 szubsztituenssel (halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal, hidroxilcsoporttal, aminocsoporttal vagy mono- vagy di-C₁₋₄alkil-aminocsoporttal) tetszőlegesen szubsztituált 1-35 szénatomos szénhidrogéncsoport, és amennyiben a szaggatott vonal a naftalin gyűrű 2-es és 3-as helyzetű szénatomja közötti kettős kötést jelöl, úgy R^1 és R^4 jelentése =O csoport; R^2 jelentése (a) csoport, melyben $n = 2$ v. 3 , R^6 és R^7 - melyek lehetnek egyformák vagy különbözők - hidrogénatomot, tetszés szerint hidroxilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal vagy a (b) csoporttal (melyben R^9 jelentése, tetszés szerint egy vagy két alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoporttal tetszőlegesen szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport) szubsztituált 1-6 szénatomos

Az előző bejelentés szerint a kivonat végére
mészt olaj (képlet) kerüljenek a bejelentés!

alkilcsoportot, illetve R^6 és R^7 jelölheti a (c) csoportot, (melyben R^8 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport), A jelentése oxigénatom vagy (d) csoport, melyben R^5 jelentése hidrogénatom, tetszés szerint hidroxilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxicssoporttal, vagy egy vagy két, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal tetszőlegesen szubsztituált aminocsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport; illetve R^5 jelentése (e) csoport, melyben R^{10} 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelöl; továbbá R^5 jelentése (f) csoport, melyben $p = 2$ v. 3, és R^{11} és R^{12} jelentése megegyezik a fentebb az R^6 és R^7 csoportokkal kapcsolatban megadottakkal, vagy ha $m = 1$ és $n = 2$, úgy az R^5 kapcsolódhat az R^6 csoporthoz, oly módon, hogy a (g) csoport piperazin gyűrűt alkosson; illetve a szaggatott vonal jelölhet kettős kötést a naftalingyűrű 1-es és 2-es, valamint 3-as és 4-es szénatomja között, és R^1 , R^2 és R^4 mindegyikének jelentése (h) csoport, melyben n , A, R^6 és R^7 jelentése megegyezik a fentebb megadottakkal; továbbá a találmány e vegyületek fiziológiailag alkalmas sóira vonatkozik.



ld.

Külön

93402850
Képv. ?

Közzététel példya

37335

68937

NSC, 1071-27134 0050 935/200

ASAK 3127 11/435

PROTOZOAELLENES ES PARAZITAELENES AKTIVITASSAL RENDELKEZO

1,4-NAFTOKINON SZARMAZÉKOK, EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZER-
KÉSZÍTMÉNYEK ES ELJÁRÁS A VEJÉLETTES EGYÉB ÉLŐSZERVEK

The Wellcome Foundation Limited, London, Nagy-Britannia

Feltalálók: HUDSON, Alan, Thomas;

YEATES, Clive, Leonard; Beckenham, Kent

Nagy-Britannia

A bejelentés napja: 1993. 04. 05.

Elsőbbsége: 1992. 04. 06. (9207517.5)

Nagy-Britannia

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB93/00708

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/20044

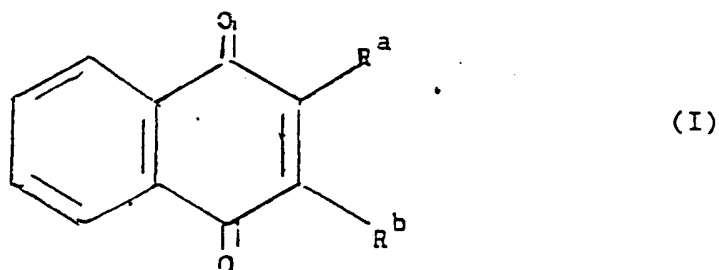
A találmány naftokinonokra és kemoterápiás alkalmazásukra vonatkozik. Részletesebben, a találmány hidrox-naftokinonok új karbonát- és karbamát-származékaira, azok előállítására, a belőlük készült gyógyszerkészítményekre, valamint bizonyos protozoa- és parazita-fertőzések kemoterápiájára vonatkozik.

A parazita egysejtűek által okozott fertőzések számos különböző, a humán, illetve állatgyógyászatban jelentős betegségért felelősek, beleértve az emberek maláriás megbetegedését és a madarak, halak és emlősök különféle coccidiosis betegségeit. E betegségek nagy hányada életveszélyes a fertőzött gazdára, s jelentős gazdasági veszteségeket okoz az állattenyésztésben. A parazita egysejtűek közé tartozik az Apicomplexa, mint az Eimeria, Cryptosporidium, Toxoplasma és Plasmodium fajok. Egy másik, növekvő jelentőségű parazita organizmus a *Pneumocystis carinii*, amely gyakran halálos kimenetelű pneumoniát okoz az immundeficiens vagy immunveszélyeztetett gazdáknak, mint amilyenek a HIV vírussal fertőzöttek. Ezen organizmusok osztályozása nem tisztázott, s még mindig bizonytalan, hogy a protozoák vagy a gombák közé tartoznak-e.

A tudományban sokféle naftokinon ismeretes. E vegyületeket maláriaellenes, coccidiumellenes és theileriaellenes aktivitással rendelkező vegyületekként írták le. Fieser és mtsi. (J. Amer. Chem. Soc., 70, 3156-3165, 1948; és az ebben felsorolt hivatkozások) számos, maláriaellenes aktivitással rendelkező 2-szubsztituált-3-hidrox-1,4-naftokinont írtak

le. E vegyületek közül jó néhányat a 2 553 648 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban is leírtak. A maláriaellenes, coccidiumellenes és theileriaellenes aktivitással rendelkező 2-szubsztituált-3-hidroxi-1,4-naftokinonok további csoportjait a 3 367 830 és 3 347 742 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban, a 1553424 számú Egyesült Királyság-beli szabadalmi leírásban, valamint a 2 228; 77551; 77550 és 123 238 számú európai szabadalmi leírásokban írták le.

A 362996 számú európai szabadalmi leírásban a *Pneumocystis carinii* okozta fertőzések kezeléséhez és/vagy megelőzéséhez az (I) képlet szerinti 1,4-naftokinont bocsátották közre,

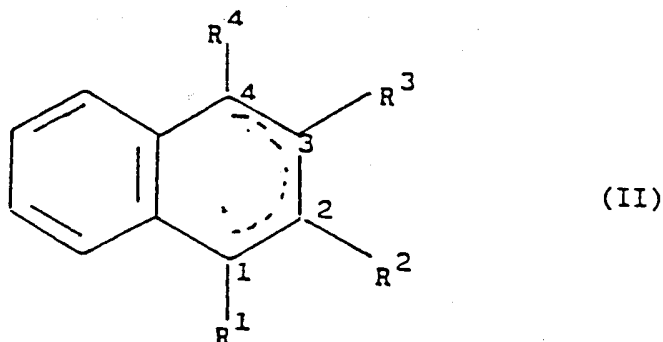


melyben R^a jelentése tetszőlegesen szubsztituált, nem aromás, 1-35 szénatomos szénhidrogén-gyök, R^b jelentése pedig, többek között, $OCOR^c$, OR^d , SR^d vagy NR^eR^f , s mely vegyületekről úgy tartják, hogy azon vegyületek elő-drogaiként működnek, melyekben R^b jelentése hidroxilcsoport.

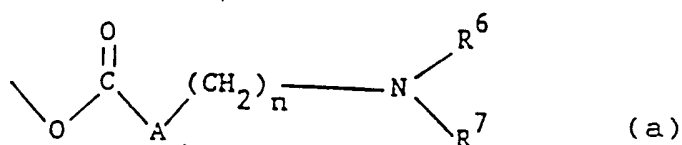
Azt találtuk, hogy a 2-es helyzetben karbamátcsoporttal szubsztituált 1,4-naftokinonok *in vivo* jó aktivitást mutatnak *Plasmodium voelii*-vel fertőzött egerekben a malária

ellen.

Ilyenformán, a találmány első tárgyaként a (II) általános képlet szerinti vegyületet,



bocsátjuk közre, melyben R^3 jelentése 1-5 szubsztituenssel (halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal, hidroxilcsoporttal, aminocsoporttal vagy mono- vagy di-C₁₋₄alkil-aminocsoporttal) tetszőlegesen szubsztituált 1-35 szénatomos szénhidrogéncsoport, és amennyiben a szaggatott vonal a naftalin gyűrű 2-es és 3-as helyzetű szénatomja közötti kettős kötést jelöl, úgy R^1 és R^4 jelentése =O csoport, és R^2 jelentése (a) csoport,



melyben $n = 2$ v. 3 , R^6 és R^7 - melyek lehetnek egyformák vagy különbözők - hidrogénatomot, tetszés szerint hidroxilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal vagy a (b) csoporttal



(melyben R^8 jelentése, tetszés szerint egy vagy két alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoporttal tetszőlegesen szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport) szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelöl, illetve R^6 és R^7 jelölheti a (c) csoportot,



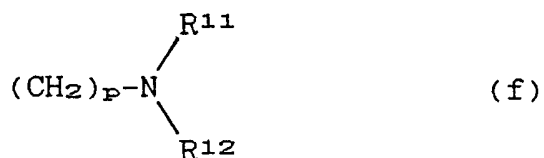
(melyben R^8 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport); A jelentése oxigénatom vagy (d) csoport,



melyben R^5 jelentése hidrogénatom, tetszés szerint hidroxilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxicssoporttal, vagy egy vagy két 1-6 szénatomos alkilcsoporttal tetszőlegesen szubsztituált aminocsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport; illetve R^5 jelenthet (e) csoportot,



