KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K I V O N A T

A találmány tárgya (1), (2), (3) vagy (4) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik, ahol

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-, klór-, brómatom, trifluor-metil- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^3 jelentése fenil-, fenoxi-, fenil-tio-, fenil-szulfinil-, fenil-$N(R^4)$-, furil-, tienil-, piridil-, tiazolil- vagy oxazolilcsoport, ahol a fenil-, fenoxi-, fenil-tio-, fenil-szulfinil-, fenil-$N(R^4)$-, furil-, tienil-, piridil-, tiazolil- vagy oxazolilcsoport adott esetben egyszeresen vagy kétszeresen egymástól függetlenül szubsztituálva van, a szubsztituens jelentése fluor-, klór-, brómatom, trifluor-metil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio- vagy 1-4 szénatomos alkil-szulfinil-csoport;

~~R^4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos acilcsoport;~~

X jelentése $-Y-$, $-CH_2Y-$, $-YCH_2-$, $-CH_2CH_2Y-$, $-YCH_2CH_2-$, $-CH_2YCH_2-$, $-CR^5=C(R^6)-$, $-CR^6=N-$ vagy $-N=C(R^6)-$ általános képletű csoport, (az csoport első atomja kapcsolódik a kinolingyűrűhöz); ahol az X csoportban lévő metiléncsoport adott esetben egymástól függetlenül egy vagy két 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesítve van,

Y jelentése $-CH_2-$ csoport, amely adott esetben egy vagy két 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesítve van, vagy $-O-$, $-S-$ vagy $-N(R^7)-$ csoport,

~~R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;~~

R^7 ~~jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos acilcsoport,~~

ahol az (1) és (2) általános képletű vegyületben

Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése egymástól függetlenül CR^8 általános képletű csoport vagy nitrogénatom, azzal a megkötésszelektív, hogy Z^1, Z^2 és Z^3 közül legalább az egyik szubsztituens jelentése nitrogénatomtól eltérő,

R^8 ~~jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-,~~ klór-, brómatom, trifluor-metil- vagy 1-4 szénatomos ~~alkilcsoport,~~

ahol a (3) általános képletű vegyületben a

Q^1 és Q^2 szubsztituens közül az egyik jelentése kénatom vagy egy NR^9 általános képletű csoport, és a másik jelentése CR^{10} általános képletű csoport vagy nitrogénatom, ~~azzal a megkötéssel, hogy az a gyűrű, amely a Q^1 és Q^2~~ szubsztituenst tartalmazza, egy további kettős kötést is tartalmaz, amely úgy helyezkedik el, hogy aromás gyűrű keletkezzen;

R^9 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^{10} jelentése hidrogén-, fluor-, klór-, brómatom, trifluor-metil- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

ahol a (4) általános képletű vegyületben

Q^3 és Q^4 közül az egyik szubsztituens jelentése nitrogénatom és a másiké szénatom, ~~azzal megkötéssel, hogy az~~ gyűrű, amely a Q^3 és Q^4 csoportot tartalmazza, tartalmaz egy további kettős kötést is, amely úgy helyezkedik el, ~~hogy aromás pirrolgyűrű~~ keletkezzen, és

R^{11} jelentése hidrogén-, fluor-, klór-, brómatom, trifluor-metil- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

a következő megkötésekkel:

1) X jelentése NR^7 általános képletű csoporttól eltérő;

2) az (1) általános képletű vegyületben amikor X jelentése $-CH_2CH_2-$ csoport és Z^1, Z^2 és Z^3 egyidejűleg CH-csoportot jelent, akkor R^3 jelentése szubsztituálatlan fenilcsoporttól eltérő;

3) a (3) általános képletű vegyületben, valamint az olyan (4) általános képletű vegyületben, ahol Q^4 jelentése nitrogénatom, X legalább két atomból álló hidat alkot, és az X összekötő elem azon atomja, amely a Q^1-et és Q^2-t, vagy a Q^3-at és Q^4-et tartalmazó gyűrűhöz kapcsolódik, mindenképpen szénatom;

4) az olyan (4) általános képletű vegyületben, ahol Q^3 jelentése nitrogénatom, X jelentése vagy $-CH_2CH_2-$ vagy $-CH_2CH_2CH_2-$ csoport, és az X-ben lévő egyes metiléncsoportok adott esetben a fentiek szerint szubsztituálva vannak; és

5) az olyan (4) általános képletű vegyületben, ahol Q^4 jelentése nitrogénatom, R^3 jelentése fenoxi-, fenil-tio-, fenil-szulfinil- és fenil-$N(R^4)$-csoporttól eltérő.

A találmány vonatkozik a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

501/96 KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY A

Immunszuppresszív hatású karbociklusos és heterociklusos kondenzált gyűrűt tartalmazó kinolin-karbonsavak

A találmány tárgya immunszuppresszív hatású karbociklusos és heterociklusos kondenzált gyűrűt tartalmazó kinolin-karbonsavak. A találmány vonatkozik a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és a vegyületek felhasználására is. Ezeket a vegyületeket szervátültetések után a kilökődés, a gazdaszervezetekben az átültetett szövetekkel szembeni betegség, autoimmun betegségek és krónikus gyulladásos megbetegedések, például de nem kizárólag psoriasis és rheumatoid arthritis kezelésére és/vagy megelőzésére használhatók emlősöknél.

Az US-4,680,299. számú szabadalmi leírásból ismert, hogy bizonyos 2-fenil-4-kinolin-karbonsav-származékok tumorgátló hatásúak. Ezeknek a vegyületeknek a bőr- és epitélium-megbetegedések kezelésére történő felhasználását az US-4,861,783. számú szabadalmi leírásban ismertették. A vegyületek immunmoduláló vagy immunszuppresszív hatása az US-4,968,701. számú szabadalmi leírásból ismert. Az US-5,204,329. számú szabadalmi leírásban ismertették, hogy ezek a vegyületek egy második immunszuppresszív hatású szerrel kombinálva a transzplantáció utáni kilökődés és egyéb betegségi állapotok kezelésére használhatók.

További 2-fenil-4-kinolin-karbonsav-származékokat írtak le arthritis kezelésére és immunszuppresszió kiváltására a 4,847,381. számú és a 4,968,702. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban.

A kémiai szakirodalomból ismertek a benz[c]akridin-7--karbonsavak és az 5,6-dihidrobenz[c]akridin-7-karbonsavak. Ezeket általában egy megfelelő izatinból kiindulva egy megfelelő 3,4-dihidro-1(2H)-naftalenonnal reagáltatva állítják elő az ún. Pfitzinger-reakcióval. A 4,918,077. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban számos referencia található ezekkel a vegyületekkel kapcsolatban, továbbá ismertetik, hogy az (A) általános képletű 3-fenil-5,6-dihidrobenz--[c]akridin-7-karbonsavak, a képletben R^1 többek között COOH, COONa vagy COOK csoportot jelent, R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluor-, klór-, bróm-, jódatom, metil-, etil-, trifluor-metil-, alkil-tio-, alkil-szulfinil- vagy alkil-szulfonil-csoport; és R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy együtt kénatom, tumorgátló hatásúak. Az 5,135,934. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból pedig ismert, hogy ezek a vegyületek immunszuppresszív és gyulladásgátló hatásúak.

Ugyancsak ismertek a (B) általános képletű, kondenzált gyűrűs kinolin-karbonsavak, ahol n értéke 1 és 4 közötti egész szám, R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, előállítása [lásd Huisgen és munkatársai, Ann. Chem. (1957) 610:57; Schoen és munkatársai, Rocz. Chem. (1964) 38:425; Chem. Abstr. 61, 1827g]. A Noelting és munkatársai, Chem. Ber. (1911), 44:2585] irodalmi helyről ismert ezen vegyületek és az olyan vegyületek előállítása, ahol R jelentése hidrogénatom, és ahol a $(CH_2)_n$ csoportot kénatom helyettesíti. Amikor a képletben R jelentése metilcsoport és a $(CH_2)_n$ csoportot kénatom helyettesíti, a vegyületek előállítása intermedierként hatásos karcinogén ható-

anyagok előállításához ugyancsak ismert, lásd Buu-Hoi, J. Chem. Soc. C (1966) 47.

A Takagi és munkatársai, Chem. Pharm. Bull. (1971) 19:1218 és a Chem. Pharm. Bull. (1972) 20:2051 irodalmi helyekről olyan (C) általános képletű 4,5-dihidrofuro[2,3-c]--akridin-6-karbonsavak előállítása ismert, ahol R jelentése metil-, fenil- vagy 4-bróm-fenil-csoport.

A (D) képletű vegyületet hatékony karcinogén hatású anyagok előállítására szolgáló intermedierként állították elő, lásd Buu-Hoi és munkatársai, J. Chem. Soc. (1958) 2418.

A Cagniant és munkatársai, Bull. Soc. Chim. Fr. (1969) 991 és a Bull. Soc. Chim. Fr. (1970) 322 irodalmi helyekről további (E) általános képletű tieno-akridin analógok előállítása ismert (a képletben R jelentése hidrogénatom vagy metil-csoport, n értéke 1 vagy 2).

Az (F) képletű vegyület szintézis intermedierként ismert (lásd Braunholtz és munkatársai, J. Chem. Soc. (1962) 4346).

A (G) általános képletű benzofuro[3,2-b]kinolinok, ahol R jelentése rövidszénláncú alkil- vagy karboxicsoport, amelyek oszteoporózis kezelésére használhatók, a japán 63-295,579. számon közzétett és a Chem. Abstr. 111, 187618 helyen referált szabadalmi leírásból ismertek. Yamaguchi és munkatársai (lásd J. Heterocyclic Chem. (1989) 26:285) egy halogénatommal szubsztituált analóg karbonsavakat és a megfelelő N-oxidokat állítottak elő szintézis intermedierként hatékony karcinogén, mutagén és tumorellenes anyagok előállításához. Azt az ugyanilyen képletű további vegyületet, ahol R jelentése karboxi-csoport, és a benzofurán gyűrűn egy metoxi-szubsztituens van,

az oxigénatomot pedig kénatom helyettesíti, Buu-Hoi és munkatársai állították elő, lásd Israel J. Chem. (1963) 1:369; Chem. Abstr. 60, 11998f).

Ugyancsak ismert (H) általános képletű indolo-kinolin-karbonsav-származékok előállítása, ahol R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, R^3 jelentése hidrogénatom vagy brómatom [lásd Degutis és munkatársai, Khim. Heterocikl. Szojegyin. (1986) 1375; Chem. Abstr. 107, 39658; Ezerskaite és munkatársai, Izv. Khim. (1989) 22:113; Chem. Abstr. 112, 66492; Izv. Khim. (1989) 22:232; Chem. Abstr. 113, 58979. Ezek a vegyületek elektrofotográfiás eljárásokhoz szenzitizáló szerként használhatók.

A Holt és munkatársai, J. Chem. Soc. (1947) 607 irdodalmi helyen ugyancsak ilyen típusú vegyületek szintézisét ismertetik.

Ismert az (I) általános képletű fluorozott benzotio-pirano-kinolin-karbonsavak előállítása, lásd Fravolini és munkatársai, Ann. Chim. (1968) 58:1155; Chem. Abstr. 70, 47334.

A (J) általános képletű vegyületek, ahol R jelentése hidrogén- vagy halogénatom, előállítását a Hou és munkatársai, Youji Huaxue (1991) 11:615 irodalmi helyen írták le.

A (K) általános képletű 7-karboxi-izokromano[4,3-b]-kinolin-származékok előállítását és gyulladásgátló hatását a Wang és munkatársai, Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao (1991) 12:59; Chem. Abstr. 115, 49457; Zhongguo Yiyao Gongye Zashi (1991) 22:103; Chem. Abstr. 115:183138 irodalmi helyeken ismertették (a képletben R jelentése hidrogén- vagy halogén-

atom vagy metilcsoport). Hasonló vegyületet (a (K) általános képletben az R csoport hiányzik és az oxigénatomot kénatom helyettesíti) állítottak elő a Braun és munkatársai, Chem. Ber. (1929) 62:2416; és a Kiang és munkatársai, J. chem. Soc. (1951) 1909 irodalmi hely szerint. Ez utóbbi vegyület hatását nem ismertették.

Az (L) általános képletű dibenzo-nafthidrid-származékokat, ahol R^1 jelentése hidrogénatom, klóratom vagy metilcsoport, R^2 jelentése hidrogénatom, klóratom vagy metoxicsoport és R^3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, mint lehetséges karcinogén hatású anyagokat írták le a Roussel és munkatársai, J. Chem. Soc. (1965) 5458 irodalmi helyen.

Az (M) általános képletű kinolinin-nafthidrid-származékok, ahol R jelentése hidrogénatom vagy acetilcsoport, ugyancsak ismertek (lásd Settimo és munkatársai, J. Heterocyclic Chem. (1979) 16:169.

Hasonló vegyületeket írtak le továbbá (ahol R jelentése metilcsoport), a Braunholtz és munkatársai, J. Chem. Soc. (1955) 381, irodalmi helyen, vagy ahol ahol R jelentése fenilcsoport, Mann. J. Chem. Soc. (1949) 2816 irodalmi helyen.

Előállították már az (N) általános képletű benzokinolin--azepin-származékokat is, a képletben R jelentése metil- vagy tozilcsoport [lásd Braunholtz és munkatársai, J. Chem. Soc. (1959) 3377; ahol R jelentése metilcsoport; és Proctor és munkatársai, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1978) 862; ahol R jelentése tozilcsoport]. Azt a vegyületet, ahol az NR-csoportot kénatom helyettesíti, Huckle és munkatársai állították elő, lásd J. Chem. Soc. C (1971) 2252.

A találmány szerinti kondenzált gyűrűs kinolin-karbonsavat és származékait vagy ezek immunológiai rendellenességek kezelésére és/vagy megelőzésére történő felhasználását a szakirodalomban mindezidáig nem írták le.

Jelenleg a szervátültetés utáni kilökődés meggátlására az általánosan alkalmazott kezelés a ciklosporin A, amely immunszuppresszív hatású szer, egyéb kiegészítő terápiával kombinálva, például azatioprinnel és kortikoszteroidokkal. Használtak vagy javasoltak szervátültetés utáni kilökődés kezelésére és/vagy megelőzésére egyéb immunszuppresszív hatású szereket, például azatioprint, kortikoszteroidokat (például a prednizont), OKT3-at, FK506-ot, mikofenolsavat vagy annak 2-(N-morfolino)-etil-észterét, 15-dezoxi-sperguanint, rapamicint, mizoribint, mizoprosztolt és anti-interleukin-2 receptor antitesteket is.

Az említett immunszuppresszív hatású szerek önmagában vagy kombinációban történő felhasználása azonban együtt jár a mellékhatások, például a nefrotoxicitás és/vagy a hepatoxicitás veszélyével. Ezért nagy szükség van a rák kezelésének és/vagy a szervátültetés utáni kilökődés, a gazdaszervezetben az átültetett szerv miatti megbetegedések, autoimmunbetegségek és bizonyos krónikus gyulladásos betegségek, például, de nem kizárólag a psoriasis és a rheumatoid arthritis kezelésének és/vagy megelőzésének a jobbítására.