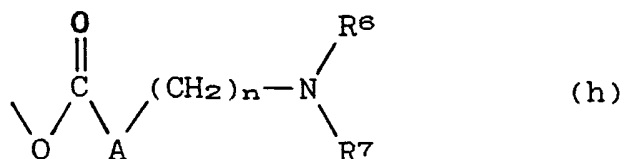
(melyben R^{10} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport); továbbá R^5 jelölhet (f) csoportot,



melyben $p = 2$ v. 3 , és R^{11} és R^{12} jelentése megegyezik a fentebb az R^6 és R^7 csoportokkal kapcsolatban megadottakkal, vagy ha $m = 1$ és $n = 2$, úgy az R^5 kapcsolódhat az R^6 csoporthoz, oly módon, hogy a (g) csoport



piperazin gyűrűt alkosson; illetve, amennyiben a szaggatott vonal a naftalingyűrű 1-es és 2-es, valamint 3-as és 4-es szénatomja közötti kettős kötést jelöl, úgy R^1 , R^2 és R^4 mindegyikének jelentése (h) csoport,



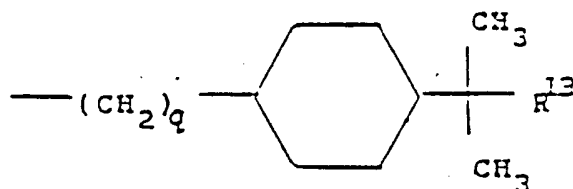
melyben n , A , R^6 és R^7 jelentése megegyezik a fentebb megadottakkal; továbbá fiziológiailag megfelelő sóikat bocsátjuk közre.

Az R^3 , 1-35 szénatomos szénhidrogéncsoport lehet egyenes vagy elágazó láncú 1-14 szénatomos (pl. 1-8 szénatomos) alkilcsoport, 2-14 szénatomos (pl. 2-8 szénatomos) alkenilcsoport vagy 3-10 szénatomos (pl. 3-8 szénatomos) cikloalkilcsoport, melyek mindegyike tetszőlegesen szubsztituált lehet 3-10 szénatomos (pl. 3-6 szénatomos) cikloalkilcsoporttal, s az említett cikloalkilcsoportok mindegyike tetszőlegesen szubsztituált lehet 1-10 szénatomos (pl. 1-4 szénatomos) alkilcsoporttal. Más lehetőség szerint, az R^3 szénhidrogéncsoport szubsztituált lehet (tetszés szerint 1-10 szénatomos [pl. 1-4 szénatomos] alkilcsoporttal szubsztituált) fenilcsoporttal. Az R^3 szénhidrogéncsoport előnyösen 1-20 szénatomot tartalmaz, például 1-14 szénatomot. Az alkalmas R^3 csoportok közé tartozik a C_3 -10cikloalkil- C_1 -salkil-, a C_1 -10alkil- C_3 -10cikloalkil-, a

C₁₋₁₀alkil-C₃₋₁₀cikloalkil-C₁₋₁₀alkil- és a C₃₋₁₀cikloalkil-C₃₋₁₀cikloalkil-csoport. Az R³ csoport szubsztituált lehet a korábban említett 1-5 halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal, S(O)_mR¹⁰ csoporttal (melyben m = 0, 1 vagy 2, és R¹⁰ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, hidroxil-, amino-, vagy mono- vagy di-C₁₋₄alkil-amino-szubsztituens.

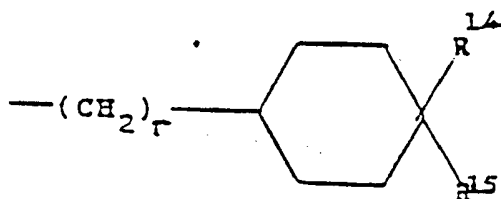
Az előnyben részesített R³ csoportok közé tartozik az 1-10 szénatomos alkilcsoport; az 5-7 szénatomos cikloalkilcsoport (mely tetszőlegesen szubsztituált lehet egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénnel szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal vagy fenilcsoporttal, mely utóbbi önmaga is szubsztituált egy vagy több 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy halogénatommal); és a C₁₋₁₀alkil-C₅₋₇cikloalkilcsoport, melyben a cikloalkil rész a fentebb említett 5-7 szénatomos cikloalkilcsoporttal kapcsolatban megadottak szerint tetszőlegesen szubsztituált lehet.

Az R³ szubsztituensek különösen előnyös csoportját a következő képlettel ábrázoljuk



melyben q = 0 v. 1, és R¹³ jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport.

Az R^3 szubsztituensek egy másik különösen előnyös csoportját a következő képlettel ábrázoljuk

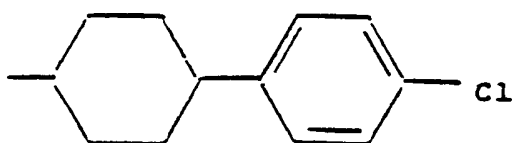


melyben $r = 0$ v. 1 , R^{14} jelentése hidrogénatom, és R^{15} jelentése halogénatom, halogénnel szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, aril-alkoxics csoport, C_1 -alkil- C_1 -alkoxics csoport, vagy egy vagy két halogénatommal vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, vagy mind az R^{14} , mind az R^{15} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport.

Tudni kell, hogy az (I) képlet szerinti vegyületek, melyekben R^3 szubsztituált ciklohexilcsoportot tartalmaz, *cisz* és *transz* izomerekként létezhetnek, ami azt jelenti, hogy a ciklohexil-gyűrűn a naftokinon és a ciklohexil-gyűrű szubsztituense *cisz* vagy *transz* helyzetben helyezkedhet el. A találmányt illetően mind a *cisz*, mind a *transz* izomerek, illetve azok elegyei egyaránt alkalmazhatók. Általában, ha a vegyület izomerek elegyeként létezik, a *transz* izomer körülbelül 50 %-os mennyiségben vagy túlsúlyban van jelen, de azoknak az elegyeknek az alkalmazása is a találmány területébe tartozik, amelyekben a *cisz* izomer van túlsúlyban. Az izomerek aránya a kívánalmaknak megfelelően változtatható; a jellemző elegyek közé tartoznak azok, melyekben a *cisz/transz* arány kb. 1:1, 40:60 és 5:95. A

találmány szerinti alkalmazáshoz az (I) képlet szerinti vegyület *transz* izomerének, illetve a *cisz* és *transz* izomer olyan elegyének alkalmazása az előnyben részesített, amelyben a *transz* izomer legalább 95 %-ban, pl. 99 %-ban van jelen.

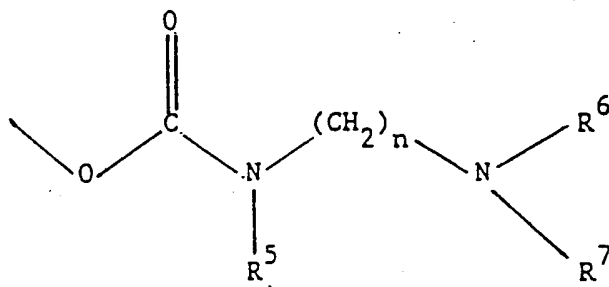
Különösen előnyös R^3 szubsztituens a 4-(4-klór-fenil)-ciklohexilcsoport:



mégpedig - a naftokinon-gyűrűre vonatkoztatva - *transz* formájában.

R^5

A (II) képlet szerinti vegyületekben A előnyösen -N-csoportot jelöl, R^2 pedig karbamátcsoportot

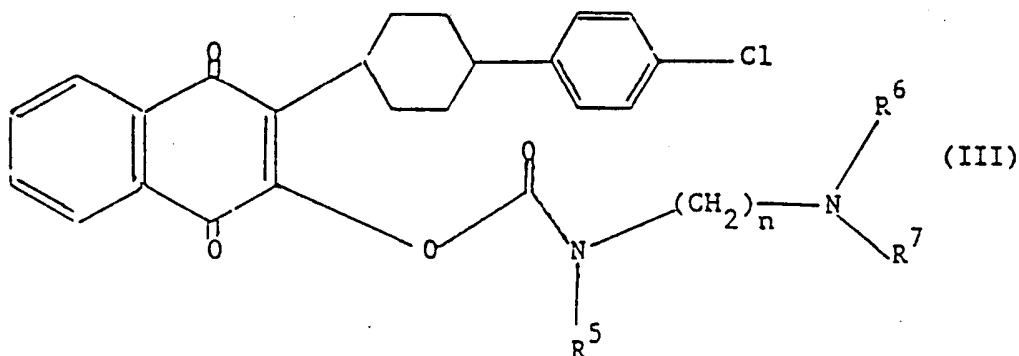


Ha az R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} és R^{12} csoportok bármelyike 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelöl, az lehet egyenes vagy elágazó láncú, például metil-, etil-, izopropil-, t-butil-, izopentil- vagy n-hexilcsoport. Előnyösen R^5 , R^6 és R^7 mindegyike hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelöl. Legelőnyösebb, ha R^5 jelentése metil- vagy etilcsoport, R^6 jelentése hidrogénatom, metil- vagy

etilcsoport, R^7 jelentése pedig hidrogénatom vagy $-CO-O-R^8$ csoport, melyben R^8 1-4 szénatomos alkilcsoportot, pl. t-butilcsoportot jelöl.