Felismertük, hogy a találmány szerinti karbociklusos és heterociklusos kondenzált gyűrűt tartalmazó kinolin-karbonsavak jól használhatók szervátültetés utáni kilökődés, a gazdaszervezetben az átültetett szerv miatti megbetegedések, auto-

immunbetegségek és bizonyos krónikus gyulladásos betegségek, például, de nem kizárólag a psoriasis és a rheumatoid arthritis kezelésére és/vagy megelőzésére emlősöknél.

A találmány szerinti karbociklusos és heterociklusos kondenzált gyűrűt tartalmazó kinolin-karbonsavakat felhasználhatjuk önmagukban vagy egy vagy több további ismert immunszuppresszív szerrel, például ciklosporin A-val (CSA vagy CsA) és analógjaival, FK506-tal (vagy FK-506-tal) és analógjaival, kortikoszteroidokkal, azatioprinnel (AZA), mikofenolsavval vagy annak 2-(N—morfolino)-etil-észterével, mikofenolát-mofetillel, rapamicinnel, 15-dezoxi-spergualinnal, mizoribinnel, leflunomiddal, OKT3-mal, anti-interleukin-2 receptor antitestekkel, izoprosztollal, metotrexáttal, ciklofoszfamiddal és antilimfocita/timocita szérumokkal kombinálva, ezáltal csökkentve a szükséges dózist és az említett immunszuppresszív hatóanyagokkal együttjáró káros hatásokat.

A találmány tárgya (1)-(4) általános képletű karbociklusos és heterociklusos kondenzált gyűrűs kinolin-karbonsavak, az ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, továbbá a vegyületek felhasználása szervátültetés utáni kilökődés, gazdaszervezetben az átültetett szerv miatti megbetegedések, autoimmunbetegségek és krónikus gyulladásos betegségek, például, de nem kizárólag a psoriasis és a rheumatoid arthritis kezelésére és/vagy megelőzésére emlősöknél. A találmány szerinti (1)-(4) általános képletű vegyületek emlősöknél tumorok kezelésére is használhatók.

Felismertük, hogy a találmány szerinti (1)-(4) általános

képletű vegyületek immunszuppresszív vagy immunmoduláló szerek, amelyek emlősöknél szervátültetés utáni kilökődés, gazdaszervezetben az átültetett szervvel szemben fellépő megbetegedések, és autoimmunbetegségek, például de nem kizárólag szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, psoriasis, sclerosis multiplex és súlyos izomgyengeség kezelésére és/vagy megelőzésére használhatók. A találmány szerinti (1)-(4) általános képletű vegyületek használhatók továbbá emlősöknél krónikus gyulladásos megbetegedések, például, de nem kizárólag Crohn-betegség, gyulladásos csontbetegség, rheumatoid arthritis és elsődleges epecirrhosis kezelésére és/vagy megelőzésére is. A találmány szerinti (1)-(4) általános képletű vegyületek használhatók továbbá emlősöknél tumorok, például leukémia, és szilárd tumorok, például mell-, végbél- és tüdődaganatok kezelésére is.

A találmány vonatkozik azokra a gyógyszerkészítményekre is amelyek egy (1)-(4) általános képletű vegyületet és valamely gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot tartalmaznak.

A találmány vonatkozik továbbá a szervátültetés utáni kilökődés, a gazdaszervezetben az átültetett szervvel szembeni megbetegedések, autoimmunbetegségek és krónikus gyulladásos betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló eljárásra is, amely abból áll, hogy az ilyen kezelésre és/vagy megelőzésre szoruló emlősnek gyógyászatilag hatékony mennyiségű találmány szerinti (1)-(4) általános képletű vegyületet adagolunk.

A találmány vonatkozik az olyan szervátültetés utáni kilökődés, a gazdaszervezetben az átültetett szervvel szembeni

megbetegedések, psoriasis, autoimmunbetegségek és krónikus gyulladásos betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló eljárásra is, amely abból áll, hogy az emlősnek az említett kívánt betegség kezelésére gyógyászatilag hatékony mennyiségű olyan kombinációt adagolunk, amely (i) egy találmány szerinti (1)-(4) általános képletű vegyületet és (ii) egy vagy több további immunszuppresszív szert tartalmaz. A további immunszuppresszív hatású szert például, de nem kizárólag a következők közül választhatjuk: ciklosporin A (CSA vagy CsA) és analógjai, FK506-tal (vagy FK-506-tal) és analógjai, kortikoszteroidok, azatioprin (AZA), mikofenolsav vagy annak 2-(N-morfolino)-etil-észtere, mikofenolát-mofetil, rapamicin, 15-dezoxi-spergualin, mizoribin, leflunomid, OKT3, anti-interleukin-2 receptor antitestek, izoprosztol, metotrexát, ciklofoszfamid és antilimfocita/timocita szérumok kombinálva, ezáltal csökkentve a szükséges dózist és az említett immunszuppresszív hatóanyagokkal együttjáró káros hatásokat.

A találmány szerinti (1)-(4) általános képletű vegyületeket adagolhatjuk egy nem szteroid gyulladásgátló szerrel kombinálva is, amely utóbbi lehet például, de nem kizárólag, aszpirin, ibuprofen, naproxen, indometacin, diklofenak, szulindak, piroxikam, etodolak, ketoprofén, meklofenamát, szuprofen és tolmetin, szervátültetés utáni kilökődés, gazdaszervezetben az átültetett szervvel szembeni megbetegedések, psoriasis, autoimmunbetegségek és krónikus gyulladásos betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére emlősöknek.

A találmány szerinti (1)-(4) általános képletű vegyületeket adagolhatjuk egyéb tumorgátló szerekkel kombinálva is,

például, de nem kizárólag 5-fluor-uracillal együtt, emlősöknél tumorok kezelésére.

A következőkben a találmányt részletesen ismertetjük.

A találmány tárgya (1)-(4) általános képletű karbociklusos és heterociklusos kondenzált gyűrűs kinolin-karbonsavak, az ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, továbbá a vegyületek felhasználása immunológiai rendellenességek, például szervátültetés utáni kilökődés, gazdaszervezetben az átültetett szerv miatti megbetegedések, autoimmunbetegségek és krónikus gyulladásos betegségek, például, de nem kizárólag a psoriasis és a rheumatoid arthritis kezelésére és/vagy megelőzésére emlősöknél. A találmány szerinti (1)-(4) általános képletű vegyületek emlősöknél tumorok kezelésére is használhatók.

Felismertük, hogy a találmány szerinti (1)-(4) általános képletű vegyületek immunszuppresszív vagy immunmoduláló szerek, amelyek emlősöknél szervátültetés utáni kilökődés, gazdaszervezetben az átültetett szervvel szemben fellépő megbetegedések, és autoimmunbetegségek, például de nem kizárólag szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, psoriasis, sclerosis multiplex és súlyos izomgyengeség kezelésére és/vagy megelőzésére használhatók. A találmány szerinti (1)-(4) általános képletű vegyületek használhatók továbbá emlősöknél krónikus gyulladásos megbetegedések, például, de nem kizárólag Crohn-betegség, gyulladásos csontbetegség, rheumatoid arthritis, osteoarthritis és elsődleges epecirrhosis kezelésére és/vagy megelőzésére is. A találmány szerinti (1)-(4) általános képletű vegyületek használhatók továbbá emlősöknél tumo-

rok, például leukémia, és szilárd tumorok, például mell-, végbél- és tüdődaganatok kezelésére is.

A találmány szerinti karbociklusos és heterociklusos kondenzált gyűrűs kinolin-karbonsav-származékok tehát az (1), (2), (3) és (4) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói. A képletekben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-, klór-, brómatom, trifluor-metil- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^3 jelentése fenil-, fenoxi-, fenil-tio-, fenil-szulfinil-, fenil-$N(R^4)$-, furil-, tienil-, piridil-, tiazolil- vagy oxazolilcsoport, ahol a fenil-, fenoxi-, fenil-tio-, fenil-szulfinil-, fenil-$N(R^4)$-, furil-, tienil-, piridil-, tiazolil- vagy oxazolilcsoport adott esetben egyszeresen vagy kétszeresen egymástól függetlenül szubsztituálva van, a szubsztituens jelentése fluor-, klór-, brómatom, trifluor-metil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio- vagy 1-4 szénatomos alkil-szulfinil-csoport,

R^4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos acilcsoport,

X jelentése $-Y-$, $-CH_2Y-$, $-YCH_2-$, $-CH_2CH_2Y-$, $-YCH_2CH_2-$, $-CH_2YCH_2-$, $-CR^5=C(R^6)-$, $-CR^6=N-$ vagy $-N=C(R^6)-$ általános képletű csoport, (az csoport első atomja kapcsolódik a kinolingyűrűhöz); ahol az X csoportban lévő metiléncsoport adott esetben egymástól függetlenül egy vagy két 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesítve van,

Y jelentése $-CH_2-$ csoport, amely adott esetben egy vagy két

1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesítve van, vagy

–O–, –S– vagy –N(R^7)– csoport,

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos acilcsoport,

ahol az (1) és (2) általános képletű vegyületben

Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése egymástól függetlenül CR^8 általános képletű csoport vagy nitrogénatom, azzal a megkötésszelektív, hogy Z^1, Z^2 és Z^3 közül legalább az egyik szubsztituens jelentése nitrogénatomtól eltérő,

R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-, klór-, brómatom, trifluor-metil- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

ahol a (3) általános képletű vegyületben a

Q^1 és Q^2 szubsztituens közül az egyik jelentése kénatom vagy egy NR^9 általános képletű csoport, és a másik jelentése CR^{10} általános képletű csoport vagy nitrogénatom, azzal a megkötéssel, hogy az a gyűrű, amely a Q^1 és Q^2 szubsztituenst tartalmazza, egy további kettős kötést is tartalmaz, amely úgy helyezkedik el, hogy aromás gyűrű keletkezzen;

R^9 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^{10} jelentése hidrogén-, fluor-, klór-, brómatom, trifluor-metil- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

ahol a (4) általános képletű vegyületben

Q^3 és Q^4 közül az egyik szubsztituens jelentése nitrogén-

atom és a másiké szénatom, azzal megkötéssel, hogy az gyűrű, amely a Q^3 és Q^4 csoportot tartalmazza, tartalmaz egy további kettős kötést is, amely úgy helyezkedik el, hogy aromás pirrolgyűrű keletkezzen, és

R^{11} jelentése hidrogén-, fluor-, klór-, brómatom, trifluor-metil- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

a következő megkötésekkel:

1) X jelentése NR^7 általános képletű csoporttól eltérő;

2) az (1) általános képletű vegyületben amikor X jelentése $-CH_2CH_2-$ csoport és Z^1, Z^2 és Z^3 egyidejűleg CH-csoportot jelent, akkor R^3 jelentése szubsztituálatlan fenilcsoporttól eltérő;

3) a (3) általános képletű vegyületben, valamint az olyan (4) általános képletű vegyületben, ahol Q^4 jelentése nitrogénatom, X legalább két atomból álló hidat alkot, és az X összekötő elem azon atomja, amely a Q^1-et és Q^2-t, vagy a Q^3-at és Q^4-et tartalmazó gyűrűhöz kapcsolódik, mindenképpen szénatom;

4) az olyan (4) általános képletű vegyületben, ahol Q^3 jelentése nitrogénatom, X jelentése vagy $-CH_2CH_2-$ vagy $-CH_2CH_2CH_2-$ csoport, és az X-ben lévő egyes metiléncsoportok adott esetben a fentiek szerint szubsztituálva vannak; és

5) az olyan (4) általános képletű vegyületben, ahol Q^4 jelentése nitrogénatom, R^3 jelentése fenoxi-, fenil-tio-, fenil-szulfinil- és fenil-$N(R^4)$-csoporttól eltérő.

A találmány szerinti (1)-(4) általános képletű karbociklusos és heterociklusos kondenzált gyűrűs kinolin-karbonsav-származékok közül előnyösek azok, ahol R^1 és R^2 a kinolin-gyűrű 5-ös és/vagy 6-os helyzetében van.

A találmány szerinti (1)-(4) általános képletű karbociklusos és heterociklusos kondenzált gyűrűs kinolin-karbonsav-származékok közül előnyösek azok, ahol

R^1 jelentése 6-os helyzetű fluor- vagy 6-helyzetű CF_3 csoport, és/vagy

R^2 jelentése hidrogénatom, és/vagy

R^3 jelentése fenil-, tienil- vagy furilcsoport, ahol a fenil-, tienil- vagy furilcsoport 0-2 szubsztituenssel helyettesítve van, a szubsztituens jelentése fluor-, klór-, brómatom, trifluor-metil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio- vagy 1-4 szénatomos alkil-szulfinil-csoport, és/vagy

X jelentése $-CH_2CH_2-$, $-CH_2S-$, $-SCH_2-$, $-CH_2O-$ vagy $-OCH_2-$ csoport, és/vagy

ahol az (1) vagy (2) általános képletű vegyületben Z^1 jelentése CH-csoport, és/vagy

ahol az (3) általános képletű vegyületben Q^1 jelentése kénatom és Q^2 jelentése CH-csoport, és/vagy

ahol a (4) általános képletű vegyületben Q^3 jelentése szénatom és Q^4 jelentése nitrogénatom.

Különösen előnyösek azok az (1)-(4) általános képletű találmány szerinti karbociklusos és heterociklusos kondenzált gyűrűs kinolin-karbonsav-származékok, ahol R^3 jelentése

fenil-, 2-fluor-fenil-, 3-metoxi-fenil-, 3-metil-fenil-, 3--trifluor-metil-fenil- vagy tienilcsoport.

A találmány szerinti (1)-(4) általános képletű vegyületek közül még előnyösebbek a következő vegyületek, továbbá azok gyógyászatilag alkalmazható sói:

(a) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport, és X jelentése CH_2S-csoport; és nátriumsója;

(b) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése trifluor-metil-csoport, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport, és X jelentése CH_2S-csoport; és nátriumsója;

(c) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése 2-fluor-fenil-csoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport, és X jelentése CH_2S-csoport; és nátriumsója;

(d) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése 3-metoxi-fenil-csoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport, és X jelentése CH_2S-csoport; és nátriumsója;

(e) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport, és X jelentése CH_2O-csoport; és nátriumsója;

(f) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése 3-metil-fenil-csoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-

csoport, és X jelentése SCH_2-csoport; és nátriumsója;

(g) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, Z^1 és Z^2 jelentése CH-csoport, Z^3 jelentése nitrogénatom és X jelentése CH_2CH_2-csoport; és nátriumsója;

(h) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport, és X jelentése OCH_2-csoport; és nátriumsója;

(i) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, Z^1 és Z^2 jelentése CH-csoport, Z^3 jelentése nitrogénatom és X jelentése SCH_2-csoport; és nátriumsója;

(j) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése 2-fluor-fenil-csoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport, és X jelentése CH_2CH_2-csoport; és nátriumsója;

(k) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése 3-trifluor-metil-fenil-csoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport, és X jelentése CH_2CH_2-csoport; és nátriumsója;

(l) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése 3-metoxi-fenil-csoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport, és X jelentése CH_2CH_2-csoport; és nátriumsója.