A (II) képlet szerinti vegyületekben R^1 és R^4 jelentése előnyösen $=O$ csoport, s a szaggatott vonal a naftalingyűrű 2-es és 3-as szénatomja közötti kettős kötést jelöli.

A (II) képlet szerinti vegyületek előnyben részesített csoportja a (III) képlettel fejezhető ki,



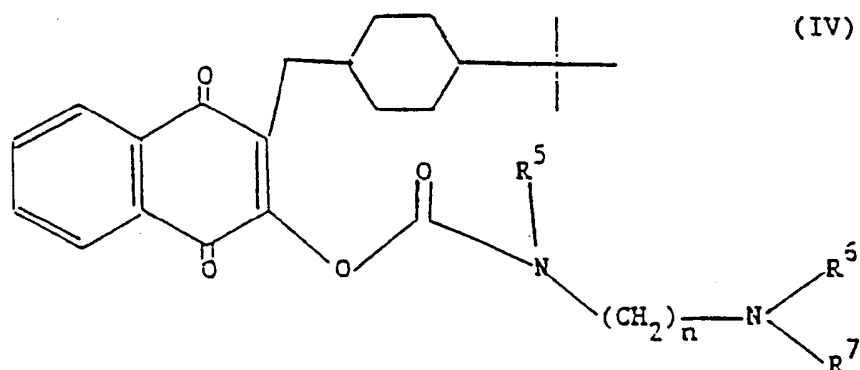
(melyben R^5 , R^6 és R^7 jelentése megegyezik a korábban megadottakkal), s közéjük tartoznak a (III) képlet szerinti vegyületek fiziológiailag megfelelő sói is.

Ezen felül, a (III) képlet szerinti vegyületek előnyösen *transz* izomerek.

A (III) képlet szerinti előnyben részesített vegyület a 2-[*transz*-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-{N-metil-N-[2-(metil-amino)-etil]-karbamoiloxi}-1,4-naftokinon.

A (II) képlet szerinti vegyületek egy további előnyben

részesített csoportja a (IV) képlettel fejezhető ki,



melyben R^5 , R^6 és R^7 jelentése megegyezik a korábban megadottakkal.

A (IV) képlet szerinti előnyben részesített vegyület a 2-[transz-(4-t-butil-ciklohexil)-metil]-3-{N-metil-N-[2-(metil-amino)-etil]-karbamoiloxi}-1,4-naftokinon.

A "szénhidrogén" csoport kifejezésen alifás csoportot (például egyenes, elágazó láncú vagy ciklusos alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportot), karbociklikus arilcsoportot, illetve alifás csoporttal tetszőlegesen szubsztituált karbociklikus arilcsoporttal szubsztituált alifás csoportot vagy alifás csoporttal szubsztituált karbociklikus arilcsoportot értünk.

Úgy tartjuk, hogy a (II) képlet szerinti vegyület karbonát- vagy karbamát-származékai a megfelelő hidroxil-naftokinon elő-drogjai, vagyis, a karbamát- vagy karbonátcsoportot *in vivo* lehasítva az (I) képlet szerinti vegyületet kapjuk, melyben R^b jelentése hidroxilcsoport.

A (II) képlet szerinti vegyületekről azt tartjuk, hogy parazita egysejtűek elleni aktivitással rendelkeznek, különösen azon organizmusok ellen, melyekre a megfelelő hidrox-naftokinonok hatásosnak mutatkoztak; ilyenek a Plasmodium fajok, például *P. falciparum*; az Eimeria fajok, pl. *E. tenella* és *E. acervulina*; a Theileria fajok, pl. *T. parvum* és *T. annulata*; a *Cryptosporidium*, valamint a *Toxoplasma gondii* és a *Pneumocystis carinii* parazita organizmus, s ezáltal alkalmazhatók emlősök (beleértve az embert) parazitafertőzéseinek, mint a parazita protozoák okozta fertőzések (pl. malária, coccidiosis, cryptosporodiosis, toxoplazmosis és a *P. carinii*, például a *P. carinii* pneumonia /PCP/ által okozott fertőzés) kezelésében és/vagy megelőzésében.

Tudni kell, hogy a (II) képlet szerinti vegyületnek (vagy sójának) a felsorolt betegségek kezeléséhez vagy megelőzéséhez szükséges mennyisége többek között az alkalmazott konkrét vegyülettől, az alkalmazás módjától, a kezelt emlős (pl. ember) korától és testtömegétől, valamint a betegség természetétől és súlyosságától függ. Általában, ember esetében a malária kezeléséhez megfelelő dózis a napi 0,1-200 mg/testömegkilogramm tartomány, például 1 mg/kg-tól 100 mg/kg-ig, előnyösen 10-40 mg/kg. Megjegyezzük, hogy újszülöttek kezeléséhez alacsonyabb dózisok szükségesek.

A profilaktikus kezeléshez a (II) képlet szerinti vegyület (vagy sója) ritkábban is adható, például egy dózisban

másnaponként, hetente kétszer, vagy havonta egyszer vagy kétszer. A profilaktikus kezeléshez alkalmazott adagolás többek között a beadás gyakoriságától, illetve, amennyiben depókészítményt vagy kontrollált kibocsátású készítményt alkalmazunk, az aktív összetevő felszabadulásának arányától függ. Ilyenformán, a heti egyszeri alkalmazást illetően a megfelelő dózis a 0,1-100 mg/kg tartomány, pl. 0,5-50 mg/kg, előnyösen 5-50 mg/kg.

Megjegyezzük, hogy az említett dózisokat természetesen a (II) képlet szerinti vegyületre számítottuk ki, s abban az esetben, ha a sóját alkalmazzuk, változtatásra van szükség.

A találmány tehát eljárást biztosít parazitaferőzések, például protozoaferőzések (mint a malária), vagy *P. carinii* okozta ferőzések kezelésére és/vagy megelőzésére emlősökben (pl. emberben), melynek során az említett ferőzésben szenvedő vagy arra érzékeny emlősnek a (II) képlet szerinti vegyületet vagy fiziológiailag alkalmas sóját adjuk.

A találmány további tárgya a (II) képlet szerinti vegyület vagy fiziológiailag megfelelő sójának gyógyászati alkalmazása, például a korábban leírt parazitabetegségek kezelésében és/vagy megelőzésében.

A találmány további tárgya a (II) képlet szerinti vegyület vagy fiziológiailag megfelelő sójának alkalmazása a fentiekben leírt parazitaferőzések kezeléséhez és/vagy

megelőzéséhez alkalmas gyógyszerek előállításában.

A (II) képlet szerinti vegyületet vagy fiziológiailag megfelelő sóját - a találmány szerinti alkalmazását illetően - előnyösen gyógyszerkészítményként állítjuk elő. Az ilyen gyógyszerkészítmények a (II) képlet szerinti vegyületet vagy fiziológiailag megfelelő sóját általában egy vagy több, gyógyszerészetileg megfelelő hordozóval, és tetszés szerint egyéb gyógyászati és/vagy profilaktikus összetevőkkel együtt tartalmazzák. A hordozó(k)nak abban az értelemben kell gyógyszerészetileg megfelelőnek lenni, hogy kompatibilis(ek)-e a készítmény egyéb összetevőivel, illetve, hogy nem károsak-e a befogadó szervezetre.

Ilyenformán, találmány további tárgya gyógyszerkészítmény, amely a (II) képlet szerinti vegyületet vagy gyógyszerészetileg megfelelő sóját gyógyszerészetileg megfelelő hordozóval együtt tartalmazza.

A találmány egy másik tárgya eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, melynek során a (II) képlet szerinti vegyületet (vagy annak gyógyszerészetileg megfelelő sóját) egy gyógyászatiilag megfelelő hordozóval asszociáljuk.

A (II) képlet szerinti vegyület (vagy sója) gyógyszerkészítményként alkalmasan egységdózis formájában prezentálható. A megfelelő egységdózisú készítmények a (II) képlet szerinti vegyületet (vagy fiziológiailag megfelelő

sóját) 10 mg-tól 1 grammig terjedő mennyiségben tartalmazzák.

A gyógyszerkészítmények közé tartoznak az orális, topikális (dermális, bukkális és szublingvális), rektális, parenterális (szubkután, intradermális, intramuszkuláris és intravénás) alkalmazáshoz használható készítmények. A készítmény, ahol helyénvaló, alkalmasan határozott egységdózisban biztosítható, s a gyógyszerészet tudományban jól ismert eljárások bármelyikével előállítható. Valamennyi módszer magában foglalja a (II) képlet szerinti vegyület (vagy fiziológiailag megfelelő sója) folyékony hordozókkal vagy finoman aprított szilárd hordozókkal (vagy mindkettővel) történő egyesítését, majd amennyiben szükséges, a terméket a kívánt készítménnyé alakítjuk.