A találmány vonatkozik az olyan gyógyszerkészítményekre is, amelyek egy (1)-(4) általános képletű vegyületet és valamely gyógyászatilag alkalmazható vivőanyagot tartalmaznak.

A találmány tárgya továbbá eljárás szervátültetés utáni kilökődés, gazdaszervezetben az átültetett szervvel szemben fellépő megbetegedések, és autoimmunbetegségek, vagy krónikus gyulladásos megbetegedések kezelésére és/vagy megelőzésére, amely abból áll, hogy az ilyen kezelésre és/vagy megelőzésre szoruló emlősnek gyógyászatilag hatékony mennyiségű találmány szerinti (1)-(4) általános képletű vegyületet adagolunk.

A találmány szerinti vegyületek hatékonyak bőr- és mukoepitélium-megbetegedések, például psoriasis (valamennyi formában), lichen (beleértve a lichen planust is), krónikus ekcéma, icthyosis, pityriasis és krónikus uticaria kezelésére is. Az ilyen bőr- és mukoepitélium-megbetegedések kezelésére különösen jól használhatók az olyan gyógyszerkészítmények, amelyek egy (1)-(4) általános képletű vegyületet tartalmaznak és helyi adagolásra alkalmas formában vannak elkészítve.

A találmány tárgya továbbá eljárás immunológiai megbetegedések, például szervátültetés utáni kilökődés, gazdaszervezetben az átültetett szervvel szemben fellépő megbetegedések, psoriasis, autoimmunbetegségek, vagy krónikus gyulladásos megbetegedések kezelésére és/vagy megelőzésére emlősöknél, amely abból áll, hogy az emlősnek az adott betegség kezelésére hatékony mennyiségben olyan kombinációt adagolunk, amely (i) egy (1)-(4) általános képletű vegyületet, és (ii) egy vagy több további immunszuppresszív szert tartalmaz. Ez a további immunszuppresszív hatású szer lehet például, de nem kizárólag

ciklosporin A (CSA vagy CsA) és analógjai, FK506-tal (vagy FK-506-tal) és analógjai, kortikoszteroidok, azatioprin (AZA), mikofenolsav vagy annak 2-(N-morfolino)-etil-észtere, mikofenolát-mofetil, rapamicin, 15-dezoxi-spergualin, mizoribin, leflunomid, OKT3, anti-interleukin-2 receptor antitestek, izoprosztol, metotrexát, ciklofoszfamid és antilimfocita/timocita szérumok kombinálva.

A találmány szerinti (1)-(4) általános képletű vegyületeket adagolhatjuk nem szteroid gyulladásgátló szerekkel kombinálva is, amely szerek például, de nem kizárólag lehetne: aszpirin, ibuprofen, naproxen, indometacin, diklofenak, szulindak, piroxikam, etodolak, ketoprofén, meklofenamát, szuprofen és tolmetin, szervátültetés utáni kilökődés, gazdaszervezetben az átültetett szervvel szembeni megbetegedések, psoriasis, autoimmunbetegségek és krónikus gyulladásos betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére emlősöknek.

A találmány szerinti (1)-(4) általános képletű vegyületeket adagolhatjuk más tumorgátló szerekkel, például, de nem kizárólag, 5-fluor-uracillal együtt tumorok kezelésére emlősöknél.

A találmány szerinti (1)-(4) általános képletű vegyületek hatékonyan gátolják a dihidro-orotát-dehidrogenázt, amely a negyedik enzim a novopirimidin-nukleotid bioszintézis sorában.

A szervátültetés utáni kilökődés és az ezzel kapcsolatos rendellenességek, például az átültetett szerv által a gazdaszervezetben okozott megbetegedés megelőzésére az általánosan ajánlott terápia hagyományosan abból áll, hogy a beteget ciklosporin A-val kezelik, és ezzel egyidejűleg kortikoszteró-

idokat vagy más immunszuppresszív hatású hatóanyagokat adagolnak (lásd Jacobs és Elgin, "Cyclosporin A, Current Status, Including the Cape Town Experience", *Immune Modulation Agents and Their Mechanisms,* ISBN)-8247-7178-8, 1984, 191-228. old; *Transplantation and Clinical Immunology*, XX. kötet, Combined Immuno-Suppressive Therapy in Transplantation ISBNN 0-444-81068-4, 1989. Tekintettel azonban a klinikailag megfigyelt jelentős toxicitásra, amely a ciklosporin A esetében nefrotoxicitást, az AZA esetében hepatoxicitást jelent, igen nagy szükség van olyan javított gyógyászati eljárásra, amely a ciklosporin A-t, vagy az AZA-t helyettesíteni vagy kiegészíteni képes. Az eredményeink alapján várható, hogy a találmány szerinti (1)-(4) általános képletű vegyületek hatékonyak egyetlen gyógyhatású szerként, valamint egyéb, az ilyen klinikai kezeléseknél szokásosan alkalmazott vegyülettel, például a ciklosporin A-val kombinálva.

A találmány szerinti (1)-(4) általános képletű vegyületeknek egyedülálló hatásmechanizmus van (a dihidro-orotát--dehidrogenáz gátlása), amely eltér az egyéb rendelkezésre álló immunszuppresszív hatóanyagokétól. Az (1)-(4) általános képletű vegyületek alkalmazásával tehát lehetővé válik, hogy a vegyülettel kombinációban adagolt egyéb immunszuppresszív hatóanyagokat, például a CSA-t és az AZA-t, csökkentett dózisban adagoljuk, és ily módon kisebb legyen ezek szereknek a káros hatása.

Az FK506 izolálása a 240,773. számon közzétett európai szabadalmi bejelentésből, kémiai szintézise pedig a Jones és munkatársai (1989), J. Am. Chem. Soc. 111:1157-1159 irodalmi

helyről ismert.

Az azatioprin előállítását a 3,056,785. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban írták le, az azatioprin Imuran néven kapható, a termék tájékoztatás, beleértve az adagolást és a kiszerelési dózisokat is, a Physicians' Desk Reference 44. kiadás, 1990, 777-778 irodalmi helyen található.

A ciklosporin A előállítását a Sandoz cég 4,117,118. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásában ismertette. A ciklosporin A Sandimmun néven kapható kereskedelmi forgalomban, a terméktájékoztató, beleértve a kiszerelési dózisegységeket és a terméktájékoztatást, a Physicians' Desk Reference 44. kiadás, 1990, 1950-1952 irodalmi helyen található.

A prednizon előállítását a Schering cég 2,897,216. és 3,134,718. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásában ismertette. A prednizon kereskedelmi forgalomban több gyártótól is beszerezhető az egyéb kortikoszteroidokhoz hasonlóan (lásd általában a fent már említett Physician' Desk Reference-t).

A humán T3 antigén patkány monoklonális antitestet (amelyet itt OKT3-nak jelölünk), Orthoclone OKT3 néven lehet beszerezni, a termékről információt, beleértve a dózisegységet és az adagolást, valamint a termék előállítások felsorolását a a Physicians' Desk Reference 44. kiadás, 1990, 1553-1554 irodalmi helyen lehet megtalálni.

A mikofenolsav előállítását az ICI 1,157,099, 1,157,100 és 1,158,387 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásában ismertették.

A 15-dezoxi-spergualin egy spergualin-származék, amelyet a BGM162-aFZ baktériumtörzs tenyészet szűrletében fedeztek fel (lásd Ochiai és munkatársai, Prolongation of Rat Heart Allograft Sulvival by 15-deoxyspergualin, J. Antiobiot (Tokyo), 1987, 40:249).

A mizoribint a 3,888,843. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szabadalmi leírásban írták le.

A mizoprosztolt, amely egy prosztaglandin (PGE1) analóg, a 3,965,143 és a 4,132,738. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban írták le.

A rapamicin a 4,650,803, 4,316,885, 4,885,171, 3,993,749 és a 3,929,992 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokból ismert.

Az IL-2 receptor protein antitesteit a 4,578,335. és a 4,895,198., valamint a 7/341,361 és a 4,892,827. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban írták le.

A találmány tárgya továbbá eljárás rák, beleértve a leukémiát, a limfómát és a szilárd tumorokat, amelyek lehetnek például hasnyálmirigy, emlő, vastagbél, mell, tüdő, epitélium és melanoma tumorok, kezelésére emlősöknél, amely abból áll, hogy az ilyen tumorral rendelkező emlősöknek hatékony tumorgátló mennyiségben egy találmány szerinti (1)-(4) általános képletű vegyületet adagolunk.

A találmány szerinti (1)-(4) általános képletű vegyületek adagolhatók egy második immunszuppresszív szerrel kombinálva, ily módon csökkenteni lehet a kívánt gyógyhatás eléréséhez szükséges dózist mindkét hatóanyagnál. A találmány szerinti kombinációs kezeléssel tehát mindkét komponensből alacsonyabb

dózis használható, és így csökkenthető mindkét komponens káros toxikus hatása. Az alacsonyabb dózissal a lehető legkisebb az egyes vegyületek potenciális mellékhatása, ezáltal nagyobb lesz a biztonságos tartomány, mint abban az esetben, amikor az egyes komponenseket egyedül alkalmazzuk.

A leírásban "gyógyászatilag hatékony mennyiség"-en olyan (1)-(4) általános képletű vegyület mennyiséget értünk, amely önmagában vagy egy második immunszuppresszív hatóanyaggal kombinálva alkalmazva egy sejtbe vagy egy emlősnek, hatékonyan meggátolja vagy javítja a betegség állapotot vagy a betegség előrehaladását.

A leírásban "kombinációban adagolva" vagy "kombináció"-n azt értjük, amikor a találmány szerinti (i) és (ii) komponenst említjük, hogy a komponenseket a kezelendő sejtnek vagy emlősnek egyidejűleg adagoljuk. A kombinációban történő adagoláskor adagolhatjuk az egyes komponenseket egyidejűleg vagy egymás után különböző időpontokban tetszőleges sorrendben. A lényeg tehát, hogy az (i) és (ii) komponenst külön-külön is adagolhatjuk, csak időben elég közel kell lennie az adagolásnak ahhoz, hogy a kívánt gyógyhatást elérjük.

A találmány tárgya továbbá gyógyszerészeti kittek, amelyek a következőket tartalmazzák vagy lényegében a következőkből állnak: egy (1)-(4) általános képletű vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmény; vagy egy (1)-(4) általános képletű vegyület egy olyan gyógyszerkészítménnyel együtt, amely egy vagy több további immunszuppresszív hatóanyagot tartalmaz. A találmány tárgya továbbá eljárás az ilyen gyógyszerészeti kittek felhasználására szervátültetés utáni kilökődés, gazda-

szervezetben az átültetett szervvel szembeni megbetegedések, psoriasis és autoimmun betegségek, például de nem kizárólag rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythema, sclerosis multiplex, súlyos izomgyengeség, inzulinfüggő cukorbetegség, továbbá krónikus gyulladásos betegségek, például, de nem kizárólag Crohn-betegség és elsődleges epecirrhosis kezelésére emlősöknél.

A találmány tárgya továbbá kombinációs termékek, amelyek olyan gyógyszerkészítményeket tartalmaznak, amelyek egy (1)-(4) általános képletű vegyületet tartalmaznak fizikailag kombinálva, vagy egyetlen dózisegységben egy második immunszuppresszív szerrel, a találmány tárgya továbbá az ilyen kombinációs termékeket tartalmazó gyógyszerészeti kittek és alkalmazási eljárások ezeknek a kombinációs termékeknek a felhasználásával, szervátültetés utáni kilökődés, gazdaszervezetben az átültetett szervvel szembeni megbetegedések, psoriasis és autoimmun betegségek, például de nem kizárólag rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythema, sclerosis multiplex, inzulinfüggő cukorbetegség, súlyos izomgyengeség, továbbá krónikus gyulladásos betegségek, például, de nem kizárólag Crohn-betegség és elsődleges epecirrhosis kezelésére emlősöknél.

A találmány szerinti (1)-(4) általános képletű vegyületek rendelkezhetnek aszimmetriás centrumokkal. A találmány vonatkozik valamennyi királis, diasztereomer és racém formára. Egy adott vegyület magában foglalja valamennyi királis, diasztereomer és racém formáját, kivéve, ha megadjuk a vegyület konkrét szterokémiáját. A találmány vonatkozik valamennyi stabil

geometriai izomerre is, egy vegyület megnevezése magában foglalja valamennyi geometriai izomerjét, kivéve, ha megadjuk a konkrét izomer alakot.

Valamely változó egynél többször fordul elő bármely alkotórészben vagy az (1), (2), (3) vagy (4) általános képletben, vagy bármely más képletben, az egyes előfordulásoknál a definíciója független a többi előfordulásnál alkalmazandó definíciótól, például ha egy csoport 0-3 R^8-cal van szubsztituálva, az azt jelenti, hogy a csoport adott esetben legfeljebb 3 R^8 csoporttal van szubsztituálva, és R^8 jelentése minden alkalommal függetlenül választandó az R^8 jelentésére megadott listából. Ezen kívül a szubsztituensek és/vagy változók kombinációja csak akkor megengedhető, ha az adott kombináció stabil vegyületeket eredményez.

A leírásban "1-4 szénatomos acilcsoport"-on olyan csoportot értünk, amely tartalmaz egy 1-3 szénatomos alkilcsoportot, amely egy karbonilcsoporton keresztül kapcsolódik (vagyis $-C(=O)-$(1–3 szénatomos alkil)).

A leírásban "alkil"-csoporton egyenes és elágazó szénláncú, telített, alifás szénhidrogéncsoportokat értünk, amelyek a megadott szénatomszámmal rendelkeznek; "alkoxi" olyan megadott szénatomszámú alkilcsoportot jelent, amely egy oxigénatomon keresztül kapcsolódik; az "alkil-tio" olyan megadott szénatomszámú alkilcsoportot jelent, amely egy kénatomon keresztül kapcsolódik; az "alkil-szulfinil" olyan olyan megadott szénatomszámú alkilcsoportot jelent, amely egy szulfinil-hídon keresztül kapcsolódik.

A leírásban a "szubsztituált" kifejezés azt jelenti, hogy

a megjelölt atomon egy vagy több hidrogénatomot a megadott listából egy vagy több csoport helyettesít, feltéve, hogy jelzett atom normál vegyértékét ez nem haladja meg, és hogy a szubsztitúció stabil vegyületet eredményez.

A leírásban "stabil vegyület"-en vagy "stabil szerkezet"-en olyan vegyületet értünk, amely elegendően szilárd ahhoz, hogy kibírjon egy reakcióelegyből egy elfogadható fokig történő tisztításhoz való izolálást, és hatékony gyógyszerré történő kiszerelést.

A gyógyszerészetileg elfogadható sókon az adott vegyület olyan származékait értjük, amelyeket savas vagy bázikus só formában módosítottuk. Ezek közül példaként, de nem kizárólag, megemlítjük a bázisos maradékot, például aminok szerves vagy szervetlen savakkal alkotott sóit; valamint a savas maradékok, például karbonsavak, alkálifém vagy szerves sóit.

A találmány szerinti vegyületek gyógyszerészetileg alkalmazható sóit úgy állíthatjuk elő, hogy a vegyületet szabad sav vagy bázis formájában sztöchiometriai mennyiségű megfelelő bázissal vagy savval reagáltatjuk vízben vagy szerves oldószerben, vagy a kétféle oldószer elegyében; általában előnyös a nem vizes közeg, például valamely éter, etil-acetát, etanol, izopropanol vagy acetonitril alkalmazása. Az alkalmazó sók felsorolása a Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. kiadás, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, 1418. old. irodalmi helyen található.

A találmány szerinti vegyületeket a leírásban ismertetett eljárásokkal, valamint a szakirodalomból a szerves szintetikus kémiából ismert szintézis eljárásokkal vagy azok szakember

számára nyilvánvaló változataival állíthatjuk elő. Az előnyös eljárások közül néhányat a leírásban ismertetünk. Egyúttal utalunk a leírásunkban felsorolt referenciákra is.

A következő részben (1) általános képletű vegyületeket írunk le, a reakcióvázlatokon és a kisérőszövegben is, valamint az (1) általános képletű vegyület előállításához megfelelő intermediereket ismertetjük. Magától értetődő azonban, hogy az ismertetett eljárások nemcsak az (1) általános képletű vegyületek előállítására valók, hanem alkalmazhatók a (2), (3) és (4) általános képletű vegyületek előállítására is a megfelelő analóg kiindulási vegyületek és intermedierek felhasználásával. A reakcióvázlaton ábrázolt szerkezetek az (1) általános képletre vonatkoznak, magától értetődő azonban, hogy a (2), (3) és (4) általános képletű vegyületek előállítására analóg reakcióvázlatok érvényesek.

Az (1), (2), (3) és (4) általános képletű vegyületeket az 1. reakcióvázlaton bemutatott reakcióval állíthatjuk elő. Ez a reakcióvázlat az (1) általános képletű vegyületek előállítását ábrázolja. Egy megfelelően helyettesített (5) általános képletű izatint kondenzálunk megfelelően helyettesített (6) általános képletű gyűrűs ketonnal. Ez a kondenzációs reakció, amelyet Pfitzinger kondenzációnak neveznek, jól ismert a kémiai szakirodalomból (lásd például Buu-Hoi és munkatársai, J. Org. Chem. (1953), 18:1209; Jones, Quinolines, Part I, 1977, Wiley, 197-207). A reakciót általában megfelelő oldószerben, például etanolban vagy etanol és víz elegyében végezzük, megfelelő bázis, például nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid jelenlétében, kb. 5 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsék-

lettartományban, előnyösen az oldószer forráspontján. A reakcióelegyet szervetlen savval, például sósavval, vagy szerves savval, például ecetsavval savanyítjuk, és így kapjuk meg az (1), (2), (3) vagy (4) általános képletű vegyületet. Úgy is eljárhatunk, hogy az (1), (2), (3) vagy (4) általános képletű vegyületet közvetlenül izoláljuk a reakcióelegyből só, például nátrium- vagy káliumsó formájában.

Az (1), (2), (3) és (4) általános képletű vegyületeket egy kétlépéses reakcióval is előállíthatjuk, amelyet a 2. reakcióvázlaton szemléltetünk. Ezen a reakcióvázlaton szintén az (1) általános képletű vegyület előállításához vezető reakciólépéseket ábrázoljuk. Ezt a kétlépéses reakciót akkor részesítjük előnyben, amikor a (6) általános képletű keton az 1. reakcióvázlaton bemutatott reakcióhoz szükséges reakciókörülmények között nem stabil vagy nem reakcióképes. Ennél az eljárásváltozatnál megfelelően helyettesített (5) általános képletű izatint reagáltatunk egy megfelelően helyettesített (6) általános képletű gyűrűs ketonnal, megfelelő oldószerben, például etanolban, megfelelő bázis, például dietil-amin vagy pirrolidin jelenlétében, kb. 5 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérséklettartományban, és így egy (7) általános képletű intermedier aldol kondenzációs terméket kapunk. A (7) általános képletű vegyületet azután megfelelő oldószerben, például etilén-glikol-dimetil-éterben vagy dioxánban, szervetlen sav, például vizes sósav, vagy szerves sav, például metánszulfonsav jelenlétében reagáltatjuk tovább. Savból az oldószer térfogatának mintegy 25-100 %-át alkalmazzuk. A reakció hőmérséklete kb. 5 °C és az oldószer forráspontja közötti hő-

mérséklettartomány. A reakcióelegyből azután az oldószert eltávolítjuk és a maradékot vízzel kezeljük, így kapjuk meg az (1), (2), (3) vagy (4) általános képletű vegyületet.

Egy további eljárásváltozat szerint az (1), (2), (3) és (4) általános képletű vegyületeket, ahol R^3 jelentése fenil-, furil-, tienil-, piridil-, tiazolil- vagy oxazolilcsoport (ahol a fenil-, furil-, tienil-, piridil-, tiazolil- vagy oxazolilcsoport adott esetben helyettesítve van), a 3. reakcióvázlaton bemutatott reakciósorral állíthatjuk elő. A 3. reakcióvázlaton is az (1) általános képletű vegyületek előállításához vezető reakciósort ábrázoljuk. Az eljárást úgy végezzük, hogy egy (8) általános képletű ketont (amely olyan (6) általános képletű keton, amelynek képletében R^3 helyett egy megfelelő szubsztituens, például brómatom található), egy (5) általános képletű izatinnal reagáltatunk a Pfitzinger kondenzációval az 1. reakcióvázlaton bemutatott eljárással vagy a 2. reakcióvázlaton bemutatott kétlépéses reakcióval analóg módon, és így kapjuk meg a (9) általános képletű vegyületet. Ezt a vegyületet azután egy R^3–$B(OH)_2$ általános képletű aril-boronsavval vagy heteroaril-boronsavval reagáltatjuk szokásos kapcsolási reakcióval (lásd például Miyara és munkatársai, Synth. Comm. (1981), 11:513), amely reakciót általában Suzuki kapcsolási reakciónak neveznek, és így kapjuk meg az (1), (2), (3) vagy (4) általános képletű vegyületet. Ezt a reakciósorozatot akkor alkalmazhatjuk, amikor R^1 és R^2 jelentése brómatomtól eltérő.

Előfordulhat, hogy az (5) és/vagy (6) általános képletű vegyület bizonyos szubsztituensei nem kompatibilisek az (1),

(2), (3) vagy (4) általános képletű vegyület előállításához alkalmazott reakciókörülményekkel. Ilyenkor a szubsztituensek helyett a kívánt szubsztituensek megfelelő védett alakjait vagy a kívánt szubsztituensek megfelelő prekurzorjait használhatjuk. Az 1., 2. vagy 3. reakcióvázlaton bemutatott reakciók termékének izolálása után a kívánt szubsztituenst megfelelő védőcsoporteltávolítással vagy egyéb művelettel alakíthatjuk ki az (1), (2), (3) vagy (4) általános képletű vegyület előállítására. Szakember számára nyilvánvalók, hogy melyek ezek az esetek, ugyancsak nyilvánvalók a kívánt vegyületté történő átalakításhoz alkalmazandó eljárások.

Azokat az (1), (2), (3) és (4) általános képletű vegyületeket, ahol X jelentése $CR^5=CR^6$, $CR^6=N$ vagy $N=CR^6$ általános képletű csoport, a megfelelő olyan vegyületekből állíthatjuk elő, ahol X jelentése CHR^5CHR^6, CHR^6NH vagy $NHCHR^6$ általános képletű csoport a fenti sorrendben. Az ehhez felhasznált eljárások jól ismertek a szakirodalomból. Ilyen eljárás például a 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinonnal való reakció oldószerben, például benzolban vagy toluolban (lásd Pataki és munkatársai, J. Org. Chem. (1987) 52:2226, vagy a szén hordozóra vitt palládium reakció, amely például a Garrett és munkatársai Tetrahedron Lett. (1969) 191 irodalmi helyről ismert.

Azokat az (1), (2), (3) vagy (4) általános képletű vegyületeket, amelyek R^4 és/vagy R^7 helyén acilcsoportot tartalmaznak, a megfelelő olyan vegyületekből lehet előállítani, amelyek R^4 és/vagy R^7 helyén hidrogénatomot tartalmaznak. Ehhez a szakirodalomból jól ismert eljárások, például egy sav-kloriddal vagy anhidriddel végzett acilezés használható.

Az (1), (2), (3) és (4) általános képletű vegyület előállításához kiindulási vegyületként alkalmazott (5) általános képletű izatin-származékok kereskedelmi forgalomban kaphatók vagy ismert eljárásokkal, például a Papp-féle eljárással [lásd Adv. Heterocyclic Chem. (1975) 18:1 és az ott felsorolt referenciák] előállíthatók.

A (6) általános képletű ketonokat (amelyeket az (1) általános képletű vegyületek előállításához használhatunk, és amely képlet a következő leírásrészletben magában foglalja azokat a ketonokat is, amelyek a (2), (3) vagy (4) általános képletű vegyületek előállításához használhatók), különböző, a szakirodalomból jól ismert eljárásokkal állíthatók elő. Néhány felhasználható eljárást ismertetünk, de ezek csak illusztrációként szolgálnak és nem jelentik a találmány korlátozását.

Ha a reagensek megfelelően reakcióképesek (amit szakember nyilvánvalóan meg tud állapítani), akkor a (6) általános képletű ketonokat előállíthatjuk egy Friedel-Crafts acilező reakcióval, amint azt a 4. reakcióvázlaton bemutatjuk. Egy (10) általános képletű megfelelő karbonsav-prekurzort közvetlenül ciklizálhatunk (6) általános képletű vegyületté, sav-katalizátor, például kénsav, metánszulfonsav vagy polifoszforsav alkalmazásával, adott esetben megfelelő oldószerben, vagy eljárhatunk úgy, hogy a savat először ismert eljárásokkal a megfelelő sav-kloriddá vagy sav-anhidriddé alakítva aktiváljuk, majd ezután ciklizáljuk megfelelő Lewis-sav katalizátorral, például alumínium-kloriddal vagy bór-trifluoriddal, megfelelő oldószerben. A Friedel-Crafts acilező reakció jól ismert a kémiai irodalomból és számos helyen leírták már [lásd például

Gore, 31. Friedel-Crafts and Related Reaction, 3. kötet, 31. fejezet, 1964, Interscience Publishers]. Ezt az eljárást azokban az esetekben használhatjuk csak, amelyekben az a gyűrű, amelyre az acilezés történik, elég reakcióképes a Friedel-Crafts acilező reakció körülményei között. Ilyen például a benzol- vagy tioféngyűrű. A (10) általános képletű karbonsavakat a kémiai szakirodalomból jól ismert reakciókkal és eljárásokkal állíthatjuk elő.

A (6) általános képletű ketonokat előállíthatjuk az 5. reakcióvázlaton bemutatott reakciósorral is. Itt egy (11) általános képletű megfelelő kiindulási vegyületet, ahol G^1 és G^2 jelentése megfelelő reakcióképes csoport, például karboxilált észter, nitril vagy karbonsav, a G^1 és G^2 szubsztituenshez megfelelő körülmények között ciklizálunk, és így egy (12) általános képletű intermediert kapunk, amelyet tovább alakíthatunk (6) általános képletű ketonná. Abban az esetben, amikor G^1 és G^2 jelentése karboxilált észter, a gyűrűzárási reakciót általában Dieckmann kondenzációnak nevezzük. Abban az esetben, amikor G^1 és G^2 jelentése nitrilcsoport, a gyűrűzárási reakció Thorpe-Ziegler kondenzáció néven ismert. Ezek a reakciók jól ismertek a kémiai irodalomból [lásd például Schaefer és munkatársai, Org. Reaction (1967) 15:1]. Ezeket a reakciókat megfelelő oldószerben végezhetjük bázisos katalizátor, például nátrium-metoxid, nátrium-etoxid vagy kálium-tercier-butoxid felhasználásával. Abban az esetben, amikor G^1 és G^2 jelentése karbonsav, a reakciót ecetsav-anhidriddel és ecetsavval végezhetjük a Normant-Chefnay és munkatársai által ismertetett eljárással [lásd Compt. Rend. Acad. Sci. (C) (1968) 267:547]. A

(12) általános képletű ciklizált intermediert azután olyan körülmények között reagáltatjuk tovább, amelyek között a G^2 csoportot eltávolítjuk. Így kapjuk meg a kívánt (6) általános képletű ketont. Ezek a körülmények a kémiai szakirodalomból ugyancsak jól ismertek, általában abból állnak, hogy egy nitrilt vagy egy észtert savval vagy lúggal katalizált hidrolízissel a megfelelő karbonsavvá alakítunk, majd azt ugyancsak ismert eljárásokkal dekarboxilezzük, és így megkapjuk a (6) általános képletű vegyületeket. Abban az esetben, amikor G^1 és G^2 karbonsavat jelent, a (12) általános képletű intermedier vegyületet nem izoláljuk, hanem a reakcióban dekarboxilezzük, és így közvetlenül kapjuk meg a (6) általános képletű vegyületeket.

Az olyan (6) általános képletű ketonokat, ahol X jelentése CH_2O vagy CH_2S csoport, a 6. reakcióvázlaton bemutatott eljárással is előállíthatjuk. Itt egy (13) általános képletű megfelelő metil-ketont, ahol Y jelentése oxigén- vagy kénatom, alakíthatunk át egy (14) általános képletű vegyületté, ebben a képletben a hullámos vonal vegyértékkötést vagy kettős kötést jelent, és R jelentése alkilcsoport, például metil- vagy etilcsoport, vagy az NR^2 általános képletű csoport gyűrűs aminocsoportot, például pirrolidin-, piperidin- vagy morfolincsoportot jelent. Abban az eseten, amikor a hullámos vonal vegyértékkötést jelent, a reakciót Mannich reakciónak nevezzük, ez nagyon jól ismert a kémiai szakirodalomból [lásd például Blicke, Org. Reaction (1942) 1:303; Cox és munkatársai, Synthesis (1989) 709]. Abban az esetben, amikor a hullámos vonat kettős kötést jelent, a reakciót például úgy végezhet-

jük, hogy a (13) általános képletű vegyületet egy kondenzációs reakcióban, például N,N-dimetil-formamid-dimetil-acetállal reagáltatjuk a Lin és munkatársai, J. Heterocyclic Chem. (1977) 14:345 irodalmi helyen ismertetett módon. Néhány esetben a (14) általános képletű vegyület spontán gyűrűzárási reakcióval alakul a kívánt (15) általános képletű vegyületté (ez olyan (6) általános képletű keton, amelynek képletében X jelentése CH_2O vagy CH_2S csoport), más esetekben a ciklizálást valamely megfelelő reagenssel, például egy savas vagy lúgos katalizátorral válthatjuk ki. Abban az esetben, amikor a (14) általános képletű vegyületben a hullámos vonal kettős kötést jelent, a (15) általános képletű vegyületben a ketogyűrű tartalmaz egy kettős kötést, amelyet ismert eljárásokkal redukálva kapjuk meg a (15) általános képletű vegyületet.