Az orális beadáshoz alkalmas gyógyszerkészítményeket, melyekben a hordozó szilárd, leginkább egységdózis készítményekként (például pirulák, kapszulák vagy tabletták formájában) adjuk, melyek mindegyike az aktív összetevő(k) előre meghatározott mennyiségét tartalmazza. A tabletták préseléssel vagy formázással, tetszés szerint egy vagy több járulékos összetevővel együtt állíthatók elő. A préselt tabletták a - tetszés szerint kötőanyaggal, kenőanyaggal, inert diluenssel, felületaktív szerrel vagy diszpergáló ágenssel összekevert - aktív összetevő(k) szabadon folyó alakjának (pl. por vagy granulátum) alkalmas készülékben történő préselésével állíthatók elő. Az öntve formázott

tabletták a porrá alakított aktív összetevő(k) valamely alkalmas hordozóval, megfelelő készülékben végzett formázásával állíthatók elő. A tabletták tetszés szerint bevonattal láthatók el, vagy bevonat nélkül felületük tetszőlegesen kezelhető. A kapszulák az aktív alkotórész(ek)e)t önmagukban, vagy egy vagy több kiegészítő összetevővel keverve kapszula héjba töltve - majd hagyományos módszerekkel lezárva - állíthatók elő. Az ostyatokos kapszulák analógok a kapszulákkal, s ezekben az aktív alkotórész(ek) a kiegészítő összetevőkkel együtt rizspapír tokba van(nak) zárva. A (II) képlet szerinti vegyület (vagy fiziológiailag alkalmas sója) diszpergálható granulummokként is elkészíthetők, melyek az alkalmazás előtt vízben oldhatók vagy ételre szórhatók. A granulátumok például tasakokba csomagolhatók. Az orális alkalmazáshoz való készítmények, melyekben a hordozó folyadék, vizes vagy nem vizes folyadéokban készített szuszpenzió, vagy olaj/víz folyékony emulzió, pl. szirup, elixír, emulzió vagy potio (kanalas orvosság) formájában adhatók. A szirupok oly módon állíthatók elő, hogy az aktív összetevő(ke)t cukor (pl. szacharóz) koncentrált vizes oldatához adjuk, melyhez egyéb kiegészítő összetevőket adhatunk, például ízesítőanyagokat, a cukor kristályosodását megakadályozó szereket, vagy az egyéb alkotóelemek oldékonyságát növelő szereket, mint amilyenek a többértékű alkoholok, pl. a glicerín vagy a szorbitol.

Az orális alkalmazáshoz való készítmények közé tartoznak a

kontrollált kibocsátású dóziskészítmények, például tabletták, melyekben az aktív alkotórész(ek) megfelelő, kibocsátást kontrolláló anyagban vannak elhelyezve, vagy megfelelő, kibocsátást kontrolláló filmmel vannak bevonva. Az ilyen készítmények különösen alkalmasak a profilaktikus felhasználáshoz.

A rektális alkalmazáshoz való gyógyszerkészítmények (melyekben a hordozó szilárd halmazállapotú), leginkább egységdózisú végbélkúpokként alkalmazhatók. A megfelelő hordozók közé tartoznak a kakaóvaj és a tudományban széleskörűen alkalmazott egyéb anyagok. A végbélkúpok alkalmas módon az aktív összetevő(k) lágyított vagy olvasztott hordozóval (hordozókkal) történő összekeverésével, majd lehűtéssel és öntőformában történő formázással állíthatók elő.

Parenterális alkalmazáshoz való gyógyszerkészítmények közé tartoznak az aktív összetevő(k) vizes vagy olajos hordozókban készített steril oldatait vagy szuszpenziói. Az injektálható készítmények kialakíthatók egységnyi dózis injektáláshoz vagy folyamatos infúzióhoz. Az ilyen készítmények alkalmas módon egységdózisú vagy többdózisú edényekben tárolhatók, melyeket a készítmény betöltése után (a felhasználásig) lezárunk. Más módon, az aktív alkotórész(ek) lehetnek por alakban is, például fagyasztva szárított porok, melyeket a felhasználás előtt alkalmas hordozóban, például steril, pirogénmentes vízben oldunk fel.

A (II) képlet szerinti vegyület (vagy fiziológiailag megfelelő sója) hosszú hatású depókészítményként is kialakítható, amely intramuszkuláris injekcióval vagy pl. szubkután vagy intramuszkuláris implantációval vihető be a szervezetbe. A depókészítmények (depógyógyszerek) tartalmazhatnak például megfelelő polimer vagy hidrofób anyagokat, vagy ioncserélő gyantákat. Az ilyen hosszú működésű készítmények különösen alkalmasak a profilaktikus felhasználáshoz.

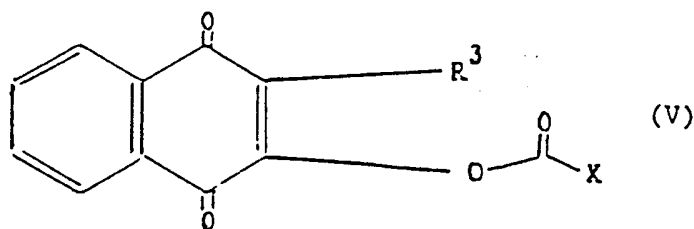
Míg a találmány szerinti vegyületek bármely ismert eljárással - például a fentiekben leírtak szerint - előállíthatók, tulajdonságaikat tekintve különösen alkalmasak például vizes oldatokként való kialakításhoz, melyek injektáláshoz alkalmazhatók. A 2-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-{N-metil-N-[2-(metil-amino)-etil]-karbamoiloxi}-1,4-naftokinon a hidroxí-naftokinonnál nagyobb vízoldékonysággal rendelkezik.

Tudni kell, hogy a fentebb említett hordozókon kívül a különböző alkalmazási módokhoz való gyógyszerkészítmények tartalmazhatnak még egy vagy több további vivőanyagot, úgy mint diluenseket, puffereket, ízesítőanyagokat, kötőanyagokat, felületaktív anyagokat, dúsítóanyagokat, kenőanyagokat, tartósítószerket (belértve az antioxidánsokat) és hasonlókat, valamint olyan anyagokat, melyek abból a célból vannak jelen, hogy a kezelni kívánt recipiens vérével izotóniássá tegyék a készítményt.

A találmány szerinti vegyületek más gyógyszerekkel - például egyéb maláriaellenes szerekkel [mint a 4-amino-kinolinek (pl. klorokin, amodiakin); a 8-aminokinolinek (pl. primakin); klorokin; meflokin; kinin; kinidin; artemisinin; artesumát; artemether; halofantrin; a dihidrofolát-reduktáz inhibitorok (pl. pyrimetamin); a szulfonamidok (pl. szulfadoxin); proguanil; klór-proguanil; dapszon, hidroxinaftokinonok; vagy elegyek: pl. pyrimetamin/ szulfadoxin, pyrimetamin/dapszon és pyrimetamin/szulfalén], antibakteriális szerekkel (pl. trimetoprim-szulfametoxazol elegy), anticoccidiális szerekkel (pl. monenzin, halofuginon, arprinocid, amprolium, dinitolmid, robenidin vagy szalinomicin) vagy antibiotikumokkal (pl. klindamicin, tetraciklin, doxiciklin vagy spiromicin), valamint a *Pneumocystis carinii* ellen aktív szerekkel (pl. pentamidin v. eflornitin) együttesen vagy párhuzamosan alkalmazhatók.

Ha a (II) képlet szerinti vegyületet egy másik gyógyszerrel együtt alkalmazzuk, mindkét vegyület dózisa eltérhet attól a dózistól, amely akkor kívánatos, ha a vegyületet önmagában alkalmazzuk. A megfelelő dózisokat a szakemberek könnyen meghatározhatják.

A (II) képlet szerinti vegyületek az (V) képlet szerinti vegyület



(melyben R^3 jelentése megegyezik a korábban megadottakkal, X jelentése halogénatom) és a (VI) képlet szerinti vegyület



(melyben n, A, R^6 és R^7 jelentése megegyezik a fentebb megadottakkal) reakciójával állíthatók elő, feltéve, hogy ha olyan vegyületet kell előállítani, melyben R^6 és R^7 egyikének vagy mindegyikének jelentése hidrogénatom, úgy a megfelelő vegyületet a hidrogén helyén $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^8$ csoporttal állítjuk elő, s ezt a csoportot később eltávolítjuk.

A reakció alkalmas módon a reagensekre inert oldószer jelenlétében végezhető. Az alkalmazható oldószerek közé tartoznak az aromás szénhidrogének, pl. a benzol vagy a toluol; a halogénezett szénhidrogének, pl. a kloroform és a diklór-metán; a bipoláris aprotonos oldószerek, pl. dimetil-formamid v. hexametil-foszfor-triamid; az éterek, pl. a tetrahidrofurán és a dioxán; a piridin; az acetonitril; a trimetil-foszfát és a trietil-foszfát. A reakcióhőmérséklet alkalmas módon -80°C -tól 100°C -ig terjed, elsősorban 0°C -tól 30°C -ig.

A reakció előnyösen bázis jelenlétében hajtható végre. A bázis lehet szerves bázis, pl. piridin, 4-dimetil-amino-piridin, tercier amin, pl. trietil-amin vagy 1,8-diza-biciklo[5,4,0]-7-undecén (DEU), továbbá szervetlen bázis,

pl. alkálifém-karbonát (kálium-karbonát vagy nátrium-hidrogén-karbonát).

Azon (II) képlet szerinti vegyület előállításához, melyben R^1 , R^2 és R^4 jelentése karbonát- vagy karbamátcsoport, a reakciót a kinon hagyományos módon végzett redukciója után kell végrehajtani.