Abban az esetben, amikor R^3 jelentése fenil-, furil-, tienil-, piridil-, tiazolil- vagy oxazolilcsoport (ahol az említett fenil-, furil-, tienil-, piridil-, tiazolil- vagy oxazolilcsoport adott esetben szubsztituálva van), a (6) általános képletű ketonokat egy megfelelő (16) általános képletű keton-prekurzorból, ahol G jelentése brómatom vagy hidroxilcsoport, állíthatjuk elő egy aril-boronsavval vagy heteroaril-boronsavval végzett kapcsolási reakcióval. A reakciót a 7. reakcióvázlaton mutatjuk be. Abban az esetben, amikor G jelentése brómatom, a kapcsolási reakciót a már a 3. reakcióvázlattal kapcsolatban említett Suzuki kapcsolási reakció szerint végezhetjük. Amikor viszont G jelentése hidroxilcsoport, a hidroxilcsoportot ismert eljárásokkal aktiválhatjuk úgy, hogy a megfelelő trifluor-metánszulfonáttá alakítjuk. A kapott

trifluor-metánszulfonátot azután egy aril-boronsavval vagy heteroaril-boronsavval kapcsolási reakcióban reagáltathatjuk, például az Oh-e és munkatársai, Synlett (1990) 221 irodalmi helyen ismertetett eljárással.

A következőkben néhány példában bemutatjuk a (6) általános képletű kiindulási vegyületként alkalmazott ketonok és a hasonló, az (1), (2), (3) és (4) általános képletű vegyületek előállításához felhasználható ketonok előállítását.

Az olvadáspontokat nem korrigáltuk. A reakciókat nitrogénáramban végeztük, kivéve ha másként adjuk meg. A kereskedelmi forgalomból beszerzett vegyszereket kezelés nélkül használtuk fel. A kromatográfiás eljárást Merck szilikagél 60-nal végeztük (230-400 mesh, 0,070-0,037 mm). A kromatográfiás eljárásnál az eluensre megadott arányok térfogatarányok. Az oldószeres extrakciónál a szerves fázisokat általában vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, kivéve ha másként jelezzük. Az oldószereket általában csökkentett nyomáson végzett lepárlással vagy rotációs desztillálókészülékkel távolítottuk el, kivéve ha másként megadjuk. Az ^{1}H-NMR spektrumoknál a csúcsok helyzetét a tetrametil-szilán belső standardtől való eltolódásként (δ) ppm-ben adjuk meg. Az ^{1}H-NMR spektrumokban alkalmazott rövidítések a következők: s: szingulett, d: dublett, m= multiplett, dd: dublett dublettje, dm: multiplett dublettje. A tömegspektrumokat kémiai ionizációs eljárással, reagens gázként ammóniát alkalmazva kaptuk meg.

6-(4-metil-fenil)-1-tetralon előállítása

a) 50 g (280 mmól) 6-metoxi-tetralont 250 ml jégecetben

szuszpendálunk. Hozzáadunk 500 ml 47 %-os hidrogén-bromidot és az elegyet visszafolyató hűtő alatt 6 órán keresztül forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és 500 g tört jégre öntjük. Egy óra elteltével a csapadékot elválasztjuk és etanolból átkristályosítjuk. 32 g 6-hidroxi-tetralont kapunk. Az anyalúg besűrítésével további 9 g terméket nyerünk ki. Op.: 149-152°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,80 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 2,90 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,05 (m, 2H).

b) Az a) lépésben előállított termékből 9,0 grammot (55,5 mmól) feloldunk 100 ml dimetoxi-etánban. Hozzáadunk 16,88 g (122 mmól) poralakú kálium-karbonátot és a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt nitrogénáramban 10 percig melegítjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük. Ezután 19,85 g (55,5 mmól) N-fenil-trifluor-metán-szulfonamidot adagolunk, majd a reakcióelegyet 0,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, és ismét lehűtjük szobahőmérsékletre. Az oldószert dekantáljuk a szilárd anyagról, majd a szilárd anyagot további dimetoxi-etánnal mossuk. A mosófolyadékot hozzáadjuk a dekantált oldathoz és az egyesített oldószereket lepároljuk. Olajat kapunk, amelyet oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítunk. Eluensként hexán/etil–acetát 5:1 arányú keverékét használjuk. 15,7 g (96 %) 6-trifluor-metánszulfonil-oxi-1--tetralont kapunk, amely piszkosfehér szinű szilárd anyag.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,15 (d, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,18 (m, 2H).

c) 8,0 g (27,2 mmól) b) lépésben előállított vegyületet, 4,07 g (29,9 mól) 4-metil-fenil-boronsavat és 8,65 g (40,7 mmól) poralakú tribázisos kálium-foszfátot vízmentes dioxánban

szuszpendálunk. A reakcióelegyet gáztalanítjuk, úgy, hogy szuszpenzión 10 percig nitrogént buborékoltatunk át.

Hozzáadunk 943 mg (0,8 mmól) tetrakisz(trifenil-foszfin)-palládiumot, és az elegyet 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük, dietil-éterrel hígítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metánt használunk. 2,2 g 6-(4-metil-fenil)-1-tetralont kapunk piszkosfehér szinű szilárd anyag formájában. Kitermelés: 34 %.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,05 (d, 1H), 7,58-7,25 (m, 6H), 3,05 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,40 (s, 3H);

Tömegspektrum (metán kémiai ionizáció) m/z: 265 ($M+C_2H_5$) (M+H).

2-fenil-7,8-dihidro-kinolin-5(6H)-on előállítása

5,55 g (50 mmól) 3-amino-ciklohexenont és 10,65 g (50 mmól) 3-dimetil-amino-propifenon-hidrokloridot 15 ml jégecetben szuszpendálunk és a szuszpenziót visszafolyató hűtő alatt 1 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, majd óvatosan 20 %-os vizes nátrium-karbonátra öntjük. A gázfejlődés megszűnése után a maradékot kloroformmal extraháljuk, vízmentes nátrium-karbonát felett megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként kloroform/diklór-metán 1:1 arányú keverékét használjuk. 2,95 g 2-fenil-7,8-dihidro-kinolin-5(6H)-ont kapunk piszkosfehér szinű szilárd anyag formájában. Kitermelés: 26 %. O.p.: 128-130 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,32 (d, 1H), 8,05 (dd, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,55-7,42 (m, 3H), (3,21 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,22 (m, 2H).

2-fenil-7,8-dihidro-1,3-kinazolin-5(6H)-on előállítása

a) 11,2 g (100 mól) 1,3-ciklohexán-diont 28 ml dimetil-formamid-dimetil-acetálban szuszpendálunk és az elegyet egy órán keresztül visszafolyató hűtő alatt melegítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, az oldószert ledesztilláljuk. Narancsszínű szilárd anyagot kapunk, amelyet etil-acetátból átkristályosítunk. 12 g 2-dimetil-amino-metilén-1,3-ciklohexán-diont kapunk halvány narancsszínű tű alakú kristályok formájában. Kitermelés: 72 %. O.p.: 116-118 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,05 (s, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,26 (t, 4H), 1,95 (m, 1H).

b) 1,09 g (47 mmól) nátriumot óvatosan, kis részletekben 15 perc alatt vízmentes etanolba adagolunk, majd az elegyet addig keverjük, amíg a nátrium teljesen feloldódik. Hozzáadunk 7,80 g (49 mmól) benzamidin-hidrokloridot, majd 8,31 g (50 mmól) a) lépés szerint előállított vegyület 30 ml etanollal készített oldatát. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt egy órán keresztül melegítjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük. Az oldószert lepároljuk, a maradékhoz 100 ml vizet adunk és a terméket leszűrjük. A terméket etil-acetátból átkristályosítjuk, és így 52 g 2-fenil-7,8-dihidro-1,3-kinazolin-5(6H)-ont kapunk halványsárga szinű, hexaéder alakú kristályok formájában. Kitermelés: 42 %. O.p.: 122-124 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9,25 (s, 1H), 8,55 (dd, 2H), 7,58-7,48

(m, 3H), 3,18 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,24 (m, 2H).

Tömegspektrum m/z = 225 (M+H).

7-fenil-tiokromán-4-on előállítása

a) 10 g (52,9 mmól) 3-bróm-tiofenolt feloldunk 11,28 g (213 mmól) akril-nitrilben. Hozzáadunk 1 ml Triton B-t, ettől a reakcióelegy exotermmé válik és forrni kezd további melegítés nélkül. A reakcióelegyet azután szobahőmérsékletre lehűtjük, 200 ml hideg, vizes, 2 %-os nátrium-hidroxid oldatra öntjük és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. 12 g 3-[(3-bróm-fenil)-tio]-propionitrilt kapunk barnás szinű olaj formájában. Kitermelés: 93 %.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,54 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,62 (t, 2H).

Tömegspektrum (m/z): 261, 259 ($M+NH_4$).

b) 12,0 g (5 mmól) a) lépés szerint előállított vegyületet feloldunk 10 ml jégecetben. Hozzáadunk 250 ml koncentrált sósavat és a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk 4 órán keresztül. Az elegyet azután szobahőmérsékletre lehűtjük és 250 g tört jégre öntjük. A jég felolvadása után a csapadékot leszűrjük és 250 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatban feloldjuk, majd etil-acetáttal mossuk. A vizes fázist óvatosan savanyítjuk koncentrált sósavval, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. 7,4 g 3-[(3-bróm-fenil)-tio]-propánsavat kapunk fehér por formájában. Kitermelés: 54 %. O.p.: 87-88 °C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 7,52 (s, 1H), 7,40-7,25 (m, 3H), 3,18 (t, 2H), 2,53 (t, 2H).

Tömegspektrum m/z= 280, 278 ($M+NH_4$), 262, 260 (M+H).

c) 2,61 g (10 mmól) b) lépés szerint előállított vegyületet porrá törünk és 8 ml koncentrált kénsavhoz adunk. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük, majd jégre öntjük. A jég megolvadása után a reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist óvatosan mossuk telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid oldattal. A szerves fázist megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A kapott terméket benzol/hexán oldószerelegyből átkristályosítjuk, és így 1,6 g 7-bróm-tiokromán-4-ont kapunk fehér por formájában. Kitermelés: 66 %. O.p.: 55-57 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,94 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 3,25 (t, 2H), 2,97 (t, 2H).

Tömegspektrum m/z = 262, 260 ($M+NH_4$), 245, 243 (M+H).

d) 15,00 g (61,47 mmól) c) lépés szerint előállított vegyületet, 7,52 g (61,67 mmól) fenil-boronsavat és 0,99 g (3,07 mmól) tetrabutil-ammónium-bromidot feloldunk 200 ml toluol, 60 ml 2 mólos vizees nátrium-karbonát és 30 ml etanol elegyében. A reakcióelegyet gáztalanítjuk oly módon, hogy az erőteljesen kevert reakcióelegyen nitrogénáramot buborékoltatunk át fél órán keresztül. Ezután 2,14 g (1,8 mmól) tetrakisz(trifenil-foszfin)palládiumot adagolunk és az elegyet éjszakán át kb. 16 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist kétszer 50 ml etil-acetáttal extraháljuk,

a szerves fázisokat egyesítjük, megszárítjuk, szilikagél szűrőn leszűrjük és bepároljuk. Fehér szinű szilárd anyagot kapunk, amelyet benzol/hexán elegyből átkristályosítunk. 10,9 g 7-fenil-tiokromán-4-ont kapunk piszkosfehér szinű por formájában. Kitermelés: 74 %. O.p.: 85-87 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,17 (d, 1H), 7,60-7,36 (m, 7H), 3,24 (t, 2H), 2,98 (t, 2H).

Tömegspektrum m/z = 258 ($M+NH_4$), 241 (M+H).

7-(4-metil-fenil)-kromán-4-on előállítása

a) 100 g (580 mmól) 3-bróm-fenolt és 104 ml (750 mmól) trietil-amint feloldunk 500 ml diklór-metánban és az oldatot jeges fürdőn lehűtjük. Cseppenként hozzáadunk 49,7 g (660 mmól) acetil-kloridot. Egy óra elteltével a hűtőfürdőt elvesszük és az elegyet éjszakán át kb. 16 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 250 ml 1 n sósavval, majd 250 ml vízzel, 250 ml 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és 250 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist megszárítjuk és bepároljuk. 124 g 3-bróm-fenil-acetátot kapunk világosbarna folyadék formájában. Kitermelés: 99 %.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,36 (d, 1H), 7,32-7,20 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 2,28 (s, 3H).

b) 60 g (280 mmól) a) lépés szerint előállított vegyületet 120 g (890 mmól) alumínium-kloridhoz adunk, és a keveréket olajfürdőn 160 °C-on 3 órán keresztül melegítjük. Az elegyet azután hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, és 300 g jég / 1 n sósav elegyre öntjük. A jég felolvadása után a reakcióelegyet

etil–acetáttal extraháljuk. A szerves fázist megszárítjuk, szilikagél szűrőn leszűrjük és bepároljuk. Halványsárga olajat kapunk, amely vákuumban megszilárdul. 53 g 4-bróm-2-hidroxi–acetofenont kapunk. Kitermelés: 88 %.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 12,32 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,60 (s, 3H).

c) 53 g (250 mmól) b) lépés szerint előállított vegyületet feloldunk 98 ml dimetil–formamid-dimetil-acetálban és visszafolyató hűtő alatt nitrogénáramban 1 órán keresztül melegítjük. Ezalatt az idő alatt csapadék képződik. Az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, óvatosan hozzáadunk 100 ml jégecetet, majd egy órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyből alikvot mennyiséget vékonyrétegkromatográfiás eljárással és ^{1}H-NMR spektrumával elemzünk, az elemzés eredménye szerint a reakció nem teljes. Ezért hozzáadunk további 100 ml ecetsavat és az elegyet további 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd éjszakán át kb. 16 órán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A csapadékot leszűrjük, megszárítjuk és etanolból átkristályosítjuk. 37 g 7-bróm-kromén-4-ont kapunk. Kitermelés: 68 %. Az anyalúg bepárlásával további 12 g terméket nyerünk. O.p.: 154-155 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,05 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,35 (d, 1H).