A sóképzés szintén a tudományban jól ismert módszerekkel hajtható végre, melynek során a (II) képlet szerinti vegyületet megfelelő savval reagáltatjuk.

A $-CO-O-R^B$ védőcsoport eltávolítása alkalmas módon savval végezhető; például, ha R^B terc-butilcsoport, hidrogén-kloriddal (éterben).

Az (V) képlet szerinti vegyületek alkalmas módon a megfelelő hidrox-naftokinonból *in situ* állíthatók elő; például, ha X jelentése klóratom, akkor a hidrox-naftokinon foszgénnel, (fentebb leírt) inert oldószerben - a karbamát oldallánchoz való kapcsolódáshoz alkalmazott bázis jelenlétében - végzett reakcióval. E reakciót $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ között, előnyösen $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ között hajtjuk végre.

A (IV) képlet szerinti vegyületek a hidrox-naftokinon-származékok szintéziséhez ismert eljárások szerint állíthatók elő, mint amilyeneket a 2,553,424; 3,367,830; 3,347,742 számú Amerikai Egyesült Államok-beli

szabadalmakban, az 1,553,424 számú Egyesült Királyság-beli szabadalomban, a 2,228; 77,551; 77,550 számú európai szabadalmakban, valamint a 123,238 számú európai szabadalmi bejelentésben írtak le. Ilyenformán, például a (IV) képlet szerinti vegyület 2-halogén- (pl. 2-klór)-1,4-naftokinon és a kívánt R^3 csoportot szolgáltató vegyület reakciójával, majd lúgos hidrolízissel állítható elő. Ha R^3 tetszőlegesen szubsztituált ciklohexilcsoport, vagy tetszőlegesen szubsztituált ciklohexil-metilcsoport, úgy R^3 a megfelelően szubsztituált ciklohexil-karbonsavval vagy ciklohexil-ecetsavval végzett reakcióval vihető be.

A találmány a továbbiakban a következő, nem korlátozó jellegű példákkal jellemezzük.

***Plasmodium yoelii* elleni in vivo aktivitás egerekben**

Tesztvegyületek

A vegyület: 2-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-{N-metil-N-[2-(metil-amino)-etil]-karbamoiloxi}-1,4-naftokinon-hidroklorid-monohidrát.

B vegyület: 2-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-{N-[2-(metil-amino)-etil]-karbamoiloxi}-1,4-naftokinon-hidroklorid-monohidrát.

C vegyület: 2-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-{N-metil-N-[3-(metil-amino)-propil]-karbamoiłoxi}-1,4-naftokinon

D vegyület: transz-2-[4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-[piperazin-N-karboniłoxi]-1,4-naftokinon-hidroklorid-dihidrát

(I) vegyület: 2-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-hidroxi-1,4-naftokinon.

Az A, B, C és (I) vegyületet az alábbiakban leírt eljárás szerint orálisan és intravénásan alkalmaztuk.

Eliárás

A teszt eljárás a négynapos szuppresszív teszt módosított változata. A *P. yoelii* YM törzsét kétszer egy hétig egerekben tartottuk. A fertőzött vért összegyűjtöttük, és normál sóoldattal hígítottuk, miáltal 3×10^6 darab parazita-fertőzött eritrocita/ml koncentrációjú oltóanyagot kaptunk. Az 1. nap reggelén a teszt-állatokat (18-20 g testtömegű, hím CD-1 egerek) farok vénán keresztül intravénásan, egerenként 0,1 ml oltóanyaggal fertőztük meg.

Orális alkalmazás (p.o.)

Az A, B és (I) vegyületeket 0,25 %-os celakolban rozsdamentes acélgolyókkal golyós őrléssel dolgoztuk fel. A teszt előtt a teljes szükségletet elkészítettük, majd 4 °C-

on tároltuk.

Az egerek négy vagy több, általában öt csoportjának mindhárom tesztvegyületet orálisan (p.o.) adtuk be, s mindegyik csoport eltérő dózist kapott (hígítás). Egy másik egércsoportot kontrollként csak celakollal kezeltünk (valamennyi vegyület ED₅₀ értékének kiszámításához összesen 30 egeret használtunk). Az egereket a fertőzés után 24 órával dóziskezeltük.

Intravénás alkalmazás (i.v.)

Az A és B tesztvegyületek intravénás alkalmazáshoz való készítményeit a vegyületek közvetlenül felhasználás előtt vízben végzett feloldásával készítettük, s a fertőzés után 24 órával egy adagban a fark vénán keresztül adtuk be.

Az 5. nap reggelén valamennyi egér farkból vett véréből kenetet készítettünk, s mértük a parazitémiát (kórokozók jelenléte a vérben). Az ED₅₀ értékek meghatározásához az adatokat szigmoid dózis-reakció görbéhez mutatott legjobb illeszkedés alapján analizáltuk. Az eredményeket az I. táblázatban mutatjuk be.

I. TÁBLAZAT

Vegyület	Adagolás	
	ED ₅₀ (mg/kg)	
	1 x p.o.	1 x i.v.
(I)	0,16	0,12
(A)	0,15	0,12
(B)	0,2	0,27
(C)	0,4	0,29
(D)	0,4	-

Pneumocystis carinii elleni *in vivo* aktivitás egerekben

A tesztelt gyógyszerek

Septrin: 200 mg szulfametoxazol/40 mg trimetoprim/5 ml tartalmú Wellcome Paediatric Suspension;

Atovaquon: 2-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-hidroxi-1,4-naftokinon;

Tesztvegyület: 2-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-{N-metil-N-[2-(metil-amino)-etil]-karbamoiloxi}-1,4-naftokinon-hidroklorid-monohidrát.

Eljárás

Pneumocystis carinii (PC)-mentes nőstény SCID (C.B-17/1cr-

scid/scid) egereket (20-25 g) először dexametazonnal (2 m/l ivóvízben) kezeltünk, majd hét nap múlva egy dózisban, hűtve tartósított, egérből származó PC-vel (dózis: kb. 2×10^4 ciszta ekvivalens kb. 10^6 trophozoittal) tracheán keresztül megfertőztük. A gyógyszereket a profilaktikus alkalmazás szempontjából vizsgáltuk, melynek során valamennyi gyógyszerrel a 10 egérből álló csoportokat a fertőzés utáni első naptól a 42. napig naponta orálisan kezeltük. A kísérleteket befejeztük és az utolsó dózis beadása után valamennyi egeret leöltük. A tüdőt eltávolítottuk, és egy véletlenszerűen kiválasztott tüdő jellemző részéből lenyomat kenetet készítettünk. A tüdőkeneteket a *P. carinii* ciszták immunfluoreszcens antitest teszt kit (Detect IF *P. carinii*, Shield Diagnostic Ltd.) alkalmazásával történő kimutatásához megfestettük. A tárgylemezeket a *P. carinii* fertőzés intenzitásának meghatározásához a teljes kenet 100-szoros nagyításával mikroszkóp alatt vizsgáltuk, s megszámloltuk az erősen fluoreszcens sejteket. A keneteket a következő számozással jelöltük:

- 0 = 0 ciszta/kenet
- +1 = 1-5 ciszta/kenet
- +2 = 6-50 ciszta/kenet
- +3 = 51-250 ciszta/kenet
- +4 = 250-nél több ciszt/kenet

Gyógyszerkészítmény

Septrint ivóvízben hígítottunk; a dózist annak alapján

számítottuk ki, hogy az egerek naponta minimum 2,5 ml vizet isznak. Az atovaquont 0,25 %-os celakolban készített szuszpenzióként alkalmaztuk. A tesztvegyületet desztillált vízben feloldottuk, s az oldatot az elkészítés után egy órán belül beadtuk.

Eredmények

Az eredmények, melyek az alábbi II. táblázatban láthatók, két független vizsgálat alapján adódtak, s úgy fejeztük ki, hogy a csoportokban a 10 egér közül átlagosan hány volt fertőzött. Az eredményeket a kontroll százalékában is kifejezzük (adagolás naponta perorálisan, desztillált vízzel).

II. TABLAZAT

Kezelés	Átlagos fertőzöttség + szórás	Kontroll %
Kontroll	3,6 + 0,2	100 %
Septrin (250/50 mg/kg/nap	0,1 + 0,1	3 %
Atovaquon (100 mg/kg/nap, p.o.)	1,5 + 0,3	43 %
Tesztvegyület (100 mg/kg/nap p.o.)	0,1 + 0,1	3 %

Készítmények

A következő példák a találmányban alkalmazható gyógyszerkészítményeket jellemzik, különös tekintettel a 2. példa vegyületeire. Nyilvánvaló lesz, hogy a (II) képlet szerinti egyéb vegyületek hasonló módon készíthetők el.