Tömegspektrum m/z 244, 242 ($M+NH_4$), 225, 227 (M+H).

d) 4,5 g (20 mmól) c) lépés szerint előállított vegyületet, 3,26 g (24 mmól) 4-metil-fenil-boronsavat és 322 mg (1 mmól) tetrabutil-ammónium-bromidot feloldunk 40 ml toluol, 10 ml etil-alkohol és 2 mólos nátrium-karbonát elegyében. A reak-

cióelegyet gáztalanítjuk, úgy, hogy az erőteljesen kevert elegyen fél órán keresztül nitrogénáramot buborékoltatunk át. A reakcióelegyhez ezután 139 mg (0,12 mmól) tetrakisz(trifenil-foszfin)palládiumot adagolunk és az elegyet éjszakán át kb. 16 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük és cellitszűrőn leszűrjük. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, szilikagél szűrőn leszűrjük és bepároljuk. 3,2 g 7-(4-metil-fenil)-kromén-4-ont kapunk világos sárgásbarna por formájában. Kitermelés: 68 %. O.p.: 159-160 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,35 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 6,42 (d, 1H), 2,50 (s, 3H).

Tömegspektrum m/z = 237 (M+H).

e) 1,80 g (7,62 mmól) d) lépés szerint előállított vegyületet feloldunk 100 ml vízmentes tetrahidrofuránban és szárazjég/aceton elegy segítségével lehűtjük. Az elegyhez cseppenként hozzáadunk 7,6 ml (7,6 mmól) 1,0 mólos tetrahidrofuránnal készített kálium-tri-szek-butil-bórhidridet, és egy órán keresztül keverjük a hűtőfürdő hőmérsékletén. A reakcióelegyet azután 20 %-os vizes egybázisú kálium-foszfát oldathoz adjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként kloroform/diklór-metán 1:1 arányú keverékét használjuk. 1,46 g 7-(4-metil-fenil)-kromén-4-ont kapunk piszkosfehér szinű szilárd anyag formájában. Kitermelés: 81 %.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,85 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,35-7,18

(m, 4H), 4,58 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,40 (s, 3H).

7-fenil-izokromán-4-on előállítása

a) 10,0 ml (160 mmól) metil-jodidot hozzáadunk 25,0 g (116 mmól) 4-bróm-2-metil-benzoesav és 20,0 g (145 mmól) kálium-karbonát 75 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített elegyéhez. Az adagolást szobahőmérsékleten nitrogén atmoszférában végezzük és az elegyet 18 órán keresztül keverjük, majd vízre öntjük és háromszor 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, 50 ml réz-szulfát oldattal, majd 50 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, megszárítjuk és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként hexán/etil-acetát 9:1 arányú keverékét használjuk. 21,0 g metil-4-bróm-2-metil-benzoátot kapunk halvány szinű folyadék formájában. Kitermelés: 79 %.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,85 (d, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).

IR (neat) 1726 cm^{-1}.

Tömegspektrum m/z : 197, 199 ($M+H-OCH_3$).

b) 20,0 g (87 mmól) a) lépés szerint előállított vegyület, 15,54 g (87 mmól) N-bróm-szukcinimid és 0,21 g 1 mól%-os benzoil-peroxid 75 ml szén-tetrakloriddal készített elegyét nitrogén atmoszférában 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az oldatot szobahőmérsékletre lehűtjük és leszűrjük. A szűrletet bepároljuk, a kapott narancsszinű olaj állás közben kristályosodik. Fehér szilárd anyagot kapunk vákuumos szűrés után, amelyet hexánból átkristályosítunk. 15,23 g metil-2-bróm-metil-4-bróm-benzoátot kapunk fehér por

formájában. Kitermelés: 56 %. O.p.: 78-79 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,84 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (d–d, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

IR (KBr) 1722 cm^{-1}.

Tömegspektrum m/z 325 ($M+NH_4$).

Elemanalízis a $C_9H_8Br_2O_2$ összegképlet alapján:

számított: C: 35,10; H: 2,62; Br: 51,89;

talált: C: 35,09; H: 2,63; Br: 51,67.

c) 1,43 g (36 mmól) 60 %-os olajos nátrium-hidridet nitrogén atmoszférában 10 ml vízmentes tetrahidrofuránban szuszpendálunk. 10,0 g (32 mmól) b) lépés szerint előállított vegyület és 2,76 ml (36 mmól) metil-glikolát 40 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát szobahőmérsékleten hozzáadjuk és az elegyet 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, az oldatot 2 ml metanollal elegyítjük, 200 ml jégre öntjük és 50 ml etil–acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, megszárítjuk és bepároljuk. Fehér szinű maradékot kapunk. A maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként hexán/etil–acetát 4:1 arányú elegyét használjuk. 7,10 g metil-2-[(2-metoxi–2-oxo-etoxi)-metil]-4-bróm-benzoátot kapunk fehér szilárd anyag formájában. Kitermelés: 69 %. O.p.: 60-62 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,93 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

IR (KBr): 1758, 1720 cm^{-1}.

Tömegspektrum m/z = 334 ($M+NH_4$).

Elemanalízis a $C_{12}H_{13}BrO_5$ összegképlet alapján:

számított: C: 45,45; H: 4,13; Br: 25,20;

talált: C: 45,42; H: 4,03; Br: 25,17.

d) 6,77 g (21 mmól) c) lépés szerint előállított vegyület és feleslegben lévő 50 %-os vizes nátrium-hidroxid oldat elegyét 200 ml 50 %-os vizes etanolban 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldatot szobahőmérsékletre lehűtjük, 400 ml vízre öntjük és koncentrált sósavval savanyítjuk. A kapott fehér szinű csapadékot szűréssel elválasztjuk és levegőn megszárítjuk. 6,04 g 2-[(2-hidroxi-2-oxo-etoxi)-metil]-4-bróm-benzoesavat kapunk fehér szilárd anyag formájában. Kitermelés: 98 %. O.p.: 194-196 °C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 7,84 (m, 2H), 7,62 (d, 1H); 4,90 (s, 2H), 4,19 (s, 2H).

IR (KBr): 1704 cm^{-1}.

Tömegspektrum m/z = 230 (M-CH_2COOH).

Elemanalízis a $C_{10}H_9O_5Br$ összegképlet alapján:

számított: C: 41,55; H: 3,14; Br: 27,64;

talált: C: 41,33; H: 3,08; Br: 27,42.

e) 5,48 g (19 mmól) d) lépés szerint előállított vegyület és 3,0 g (31 mmól) kálium-acetát 10,0 ml ecetsavval készített elegyét nitrogén atmoszférában 18 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük és bepároljuk. Óvatosan hozzáadunk 100 ml 1 n vizes nátrium-hidroxidot, majd a vizes oldatot háromszor 50 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, megszárítjuk és bepároljuk. A maradékot 100 ml 1 n vizes nátrium-hidroxiddal felvesszük és 5 percig szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet 400 ml vízre öntjük és a szilárd anyagot szű-

réssel elválasztjuk. A terméket oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként 5:1 arányban hexán/etil-acetát elegyet használunk. 1,15 g 7-bróm-izokromán-4-ont kapunk fehér szilárd anyag formájában. Kitermelés: 27 %. O.p.: 144-146 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7,91 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,36 (s, 2H).

IR (KBr): 1688 cm^{-1}.

Tömegspektrum m/z = 266 (M+H).

Elemanalízis a $C_9H_7O_2Br$ összegképlet alapján:

számított: C: 47,61; H: 3,11; Br: 35,19;

talált: C: 47,65; H: 3,10; Br: 35,04.

f) 0,611 g (27 mmól) e) lépés szerint előállított vegyület és 0,36 g (29 mmól) fenil-bórsav 30 ml 5:2 arányú toluol/etanol keverékkel készített elegyén 4 órán keresztül nitrogéngázt buborékoltatunk át. Hozzáadunk 0,57 g (5,38 mmól) nátrium-karbonátot, majd 0,049 g (0,13 mmól) tetrabutil-ammónium-bromidot és 0,012 g (0,4 mmól) tetrakisz(trifenil-foszfin)palládiumot. Az oldatot 18 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és bepároljuk. A maradékot 50 ml vízzel felvesszük és háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, megszárítjuk és bepároljuk. A szilárd anyagot hexánból átkristályosítjuk, és így 0,429 g 7-fenil-izokromán-4-ont kapunk aranysárga szinű szilárd anyag formájában. Kitermelés: 70 %. O.p.: 127-128 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8,12 (d, 1H), 7,60-7,66 (m, 3H), 7,39-7,51 (m, 4H), 4,96 (s, 2H), 4,41 (s, 2H).

IR (KBr): 1688 cm^{-1}.

Tömegspektrum m/z = 225 (M+H).

Elemanalízis a $C_{15}H_{12}O_2$ összegképlet alapján:

számított: C: 80,34; H: 5,39;

talált: C: 80,03; H: 5,45.

7-fenil-izotiokromán-4-on előállítása

a) 23,75 g (90 mmól) 3-bróm-benzil-bromid és 11,42 g (120 mmól) tioglikolsav 150 ml etanollal készített oldatához hozzáadjuk 14,24 g (250 mmól) kálium-hidroxid 50 ml vízzel készített oldatát. A reakcióelegyet 3,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt melegítjük, majd lehűtjük és az etanolt lepároljuk. A maradékhoz 100 ml vizet adunk és az elegyet 50 ml dietil-éterrel extraháljuk. A vizes fázist pH= 1-ig koncentrált sósavval savanyítjuk, majd kétszer 100 ml etil-acetáttal extraháljuk és a szerves fázist megszárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot hexánnal mossuk, és így 3-bróm-fenil-metil-tioecetsavat kapunk fehér szilárd anyag formájában. Kitermelés: 92 %. O.p.: 90-91 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3,10 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 7,20-7,29 (m, 2H), 7,39-7,42 (dd, 1H),7,52 (d, 1H).

IR (KBr): 1706 cm^{-1}.

Tömegspektrum m/z = 280 ($M+NH_4$).

Elemanalízis a $C_9H_9O_2SBr$ összegképlet alapján:

számított: C: 41,39; H: 3,47; S: 12,28;

talált: C: 41,43; H: 4,39; S: 12,10.

b) 22,00 g (80 mmól) a) lépés szerint előállított vegyület 200 ml metilén-kloriddal készített oldatához 0 °C-on cseppen-

ként hozzáadunk 11,81 g (90 mmól) oxalil-kloridot, majd 4 csepp dimetil-formamidot. A reakcióelegyet 0 °C-on erőteljesen keverjük, majd szobahőmérsékleten még 5 órán keresztül keverjük. Az elegyet bepároljuk, a kapott sárga olajat 100 ml frissen desztillált metilén-kloridban feloldjuk. Az oldatot 0 °C-on cseppenként hozzáadjuk 11,30 g (80 mmól) alumínium-klorid 150 ml metilén-kloriddal készített szuszpenziójához. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre felmelegítjük, 48 órán keresztül keverjük, majd 150 g tört jégre öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, 50 ml vízzel, 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd 50 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, megszárítjuk és bepároljuk. Sötétbarna szilárd anyagot kapunk, amelyet kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítunk. Eluensként hexán/etil-acetát 20:1 arányú elegyét használjuk. 88%-os kitermeléssel kapjuk meg a kívánt 7-bróm-izotiokromán-4-ont barna szinű szilárd anyag formájában. O.p.: 81 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3,54 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,95 (d, 1H).

IR (KBr): 1676 cm^{-1}.

Tömegspektrum m/z = 245 (M+H).

Elemanalízis a C_9H_7BrOS összegképlet alapján:

számított: C: 44,46; H: 2,90; S: 13,19;

talált: C: 44,28; H: 2,77; S: 13,09.

c) 7-fenil-izotiokromán-4-ont állítunk elő 62 %-os kitermeléssel a 7-fenil-izokromán-4-on előállításánál alkalmazott f) lépés szerint, majd benzol/hexán elegyből átkristályosítjuk. O.p.: 87-89 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3,59 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 7,38-7,47

(m, 4H), 7,49-7,60 (m, 3H), 8,17 (d, 1H).

IR (KBr) = 1674 cm^{-1}.

Tömegspektrum m/z = 241 (100).

Elemanalízis a $C_{15}H_{12}O_5$ összegképlet alapján:

számított: C: 74,97; H: 5,03: S: 13,34;

talált: C: 75,06; H: 5,00; S: 13,20.

7-fenil-8-aza-izotiokromán-4-on előállítása

1,00 g (4,10 mmól) etil-2-metil-6-fenil-nikotinát (amelyet a Spath és munkatársai, Monatsh. Chem. (1928) 49:265 irodalmi helyen ismertetett eljárással állítunk elő), 10 ml szén-tetrakloriddal készített oldatához hozzáadunk 0,81 g (4,60 mmól) N-bróm-szukcinimidet és 0,05 g benzoil-peroxidot. A reakcióelegyet 18 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd lehűtjük és leszűrjük. A szűrletet bepároljuk, majd 10 ml vízmentes tetrahidrofuránban újra feloldjuk. Hozzáadunk 0,37 ml (4,10 mmól) metil-tioglikolátot és 0,12 g (4,1 mmól) 80 %-os nátrium-hidridet. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük, majd további 0,14 g (4,6 mmól) 80 %-os nátrium-hidridet adagolunk és az elegyet enyhe forralással 18 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt melegítjük. A reakcióelegyet azután 0 °C-ra lehűtjük és a reakciót 20 ml víz hozzáadásával befagyasztjuk. Az elegyet 50 ml etil-acetáttal mossuk, majd a vizes fázist pH= 5 eléréséig ecetsavval savanyítjuk és a terméket háromszor 40 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 10 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, megszárítjuk és bepároljuk. Narancsszinű olajat kapunk, amelyet kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítunk. Eluensként

hexán/etil–acetát 6:1 arányú keverékét használjuk. Keveréket kapunk, amely a ciklizálatlan vegyületből, mint sárga olajból (20 %) és a kívánt metil-7-fenil-8-aza-izotiokromán-4-on-3-karboxilátból, amely sárga szilárd anyag, olvadáspontja 78-81 °C (23%), áll. Ezt az anyagot 30 ml 3 n vizes sósavban visszafolyató hűtő alatt 12 órán keresztül melegítjük, majd lehűtjük és lúgosítjuk. Négyszer 50 ml etil–acetáttal extraháljuk, majd a szerves fázist megszárítjuk és bepároljuk. Félszilárd anyagot kapunk, ezt kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként hexán/etil–acetát 7:1 arányú elegyét használjuk. Sárga szilárd anyag formájában kapjuk meg a 7-fenil-8-aza-izotiokromán-4-ont, kitermelés: 68 %. O.p.: 97-99 °C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3,58 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 7,48 (m, 4H), 7,78 (d, 1H), 8,04-8,07 (m, 2H), 8,40 (d, 1H).

IR (KBr): 1680 cm^{-1}.

Tömegspektrum m/z = 242 (M+H).

Elemanalízis a $C_{14}H_{11}NOS$ összegképlet alapján:

számított: C: 69,68; H: 4,54; N: 5,80;

talált: C: 69,39; H: 4,58; N: 5,69.

A következőkben a találmány szerinti vegyületeket és előállításukat mutatjuk be néhány jellemző példán keresztül, ezek azonban nem jelentik a találmány korlátozását. Az olvadáspontokat nem korrigáltuk. A reakciókat nitrogénáramban végeztük, kivéve ha másként adjuk meg. A kereskedelmi forgalomból beszerzett vegyszereket kezelés nélkül használtuk fel. A kromatográfiás eljárást Merck szilikagél 60-nal végeztük (230-400 mesh, 0,070-0,037 mm). A kromatográfiás eljárásnál az eluensre mega-

dott arányok térfogatarányok. Az oldószeres extrakciónál a szerves fázisokat általában vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, kivéve ha másként jelezzük. Az oldószereket általában csökkentett nyomáson végzett lepárlással vagy rotációs desztillálókészülékkel távolítottuk el, kivéve ha másként megadjuk. Az ^{1}H-NMR spektrumoknál a csúcsok helyzetét a tetrametil-szilán belső standardtől való eltolódásként (δ) ppm-ben adjuk meg. Az ^{1}H-NMR spektrumokban alkalmazott rövidítések a következők: s: szingulett, d: dublett, m= multiplett, dd: dublett dublettje, dm: multiplett dublettje. A tömegspektrumokat kémiai ionizációs eljárással, reagens gázként ammóniát alkalmazva kaptuk meg, kivéve ha másként megadjuk.

1. példa

Olyan (1) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése 4-metil-fenil-csoport, X jelentése $-CH_2CH_2-$ csoport, és Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport.

1,40 g (8,48 mmól) 5-fluor-izatint és 2,0 g (8,47 mmól) 6-(4-metil-fenil)-1-tetralont vízmentes etanolban szuszpendálunk. Hozzáadjuk 4,92 g (84,8 mmól) kálium-hidroxid 10 ml vízzel készített oldatát és az elegyet éjszakát át kb. 16 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt melegítjük. A reakcióelegyet azután szobahőmérsékletre lehűtjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot 50 ml vízben szuszpendáljuk és ötször 20 ml dietil-éterrel mossuk. A vizes fázist 1 n sósavval savanyítjuk. A kapott csapadékot elválasztjuk, kevés etil-acetáttal eldörzsöljük, és így 1,17 g cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés: 36 %.

O.p.: 305 °C (bomlik).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8,55 (d, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,85-7,68 (m,5H), 7,60 (d,1H), 7,38 (d, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,40 (s, 3H).

Tömegspektrum: 384 (M+H).

Nagyfelbontású tömegspektrum számított: 383.1340,

talált: 384.1404.

2. példa

Olyan (1) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése 4-metil-fenil-csoport, X jelentése $-CH_2CH_2-$ csoport, és Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport, nátriumsó formájában.

1,17 g (3,05 mmól) 1. példa szerint előállított vegyületet 50 ml etanolban szuszpendálunk és a szuszpenziót visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Cseppenként hozzáadunk 3,05 ml (3,05 mmól) 1 n vizes nátrium-hidroxidot, miközben az anyag feloldódik. A reakcióelegyet egy órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, szobahőmérsékletre lehűtjük, leszűrjük és bepároljuk. A cím szerinti vegyületet halvány sárgásbarna szinű por formájában kapjuk meg. O.p.: 342 °C (bomlik).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8,42 (d, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,75-7,50 (m, 6H), 7,30 (d, 2H), 3,15-2,95 (m, 4H), 2,18 (s, 3H).

3. példa

Olyan (1) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, X jelentése $-CH_2CH_2-$ csoport, Z^1 és

Z^2 jelentése CH-csoport és Z^3 jelentése nitrogénatom, nátrium-só formájában.

3,25 g (14,6 mmól) 2-fenil-7,8-dihidro-1,3-kinolin-5(6H)-ont és 2,40 g (14,6 mmól) 5-fluor-izatint 50 ml etanolban szuszpendálunk. A reakcióelegyhez hozzáadjuk 3,50 g (87,5 mmól) nátrium-hidroxid 10 ml vízzel készített oldatát, és az elegyet visszafolyató hűtő alatt melegítjük 16 órán keresztül. A reakcióelegyet azután szobahőmérsékletre lehűtjük és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot 100 ml vízzel és 100 ml dietil-éterrel hígítjuk, majd fél órán keresztül keverjük. A vizes fázist háromszor 100 ml dietil-éterrel mossuk, elválasztjuk és azonos térfogatú telített vizes nátrium-klorid oldattal hígítjuk. A képződött csapadékot egy órával később elválasztjuk, kevés (10 ml) vízzel mossuk, majd 50 ml acetonnal eldörzsöljük, leszűrjük és megszárítjuk. 3,3 g cím szerinti vegyületet kapunk piszkosfehér szinű por formájában. Kitermelés: 58 %. O.p.: >350 °C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8,75 (d, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,10-7,98 (m, 2H), 7,70-7,42 (m, 5H), 3,28-3,14 (m, 4H).

Tömegspektrum m/z = 410 ($M+MH_4$), 393 (M+H).

Nagyfelbontású tömegspektrum számított: 371,1195;

talált: 371,1180.

Elemanalízis a $C_{23}H_{14}FN_2O_2Na(H_2O)$ összegképlet alapján:

számított: C: 67,32; H: 3,93; N: 6,83;

talált: C: 67,43; H: 3,70; N: 6,78.

4. példa

Olyan (1) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol

R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, X jelentése $-CH_2CH_2-$ csoport, Z^1 jelentése CH-csoport, Z^2 és Z^3 jelentése nitrogénatom, nátriumsó formájában.

3,3 g (20 mmól) 5-fluor-izatint és 4,48 g (20 mmól) 2-fenil-7,8-dihidro-1,3-kinazolin-5(6H)-ont 100 ml etanolban szuszpendálunk. 4,80 g (120 mmól) nátrium-hidroxidot feloldunk 20 ml vízben és az oldatot az előbbi elegyhez adjuk, majd azt éjszakán át kb. 16 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot 250 ml vízzel hígítjuk és leszűrjük. A szilárd anyagot kevés vízzel mossuk, majd 100 ml acetonnal mossuk és megszárítjuk. 6,50 g cím szerinti vegyületet kapunk piszkosfehér szinű por formájában. O.p.: >400 °C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 9,70 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 7,78-7,60 (m, 5H), 3,28 (m, 4H).

Elemanalízis a $C_{22}H_{13}FN_3O_2Na(0,5H_2O)$ összegképlet alapján:

számított: C: 65,67; H: 3,51; N: 10,44;

talált: C: 65,83; H: 3,44; N: 10,32.

22. példa

Olyan (1) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, X jelentése $-CH_2S-$ csoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport.

497 mg (3,01 mmól) 5-fluor-izatint és 723 mg (3,01 mmól) 7-fenil-tiokromán-4-ont 10 ml etanolban szuszpendálunk. Hozzáadjuk 1,01 g (18 mmól) kálium-hidroxid 1 ml vízzel készített

oldatát és az elegyet éjszakán át kb. 16 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot 10 ml vízzel hígítjuk és kétszer 10 ml dietil-éterrel mossuk. A vizes fázist pH = 3 eléréséig 1 n vizes sósavval savanyítjuk, majd egy órán keresztül állni hagyjuk. A képződött csapadékot elválasztjuk és megszárítjuk. 889 mg cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés: 76 %. A kapott terméket metil-izobutil-ketonból átkristályosítjuk, és így halványsárga port kapunk, amelynek olvadáspontja 280 °C (bomlik).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8,56 (d, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,60-7,40 (m, 9H), 4,30 (s, 2H).

Tömegspektrum 388 (M+H).

Nagyfelbontású tömegspektrum számított: 387,0729,

talált: 387,0721.

Elemanalízis a $C_{23}H_{14}FNO_2S$ összegképlet alapján:

számított: C: 71,30; H: 3,64; N: 3,62;

talált: C: 70,84; H: 3,53; N: 3,51.

23. példa

Olyan (1) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, X jelentése $-CH_2S-$ csoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport, nátriumsó formájában.

3,0 g (7,74 mmól) 22. példa szerint előállított vegyületet 50 ml etanolban szuszpendálunk és az elegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Cseppenként hozzáadunk 7,75 ml (7,75 mmól) 1 n vizes nátrium-hidroxidot, az adagolás alatt a termék feloldódik. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, le-

szűrjük és bepároljuk. A cím szerinti vegyületet piszkosfehér színű por formájában kapjuk meg. O.p.: 230-235 °C. (bomlik).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8,56 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,62-7,38 (m, 9H), 4,30 (s, 2H).

53. példa

Olyan (1) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése 4-metil-fenil-csoport, X jelentése $-CH_2O-$csoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport.

1,00 g (5,9 mmól) 5-fluor-izatint és 1,46 g (6,1 mmól) 7-(4-metil-fenil)-króman-4-ont 30 ml etanolban szuszpendálunk. Hozzáadunk 445 mg (6,1 mmól) dietil-amint és a reakcióelegyet éjszakán át kb. 16 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, ezalatt csapadék képződik. A csapadékot leszűrjük, megszárítjuk, 20 ml dimetoxi-etánban feloldjuk. Hozzáadunk 10 ml vizet, majd 10 ml metánszulfosavat, és az elegyet éjszakán át kb. 16 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt melegítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, 20 ml jeges vízre öntjük és egy órán keresztül állni hagyjuk. A csapadékot elválasztjuk és éjszakán át 50 ml etil-acetáttal keverjük. A szilárd anyagot leszűrjük, és így 105 mg cím szerinti vegyületet kapunk halvány narancsszínű por formájában.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8,44 (d,m 1H), 8,24 (m, 1H), 7,90-7,30 (m, 8H), 5,60 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

54. példa

Olyan (1) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol

R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése 4-metil-fenil-csoport, X jelentése $-CH_2O-$csoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport, nátriumsó formájában.

100 mg (0,25 mmól) 53. példa szerinti vegyületet 10 ml etanolban szuszpendálunk és a szuszpenziót visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Cseppenként hozzáadunk 0,26 ml (0,26 mmól) 1 n vizes nátrium-hidroxidot, aminek hatására az anyag feloldódik. A reakcióelegyet további fél órán keresztül visszafolyató hűtő alatt melegítjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük, leszűrjük és bepároljuk. A cím szerinti vegyületet halvány sárgásbarna szinű szilárd anyag formájában kapjuk meg. O.p.: 305 °C (bomlik).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8,44 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,95-7,35 (m, 8H), 5,44 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

91. példa

Olyan (1) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, X jelentése $-OCH_2-$csoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport.

0,412 g (1,84 mmól) 7-fenil-izokromán-4-on, 0,303 g (1,84 mmól) 5-fluor-izatin és 0,19 ml (1,84 mmól) dietil-amin elegyét 10 ml etanolban szobahőmérsékleten nitrogénáramban 4 órán keresztül keverjük. Az oldószert lepároljuk, a kapott sárgásbarna szinű maradékot 10 ml 1,2-dimetoxi-etánnal felvesszük és hozzáadunk 10 ml 50%-os vizes metánszulfonsavat. Az elegyet 18 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt melegítjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és 25 ml vízre öntjük. A vizes ol-

datot 1 n nátrium-hidroxiddal lúgosítjuk és háromszor 25 ml dietil-éterrel extraháljuk. A vizes oldatot koncentrált sósavval savanyítjuk, a csapadékot szűréssel elválasztjuk, és így 62,5 mg cím szerinti vegyületet kapunk sárga szilárd anyag formájában. Kitermelés: 17 %. O.p.: >250 °C (bomlik).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8,42 (d, 1H), 8,16 (d-d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,77 (t, 3H), 7,41-7,65 (m, 5H), 5,53 (s, 2H).

Tömegspektrum m/z : 372 (M+H).

Nagyfelbontású tömegspektrum számított: 372,1036,

talált: 372,1027.

100. példa

Olyan (1) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, X jelentése $-SCH_2-$csoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport.

0,49 g (12,5 mmól) nátrium-hidroxidot feloldunk 0,5 ml vízben és hozzáadjuk 0,34 g (2,08 mmól) 5-fluor-izatin 15 ml etanollal készített oldatához. A reakcióelegyet enyhe forrással fél órán keresztül visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Ezután több részletben hozzáadunk 7-fenil-izotio-króman-4-ont, és az elegyet 24 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az etanolt lepároljuk, a maradékot 75 ml vízzel hígítjuk. Az el nem reagált kiindulási vegyületeket kétszer 50 ml dietil-éterrel extraháljuk és a szerves oldatokat elöntjük. A vizes fázist 75 ml telített vizes nátrium-klorid oldattal elegyítjük, a képződött csapadékot leszűrjük, 20 ml 2-butanonnal mossuk és vákuumban megszárítjuk. A kapott szilárd anyagot 60

ml vízben feloldjuk és pH= 5 eléréséig óvatosan savanyítjuk ecetsavval. A csapadékot leszűrjük, vákuumban megszárítjuk, és így a cím szerinti vegyületet sárga szinű kristályok formájában kapjuk meg. Kitermelés: 52 %. O.p.: 265-268 °C (bomlik).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,18 (s, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,50-7,55 (ds, 2H), 7,59-7,63 (dd, 1H), 7,73-7,76 (dt, 1H), 7,78-7,84 (m, 4H), 8,21 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H).

Tömegspektrum m/z : 388 (M+H).

101. példa

Olyan (1) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, X jelentése $-SCH_2-$csoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport, nátriumsó formájában.

0,30 g (0,78 mmól) 100. példa szerint előállított vegyület 4 ml etanollal készített oldatához 0,77 ml 1 n vizes nátrium-hidroxidot adunk. Az elegyet enyhén melegítjük egy órán keresztül, majd az etanolt lepároljuk. A maradékot 10 ml 2-butanonnal mossuk, leszűrjük és vákuumban megszárítjuk. 87 %-os kitermeléssel kapjuk meg a cím szerinti vegyületet. O.p.: 294-296 °C (bomlik).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,00 (s, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,75-7,78 (dm, 4H), 8,04 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H).

Tömegspektrum m/z : 388 (M+H, szabad sav).

Nagyfelbontású tömegspektrum a $C_{23}H_{14}FNO_2S$ összegképlet alapján (szabad sav): számított: 388,0807,

találát: 388,0817.

102. példa

Olyan (1) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, X jelentése $-SCH_2-$csoport, Z^1 és Z^2 jelentése CH-csoport és Z^3 jelentése nitrogénatom, nátriumsó formájában.

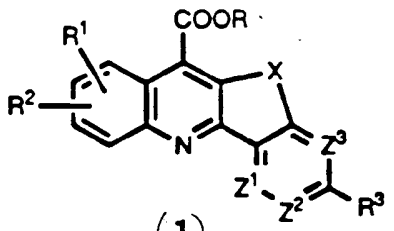
A cím szerinti vegyületet a 100. példában ismertetett eljárással állítjuk elő 53 %-os kitermeléssel 5-fluor-izatinból és 7-fenil-8-aza-izotiokromán-4-onból. O.p.: 210 °C (bomlik).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 4,28 (s, 2H), 7,50-7,58 (d, 3H), 7,72-7,69 (m, 2H), 8,13-8,22 (dm, 4H), 8,71 (d, 1H).