A) Injektálható oldat

Intramuszkuláris injektáláshoz alkalmas oldat a következő anyagok elegyítésével állítható elő:

2. példa szerinti vegyület	9,5 tömegrész
Dimetil-szulfoxid	19,0 tömegrész
Szorbitán-monooleát	4,5 tömegrész
Kukoricaolaj	<u>67</u> tömegrész
	100,0

B) Injektálható oldat

2. példa szerinti vegyület	5 tömegrész
N-metil-pirrolidon	48,3 tömegrész
Tween 80	2 tömegrész
Span 80	4,7 tömegrész
Miglyol 812	<u>40</u> tömegrész
	100,0

C) Tabletta

2. példa szerinti vegyület	25,0 mg
Laktóz BP	48,5 mg
Mikrokristályos cellulóz BP	10,0 mg
("Avicel pH 101")	
Kevéssé szubsztituált hidroxipropil- cellulóz BP ("LHPC LH-11")	10,0 mg
Nátrium keményítő glikolát BP	3,0 mg
("Explotab")	
Povidon BP ("K30")	3,0 mg
Magnézium-sztearát BP	0,5 mg

D) IV fagyasztva szárított oldat

2. példa szerinti vegyület	50 mg
Injektálható vízzel	10 ml-re kiegészítve

A naftokinont injektálható vízben oldjuk, filtrálással sterilizáljuk, majd üvegfiolába töltjük és fagyasztva szárítjuk. A készítményt röviddel a felhasználás előtt injektálható vízzel regeneráljuk.

E) Kapszula

2. példa szerinti vegyület	100 mg
Keményítő 1500	150 mg
Magnézium-sztearát	2,5 mg

A fenti összetevőket kemény zselatin kapszulába töltjük.

F) Aeroszol készítmények

- a) 2. képlet szerinti vegyület, mikronizált 1.0 mg
Aeroszol hajtóanyaggal 5,0 ml-re

A mikronizált vegyületet az aeroszol hajtóanyagban szuszpendáljuk, majd a kapott szuszpenziót nyomással szelepnnyíláson keresztül, előre kialakított aeroszolos tartályokba töltjük (tartályonként 5 ml-t).

- b) 2. képlet szerinti vegyület, mikronizált 1,0 mg
Arlacel 85 0,1 m/V %
Aeroszol hajtóanyaggal 5 ml-re

Az Arlacel 85-öt az aeroszol hajtóanyagban diszpergáljuk, majd hozzáadjuk a 4. képlet szerinti vegyületet. A szuszpenziót nyomással szelepnnyíláson keresztül előre kialakított aeroszolos tartályokba töltjük (tartályonként 5 ml-t).

G) Inhaláláshoz való por

2. példa szerinti vegyület, mikronizált 1,0 mg
Laktóz 29,0 mg

A mikronizált vegyületet porrá őröljük és a laktózzal keverjük össze. A kapott porkeveréket kapszulánként 30 mg mennyiségben kemény zselatin kapszulákba töltjük.

terc-butil-N-metil-N-[2-(metil-amino)-etil]-karbamát

Ezt a vegyületet W.S Saari, J.E. Schwering, P.A. Lyle, S.J. Smith és E.L. Engelhardt (J. Med Chem, 33, 97, 1990) eljárása szerint N-N'-dimetil-etilén-diaminból állítottuk elő.

Bisz-[2-[(terc-butoxi-karbonil)-aminol-etil]-amin

Tetrahidrofuránban (5 ml) oldott dietilén-triamin (10 g, 97 ml; Lancaster szintézis) 0 °C-ra hűtött kevert oldatához cseppenként tetrahidrofuránban (50 ml) oldott di-terc-butil-dikarbonát (10,5 g; 48 mM) oldatát adtuk. Az elegyet hagytuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 18 órán keresztül kevertük, leszűrtük, *in vacuo* koncentráltuk és sóoldat és etil-acetát között osztottuk meg. A vizes fázist egyszer etil-acetáttal extraháltuk, az egyesített extraktumokat magnézium-szulfáton szárítottuk, *in vacuo* bekonzentráltuk, miáltal tiszta olaj (6,7 g) maradt vissza, melyet szilikagélen metanol/kloroform 1:4 arányú elegyével kromatografálva a címvegyületet tiszta olajként kaptuk (2 g; 27 %). NMR H (CDCl₃) 3,15-3,3 (4H, m), 2,75 (4H, t, J=5 Hz), 1,45 (18 H, s).

1. példa: 2-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-{N-metil-N-terc-butoxi-karbonil)-amino-etil]-karbamoiloxi}-1,4-naftokinon

Vízmentes diklór-metánban (60 ml) készített 2-hidroxi-3-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-1,4-naftokinon (3,7 g; 10 mmol) 0 °C-ra lehűtött, kevert szuszpenziójához egy részletben foszgén toluolban készített oldatát (10 ml; 1,25 M) adtuk. Az elegyhez cseppenként piridint (0,8 ml; 10 mmol) adtunk, s az oldatot 0 °C-on további 45 percig kevertük. Ehhez 15 percen keresztül terc-butil-N-metil-N-[2-(metil-amino)-etil]-karbamát (1,85 g; 10,5 mmol) és piridin (0,8 ml; 10 mmol) vízmentes diklór-metánban (10 ml) készített elegyét csepegtettük, s az elegyet szobahőmérsékleten 18 órán keresztül kevertük. Az elegyet diklór-metánnal (50 ml) hígítottuk, vízzel, 1M sósavval és vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, majd bekonzcentráltuk, miáltal narancsszínű olajat kaptunk. Ezt szilikagélen etil-acetát/diklór-metán 1:9 arányú elegyével kromatografáltuk, majd éter/hexán 1:2 arányú elegyével elválasztottuk (megosztás), s a címvegyületet kaptuk (3,12 g; 54 %), o.p.: 113-115 °C; NMR ¹H (CDCl₃) 8,0-8,2 (2H, m), 7,65-7,8 (2H, m), 7,1-7,3 (4H, m), 3,4-3,7 (4H, m), 3,15 (3H, 2 x s), 3,05-3,25 (1H, m), 3,0 (3H, 2 x s), 1,5-2,15 (9H, 2 x s).

2. példa: 2-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-{N-metil-N-[2-(metil-amino)-etil]-karbamoiłoxi}-1,4-naftokinon-hidroklorid-monohidrát

Hidrogén-kloriddal telített éterhez (30 ml) 2-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-{N-metil-N-[2-(N-metil-N-terc-butoxi-karbonil)-amino-etil]-karbamoiłoxi}-1,4-naftikinont (1,74 g; 3 mmol) adtunk, s az oldatot szobahőmérsékleten 5 órán keresztül kevertük. A csapadékot leszűrtük, éterrel mostuk, és *in vacuo* szárítottuk, miáltal a címvegyületet (1,48 g; 92 %) kaptuk. O.p.: >140 °C (lebomlás); NMR δ H (CDCl₃) 9,1-9,3 (1H, bs), 7,95-8,2 (2H, m), 7,65-7,85 (2H, m), 7,1-7,35 (4H, s), 3,7-4,0 (1H, br s), 3,0-3,5 (6H, m), 2,8 (3H, br s), 2,65 (1H, m), 1,75-2,15 (8H, m), 1,4-1,75 (2H, m).

A következő vegyületeket az 1. példában leírttal azonos módon állítottuk elő.

A 2-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-{N-[2-(N-metil-N-terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-karbamoiłoxi}-1,4-naftokinont terc-butil-N-metil-N-(2-amino-etil)-karbamátból (W.S. Saari és mtsi, J. Med. Chem., 33, 97, 1990) állítottuk elő. O.p.: 128-131 °C; NMR δ H (CDCl₃) 8,05-8,15 (2H, m), 7,65-7,8 (2H, m), 7,15-7,3 (4H, m), 3,5 (4H, m), 3,0-3,2 (1H, m), 3,0 (3H, s), 2,5-2,7 (1H, m), 1,75-2,15 (6H, m), 1,45-1,7 (11H, m).

A 2-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-{N-metil-N-[3-(N-metil-N-terc-butoxi-karbonil-amino)-propil]-karbamoiloxi}-1,4-naftokinont terc-butil-N-metil-N-[3-(metil-amino)-propil]-karbamátból (W.S. Saari és mtsi, J. Med. Chem., 33, 97, 1990) állítottuk elő (olajként); NMR δ H (CDCl₃) 8,0-8,2 (2H, m), 7,65-7,8 (2H, m), 7,1-7,35 (4H, m), 3,25-3,6 (4H, m), 3,0-3,25 (4H, m), 2,9 (3H, s), 2,5-2,7 (1H, m), 1,75-2,15 (8H, m), 1,4-1,7 (11H, m).

A 2-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-{N-etil-N-[2-(N-etil-N-terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-karbamoiloxi}-1,4-naftokinont terc-butil-N-etil-N-[2-(etil-amino)-etil]-karbamátból (W.S. Saari és mtsi, J. Med. Chem., 33, 97, 1990) állítottuk elő, olajként.

A 2-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-[N-terc-butoxi-karbonil-piperzin-N-karboniloxi]-1,4-naftokinont N-terc-butoxi-karbonil-piperzinből (Carpino és mtsi, J. Org. Chem., 48(5), 664, 1983) állítottuk elő, olajként.

A 2-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-{[2-(N-terc-butoxi-karbonil-amino)-etoxi]-karbamoiloxi}-1,4-naftokinont terc-butil-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-karbonátból (W.S. Saari és mtsi, J. Med. Chem., 33, 97, 1990) állítottuk elő; o.p.: 110-111 °C, NMR δ H (d₆-DMSO) 7,9-8,1 (4H, m), 7,3 (4H, s), 4,35-4,45 (2H, t, J=4 Hz), 3,5-3,6 (2H, t, J=4 Hz), 3,0-3,15 (1H, m), 2,5-2,7 (1H, m), 1,7-2,0 (6H, m), 1,45-1,65 (2H, m), 1,4 (9H, s).

A 2-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-{N,N-bisz-[2-(terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-karbamoiloxi}-1,4-naftokinont bisz-{2-[terc-butoxi-karbonil)-amino]-etil}-aminból állítottuk elő (sárga olajként); NMR δ H (CDCl₃) 8,0-8,2 (2H, m), 7,65-7,8 (2H, m), 7,1-7,3 (4H, m), 3,35-3,7 (4H, m), 3,15 (1H, m), 1,8-2,1 (4H, m), 1,45 (9H, br s), 1,4 (9H, br s).

A következő vegyületeket a 2. példában leírttal azonos módon, a megfelelő, terc-butoxi-karbonil védőcsoporttal ellátott karbonátokból vagy karbamátokból állítottuk elő:

2-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-{N-[2-(metil-amino)-etil]-karbamoiloxi}-1,4-naftokinon-hidroklorid-monohidrát, o.p.: 194-197 °C, NMR δ H (d₆-DMSO) 9,1-9,3 (2H, bs), 8,4-8,5 (1H, t), 7,8-8,1 (4H, m), 7,3 (4H, s), 3,4-3,6 (2H, m), 3,0-3,2 (3H, m), 2,55-2,75 (4H, m), 1,4-2,15 (8H, m).

2-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-{N-metil-N-[3-(metil-amino)-propil]-karbamoiloxi}-1,4-naftokinon-hidroklorid-monohidrát; o.p.: 208-210 °C, NMR δ H (CDCl₃) 8,1-8,2 (1H, d, J=5 Hz), 8,0-8,1 (1H, d, J=5 Hz), 7,65-7,85 (2H, m), 7,15-7,3 (4H, m), 3,05-3,35 (7H, m), 2,5-2,8 (5H, m), 1,45-2,1 (10H, m).

2-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-{N-etil-N-[2-(etil-amino)-etil]-karbamoiloxi}-1,4-naftokinon-hidroklorid-monohidrát; o.p.: 197-201 °C; NMR δ H (CDCl₃) 8,1-8,2 (1H, d, J=8

Hz) 7,65-7,8 (2H, m), 7,1-7,3 (4H, m), 3,0-4,1 (7H, m), 2,5-2,7 (1H, m), 1,25-2,15 (14H, m).

2-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-[piperazin-N-karboniloxi]-1,4-naftokinon-hidroklorid-dihidrát; o.p.: >160 °C (lebomlik), NMR δ H (de DMSO), 7,8-8,1 (4H, m), 7,25-7,4 (4H, m), 3,6-4,0 (4H, m), 3,0-3,5 (5H, m), 2,5-2,7 (1H, m), 1,7-2,05 (6H, m), 1,4-1,7 (2H, m).

2-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-[(2-metil-amino-etoxi)-karboniloxi]-1,4-naftokinon-hidroklorid; o.p.: 211-213 °C; NMR δ H (de DMSO): 7,95-8,05 (2H, m), 7,74-7,9 (2H, m), 7,33 (4H, s), 4,2-4,3 (2H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 3,0-3,2 (1H, m), 2,75 (3H, s), 2,5-2,7 (1H, m), 2,05-2,3 (2H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 1,4-1,7 (4H, m).

2-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-[N,N-bisz-(2-amino-etil)-karbamoiloxi]-1,4-naftokinon-dihidroklorid-dihidrát; o.p.: 215-218 °C; NMR δ H (de DMSO): 8,25-8,7 (4H, br), 7,85-8,15 (4H, m), 7,3-7,45 (4H, m), 3,5-4,0 (4H, m), 3,0-3,4 (5H, m), 2,7 (1H, m), 1,5-2,2 (8H, m).

3.példa: 2-[transz-(4-terc-butyl-ciklohexil)-metil]-3-{N-metil-N-[2-(N-metil-N-terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-karbomoiloxi}-1,4-naftokinon

Vízmentes diklór-metánban (250 ml) oldott 2-[transz-(4-terc-butyl-ciklohexil)-metil]-3-hidroxil-1,4-naftokinon (6,76; 19

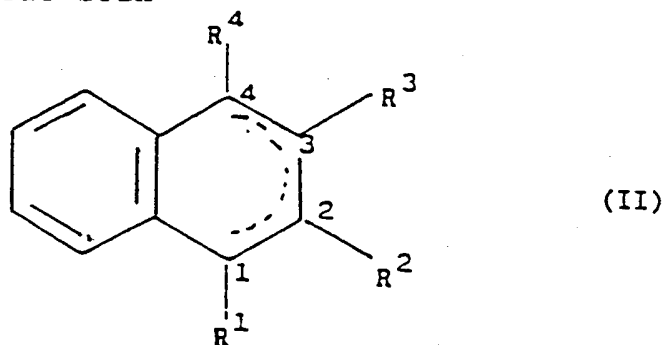
mmol) kevert oldatához nitrogén alatt cseppenként foszfént (20 ml; 12,5 %-os toluolos oldat), majd piridint (1,6 ml; 20 mmol) adtunk, s az elegyet 1 órán keresztül kevertük. Az elegyhez piridin (1,6 ml; 20 mmol) és terc-butil-N-metil-N-[2-(metil-amino)-etil]-karbamát (3,7 g; 21 mmol) oldatát csepegtettük, s a reakcióelegyet szobahőmérsékleten további 3,5 órán keresztül kevertük. Az oldószerek *in vacuo* elpárolgatatása sárga olajat eredményezett, amelyet szilikagélen - toluollal, majd etil-acetát/toluol (1:8) eleggyel eluálva - kromatografáltunk, miáltal a címvegyületet kaptuk (3,19 g; 31 %); o.p.: 117-118 °C; NMR δ H (CDCl₃): 8,05-8,15 (2H, m), 7,65-7,75 (2H, m), 3,45-3,6 (4H, m), 3,2-3,1 (3H, 2xs), 2,95 (3H, 2xs), 2,45-2,55 (2H, m), 1,7-1,9 (5H, m), 1,5 (9H, 2xs), 0,9-1,1 (5H, m), 0,85 (9H, s).

4. példa: 2-[transz-(4-terc-butil-ciklohexil)-metil]-3-{N-metil-N-[2-(metil-amino)-etil]-karbamoiłoxi}-1,4-naftokinon-hidroklorid

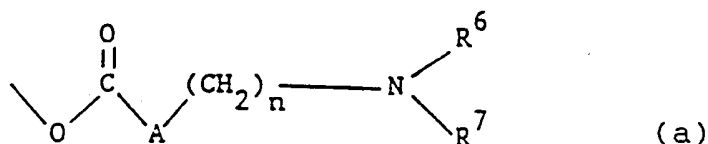
2-[transz-(4-terc-butil-ciklohexil)-metil]-3-{N-metil-N-[2-(metil-amino)-etil]-karbamoiłoxi}-1,4-naftokinont (1 g) HCl-dal telített éterhez (20 ml) adtuk, s az oldatot szobahőmérsékleten, sötétben 1,5 óráig kevertük. Az étert *in vacuo* elpárolgattva sárga olajat kaptunk, amelyet etil-acetátban oldottunk, majd leszűrtünk. A szűrlethez ciklohexánt adtunk, amely a címvegyület sárga por formájában (0,43 g) történő kicsapódását eredményezte; o.p. >140 °C (lebomlik).

Szabadalmi igénypontok

1. A (II) általános képlet szerinti vegyületek és fiziológiailag megfelelő sóik



melyben R^3 jelentése 1-5 szubsztituenssel - halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal, hidroxilcsoporttal, aminocsoporttal vagy mono- vagy di- C_{1-4} alkil-aminocsoporttal - tetszőlegesen szubsztituált 1-35 szénatomos szénhidrogéncsoport; és amennyiben a szaggatott vonal a naftalin gyűrű 2-es és 3-as helyzetű szénatomja közötti kettős kötést jelöl, úgy R^1 és R^4 jelentése =O csoport, és R^2 jelentése (a) csoport,



melyben $n = 2$ v. 3 , R^6 és R^7 - melyek lehetnek egyformák vagy különbözők - hidrogénatomot, tetszés szerint hidroxilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal vagy a (b) csoporttal



(melyben R^9 jelentése, tetszés szerint egy vagy két alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoporttal tetszőlegesen szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport) szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelöl, illetve R^6 és R^7 jelölheti a (c) csoportot,



melyben R^8 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

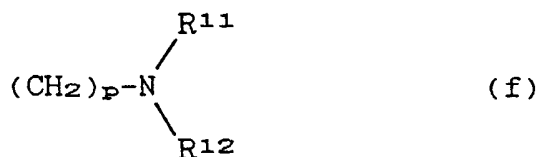
A jelentése oxigénatom vagy (d) csoport,



melyben R^5 jelentése hidrogénatom, tetszés szerint hidroxilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxilcsoporttal, vagy egy vagy két 1-6 szénatomos alkilcsoporttal tetszőlegesen szubsztituált aminocsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport; illetve R^5 jelenthet (e) csoportot,



melyben R^{10} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport; továbbá R^5 jelölhet (f) csoportot,



melyben $p = 2$ v. 3 , és R^{11} és R^{12} jelentése megegyezik a fentebb az R^6 és R^7 csoportokkal kapcsolatban megadottakkal; vagy ha A jelentése (d) csoport

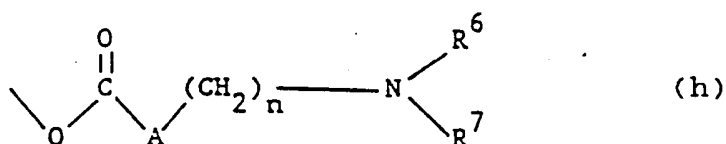


és $n = 2$, úgy az R^5 kapcsolódhat az R^6 csoporthoz, oly módon, hogy a (g) csoport



piperazin gyűrűt alkosson;

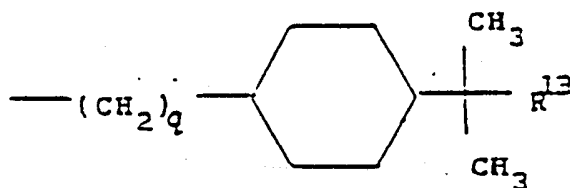
illetve, amennyiben a szaggatott vonal a naftalingyűrű 1-es és 2-es, valamint 3-as és 4-es szénatomja közötti kettős kötést jelöl, úgy R^1 , R^2 és R^4 mindegyikének jelentése (h) csoport,



melyben n , A , R^6 és R^7 jelentése megegyezik a fentebb megadottakkal.

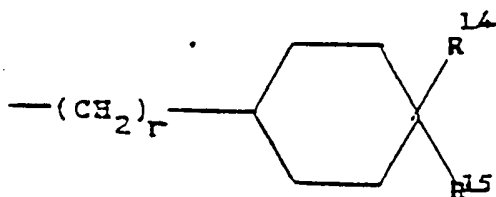
2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, melyekben R^3 jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport; 5-7 szénatomos cikloalkilcsoport, amely tetszés szerint szubsztituált lehet egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénnel szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxicssoporttal vagy egy vagy több 1-6 szénatomos alkilcsoporttal vagy halogénatommal tetszőlegesen szubsztituált fenilcsoporttal; illetve C_{1-10} alkil- C_{5-7} cikloalkilcsoport, melyben a cikloalkil rész tetszés szerint szubsztituálva lehet az 5-7 szénatomos cikloalkilcsoport esetében említettek szerint.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, melyekben R^3 az alábbi képlettel fejezhető ki,



melyben $q = 0$ vagy 1 ; és R^{13} jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, melyekben R^3 az alábbi képlettel fejezhető ki,

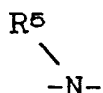


melyben $r = 0$ vagy 1 ; R^{14} jelentése hidrogénatom, és R^{15} jelentése halogénatom, halogénnel szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport, aril-alkoxicssoport, C_1 -salkil- C_1 -salkoxicssoport, vagy egy vagy két halogénatommal vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport; vagy mind az R^{14} , mind az R^{15} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek, melyekben R^3 jelentése 4-(4-klór-fenil)-ciklohexilcsoport

6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, melyekben R^3 a naftokinongyűrűre vonatkoztatva transz alakban helyezkedik el.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, melyekben A jelentése



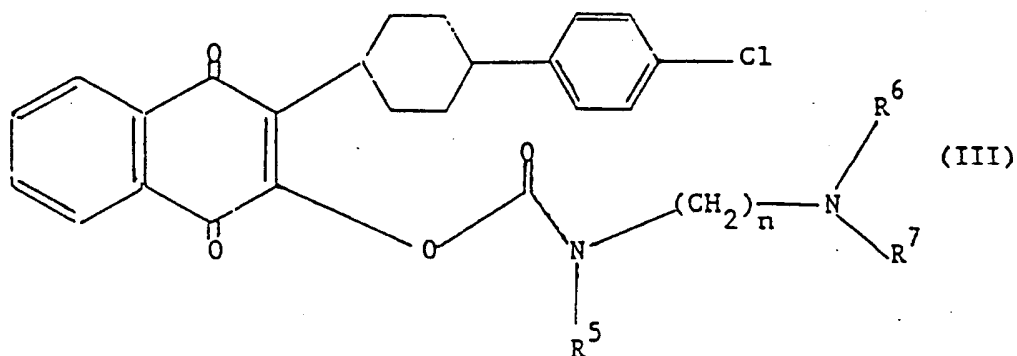
csoport, s R^2 jelentése karbamátcsoport.

8. A 7. igénypont szerinti vegyületek, melyekben R^5 , R^6 és R^7 mindegyikének jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

9. A 8. igénypont szerinti vegyületek, melyekben R^5 jelentése metil- vagy etilcsoport; R^6 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport; és R^7 jelentése hidrogénatom vagy $-CO-O-R^8$ csoport, melyben R^8 terc-butilcsoportot jelöl.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, melyekben R^1 és R^4 jelentése $=O$, s a szaggatott vonal a naftalingyűrű 2-es és 3-as szénatomja közötti kettős kötést jelöl.

11. Az 1. igénypont szerinti, (III) képlettel kifejezhető vegyületek



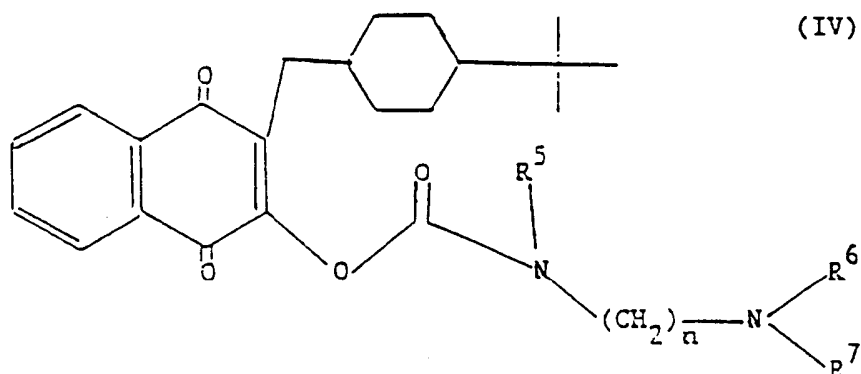
melyben R^5 , R^6 és R^7 jelentése megegyezik a fentebb megadottakkal, és fiziológiailag megfelelő sóik.

12. A 12. igénypont szerinti vegyületek, transz izomer alakban.

13. A 11. igénypont szerinti 2-[transz-4-(4-klór-fenil)-ciklohexil]-3-{N-metil-N-[2-(metil-amino)-etil]-karbamoiloxi}-1,4-naftokinon és fiziológiailag megfelelő sói.

14. A 13. igénypont szerinti vegyület hidroklorid-monohidrát sója.

15. Az 1. igénypont szerinti, (IV) képlettel kifejezhető vegyületek



melyben R^5 , R^6 és R^7 jelentése megegyezik a korábban

meghatározottakkal, és fiziológiailag megfelelő sóik.

16. A 15. igénypont szerinti 2-[transz-(4-terc-butil-ciklohexil)-metil]-3-{N-metil-N-[2-(metil-amino)-etil]-karbamoiloxi}-1,4-naftokinon és fiziológiailag megfelelő sói.

17. Eljárás parazita egysejtűek vagy *P. carinii* okozta fertőzések kezelésére és/vagy megelőzésére emlősökben, azzal jellemezve, hogy az említett fertőzésben szenvedő vagy arra érzékeny emlősnek a (II) képlet szerinti vegyület, vagy fiziológiailag megfelelő sója hatásos mennyiségét adjuk.

18. A (II) képlet szerinti vegyület vagy fiziológiailag megfelelő sójának gyógyászati alkalmazása.

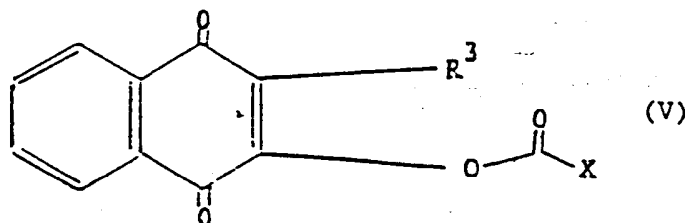
19. A (II) képlet szerinti vegyület vagy fiziológiailag megfelelő sójának alkalmazása parazitaferitőzés kezeléséhez és/vagy megelőzéséhez való gyógyszer előállításában.

20. Gyógyászati készítmény, amely a (II) képlet szerinti vegyületet vagy fiziológiailag megfelelő sóját egy vagy több, gyógyszerészetileg megfelelő vivőanyaggal, és tetszés szerint egyéb, a kezeléshez és/vagy a megelőzéshez alkalmas összetevővel együtt tartalmazza.

21. Egységdózis készítmény, amely a (II) képlet szerinti vegyületet vagy fiziológiailag megfelelő sóját 10 mg - 1 g

mennyiségben tartalmazza.

22. Eljárás a (II) képlet szerinti vegyület és fiziológiailag megfelelő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy az (V) képlet szerinti vegyületet,



melyben R^3 jelentése megegyezik a korábban megadottakkal, és X jelentése halogénatom; a (VI) képlet szerinti vegyülettel reagáltatjuk,



melyben n, A, R^6 és R^7 jelentése megegyezik a korábban megadottakkal; azzal a feltétellel, hogy ha olyan vegyület előállítása kívánatos, melyben az R^6 vagy R^7 egyike vagy mindegyike hidrogénatomot jelent, a megfelelő vegyületet a hidrogén helyén $-CO-O-R^8$ csoporttal állítjuk elő, melyet később eltávolítunk.

A meghatalmazott:

ADVOPATENT
SZABADALMI IRODA
KARÁCSONYI BÉLA
 szabadalmi ügyvivő