Tömegspektrum m/z: 389 (M+H, szabad sav).

Az 1-4., 22., 23., 53., 54., 91. és 100-102. példa szerinti vegyületeket, valamint egyéb olyan vegyületeket, amelyeket az 1-4., 22., 23., 53., 54., 91. és 100-102. példa szerinti eljárással állítottunk elő, továbbá egyéb olyan vegyületeket, amelyeket ezekkel az eljárásokkal elő lehet állítani, az 1., 2., 3. és 4. táblázatban tüntetünk fel. A táblázatban az olvadáspont utáni (d) betű azt jelenti, hogy a megadott hőmérséklettartományban a vegyület bomlik.

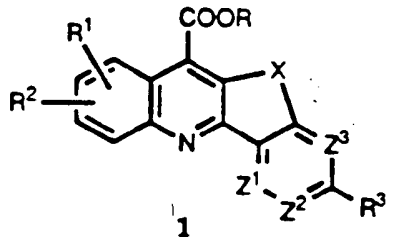
1. táblázat



(1)

Példa-szám	R	R^1	R^2	R^3	X	Z^1	Z^2	Z^3	Op °C
1	H	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2CH_2	CH	CH	CH	305d
2	Na	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2CH_2	CH	CH	CH	342d
3	Na	6-F	H	Ph	CH_2CH_2	CH	CH	N	>350
4	Na	6-F	H	Ph	CH_2CH_2	CH	N	N	>400
5	Na	6-F	H	2-FPh	CH_2CH_2	CH	CH	N	257d
6	Na	6-F	H	2-FPh	CH_2CH_2	CH	N	CH	
7	Na	6-F	H	PhO	CH_2CH_2	CH	CH	CH	206
8	Na	6-F	H	3-CH_3Ph	CH_2CH_2	CH	CH	N	230d
9	Na	6-F	H	3-CH_3OPh	CH_2CH_2	CH	CH	N	235d
10	Na	6-F	H	4-CF_3Ph	CH_2CH_2	CH	CH	CH	>350
11	H	6-F	H	4-CH_3OPh	CH_2CH_2	CH	CH	CH	308d
12	Na	6-F	H	4-CH_3OPh	CH_2CH_2	CH	CH	CH	350d
13	Na	6-F	H	3-CH_3Ph	CH_2CH_2	CH	CH	CH	234
14	Na	6-F	H	3-CH_3OPh	CH_2CH_2	CH	CH	CH	219
15	Na	6-F	H	3-CF_3Ph	CH_2CH_2	CH	CH	CH	204
16	Na	6-F	H	2-CH_3Ph	CH_2CH_2	CH	CH	CH	255
17	Na	6-F	H	2-CH_3OPH	CH_2CH_2	CH	CH	CH	215
18	Na	6-F	H	2-FPh	CH_2CH_2	CH	CH	CH	>350
19	Na	6-F	H	3- tienil	CH_2CH_2	CH	CH	CH	247
20	Na	6-F	H	2- tienil	CH_2CH_2	CH	CH	CH	230
21	Na	6-F	H	3-furil	CH_2CH_2	CH	CH	CH	247
22	H	6-F	H	Ph	CH_2S	CH	CH	CH	280d
23	Na	6-F	H	Ph	CH_2S	CH	CH	CH	230-235
24	K	6-F	H	Ph	CH_2S	CH	CH	CH	

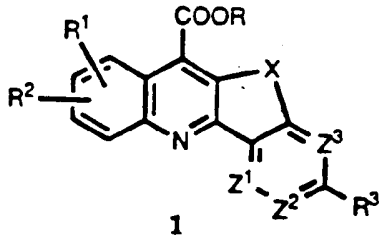
1. táblázat (folytatás)



1

Példa-szám	R	R^1	R^2	R^3	X	Z^1	Z^2	Z^3	Op °C
25	H	6-F	H	4-FPh	CH_2S	CH	CH	CH	279d
26	Na	6-F	H	4-CF_3Ph	CH_2S	CH	CH	CH	237
27	H	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2S	CH	CH	CH	266
28	Na	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2S	CH	CH	CH	370-374
29	H	6-F	H	4-CH_3OPh	CH_2S	CH	CH	CH	269
30	H	6-CH_3	H	Ph	CH_2S	CH	CH	CH	308
31	H	6-CH_3	H	4-FPh	CH_2S	CH	CH	CH	304
32	H	6-CH_3	H	4-CH_3Ph	CH_2S	CH	CH	CH	306
33	H	6-CH_3	H	4-CH_3OPh	CH_2S	CH	CH	CH	263
34	H	6-CF_3	H	Ph	CH_2S	CH	CH	CH	260
35	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_2S	CH	CH	CH	254
36	Na	6-F	H	3-CF_3Ph	CH_2S	CH	CH	CH	227
37	H	6-F	H	3-CH_3Ph	CH_2S	CH	CH	CH	255-257
38	Na	6-F	H	3-CH_3Ph	CH_2S	CH	CH	CH	219
39	H	6-F	H	3-CH_3OPh	CH_2S	CH	CH	CH	225-227
40	Na	6-F	H	3-CH_3OPh	CH_2S	CH	CH	CH	239
41	H	6-F	H	4-CH_3OPh	CH_2S	CH	CH	CH	
42	Na	6-F	H	2-FPh	CH_2S	CH	CH	CH	227
43	H	6-F	H	2-CH_3Ph	CH_2S	CH	CH	CH	240
44	Na	6-F	H	2-CH_3Ph	CH_2S	CH	CH	CH	
45	H	6-F	H	2-CH_3OPh	CH_2S	CH	CH	CH	204
46	Na	6-F	H	2-CH_3OPh	CH_2S	CH	CH	CH	
47	Na	6-F	H	3- tienil	CH_2S	CH	CH	CH	239
48	Na	6-F	H	2- tienil	CH_2S	CH	CH	CH	325
49	Na	6-F	H	3-fur l	CH_2S	CH	CH	CH	331
50	H	6-F	H	Ph	CH_2O	CH	CH	CH	

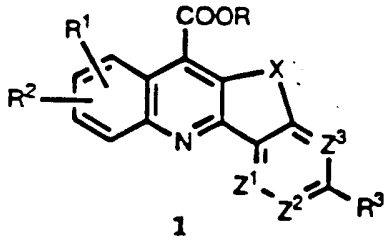
1. táblázat (folytatás)



1

Példa-szám	R	R^1	R^2	R^3	X	Z^1	Z^2	Z^3	Op °C
51	Na	6-F	H	Ph	CH_2O	CH	CH	CH	
52	Na	6-F	H	4-CH_3OPh	CH_2O	CH	CH	CH	295d
53	H	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2O	CH	CH	CH	
54	Na	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2O	CH	CH	CH	305d
55	H	6-F	H	Ph	CH_2O	CH	CH	N	
56	Na	6-F	H	4-FPh	CH_2O	CH	CH	N	
57	Na	6-F	H	4-CH_3OPh	CH_2O	CH	CH	N	
58	Na	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2O	CH	CH	N	
59	H	6-F	H	Ph	CH_2S	CH	CH	N	
60	Na	6-F	H	Ph	CH_2S	CH	CH	N	
61	H	6-F	H	4-FPh	CH_2S	CH	CH	N	
62	Na	6-F	H	4-CF_3Ph	CH_2S	CH	CH	N	
63	H	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2S	CH	CH	N	
64	Na	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2S	CH	CH	N	
65	H	6-F	H	4-CH_3OPh	CH_2S	CH	CH	N	
66	H	6-CH_3	H	Ph	CH_2S	CH	CH	N	
67	K	6-F	H	Ph	CH_2O	CH	N	N	
68	Na	6-F	H	Ph	CH_2O	CH	N	N	
69	Na	6-F	H	4-CH_3OPh	CH_2O	CH	N	N	
70	Na	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2O	CH	N	N	
71	H	6-F	H	Ph	CH_2S	CH	N	N	
72	Na	6-F	H	Ph	CH_2S	CH	N	N	
73	H	6-F	H	4-FPh	CH_2S	CH	N	N	
74	K	6-F	H	4-CF_3Ph	CH_2S	CH	N	N	
75	H	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2S	CH	N	N	
76	Na	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2S	CH	N	N	

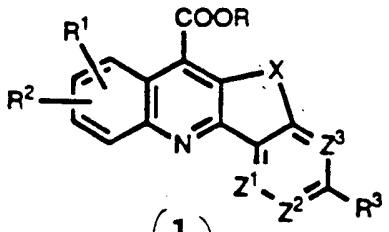
1. táblázat (folytatás)



1

Példa-szám	R	R^1	R^2	R^3	X	Z^1	Z^2	Z^3	Op °C
77	H	6-F	H	4-CH_3OPh	CH_2S	CH	N	N	
78	H	6-CH_3	H	Ph	CH_2S	CH	N	N	
79	H	5-Cl	H	Ph	CH_2O	CH	N	CH	
80	Na	6-F	H	Ph	CH_2O	CH	N	CH	
81	Na	6-F	H	4-CH_3OPh	CH_2O	CH	N	CH	
82	Na	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2O	CH	N	CH	
83	H	5-F	H	Ph	CH_2S	CH	N	CH	
84	Na	6-F	H	Ph	CH_2S	CH	N	CH	
85	H	6-F	H	4-FPh	CH_2S	CH	N	CH	
86	Na	6-F	H	4-CF_3Ph	CH_2S	CH	N	CH	
87	H	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2S	CH	N	CH	
88	Na	6-F	H	4-CH_3Ph	CH_2S	CH	N	CH	
89	H	6-F	H	4-CH_3OPh	CH_2S	CH	N	CH	
90	H	6-CH_3	H	Ph	CH_2S	CH	N	CH	
91	H	6-F	H	Ph	OCH_2	CH	CH	CH	>250d
92	Na	6-F	H	4-CH_3Ph	OCH_2	CH	CH	CH	
93	Na	6-F	H	3-CH_3Ph	OCH_2	CH	CH	CH	
94	Na	6-F	H	3-CH_3OPh	OCH_2	CH	CH	CH	
95	Na	6-F	H	2-CH_3Ph	OCH_2	CH	CH	CH	
96	H	6-CF_3	H	Ph	OCH_2	CH	CH	CH	
97	Na	6-CF_3	H	Ph	OCH_2	CH	CH	CH	
98	Na	6-F	H	3-tienil	OCH_2	CH	CH	CH	
99	Na	5-F	6-F	2-tienil	OCH_2	CH	CH	CH	
100	H	6-F	H	Ph	SCH_2	CH	CH	CH	265-268d
101	Na	6-F	H	Ph	SCH_2	CH	CH	CH	294-296d

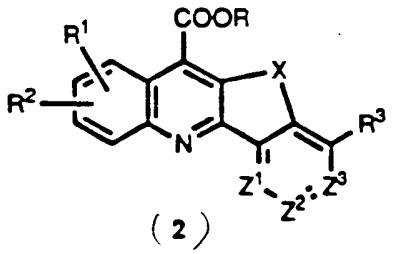
1. táblázat (folytatás)



(1)

Példa-szám	R	R^1	R^2	R^3	X	Z^1	Z^2	Z^3	Op °C
102	Na	6-F	H	Ph	SCH_2	CH	CH	N	210d
103	Na	6-F	H	4-CH_3Ph	SCH_2	CH	CH	CH	296-297d
104	Na	6-F	H	3-CH_3Ph	SCH_2	CH	CH	CH	279-801d
105	Na	6-F	H	3-CH_3OPh	SCH_2	CH	CH	CH	190-194d
106	Na	6-F	H	2-CH_3Ph	SCH_2	CH	CH	CH	285-287d
107	H	6-CF_3	H	Ph	SCH_2	CH	CH	CH	259-260
108	Na	6-CF_3	H	Ph	SCH_2	CH	CH	CH	289-290d
109	Na	6-F	H	3-tienil	SCH_2	CH	CH	CH	299-300d
110	Na	6-F	H	2-tienil	SCH_2	CH	CH	CH	250-251d
111	Na	6-F	H	2-FPh	SCH_2	CH	CH	N	
112	Na	6-F	H	3-CH_3OPh	SCH_2	CH	CH	N	
113	Na	5-CH_3	6-F	Ph	CH_2CH_2	CH	CH	N	
114	Na	5-CH_3	6-F	2-FPh	CH_2CH_2	CH	CH	N	
115	Na	6-F	H	Ph	SCH_2CH_2	CH	CH	CH	
116	Na	6-F	H	Ph	CH_2SCH_2	CH	CH	CH	
117	Na	6-F	H	Ph	SCH_2	CH	N	N	

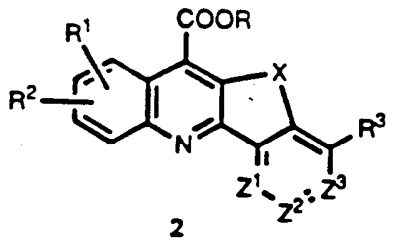
2. táblázat



(2)

Példa-szám	R	R^1	R^2	R^3	X	Z^1	Z^2	Z^3	Op °C
118	Na	6-F	H	Ph	CH_2CH_2	CH	CH	CH	
119	Na	6-F	H	PhO	CH_2CH_2	CH	CH	CH	191
120	Na	6-F	H	2-FPh	CH_2S	CH	CH	CH	
121	Na	6-F	H	PhO	CH_2S	CH	CH	CH	
122	Na	6-F	H	Ph	CH_2S	CH	CH	N	
123	Na	6-F	H	PhO	CH_2S	CH	CH	N	
124	Na	6-F	H	3-CH_3Ph	CH_2S	CH	N	N	
125	Na	6-F	H	5-FPhO	CH_2S	CH	N	N	
126	Na	6-F	H	Ph	CH_2S	CH	N	CH	
127	Na	6-F	H	PhO	CH_2S	CH	N	CH	
128	Na	6-F	H	3-CH_3OPh	CH_2O	CH	CH	N	
129	Na	6-F	H	PhO	CH_2O	CH	CH	N	
130	Na	6-F	H	Ph	SCH_2	CH	CH	N	
131	Na	6-F	H	PhO	SCH_2	CH	CH	N	
132	Na	6-F	H	Ph	SCH_2	CH	CH	CH	
133	Na	6-F	H	PhO	SCH_2	CH	CH	CH	
134	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_2S	CH	CH	CH	
135	Na	6-CF_3	H	PhO	CH_2S	CH	CH	CH	
136	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_2CH_2	CH	CH	CH	
137	Na	6-CF_3	H	PhO	CH_2CH_2	CH	CH	CH	
138	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_2CH_2	CH	CH	N	
139	Na	6-CF_3	H	PhO	CH_2CH_2	CH	CH	N	

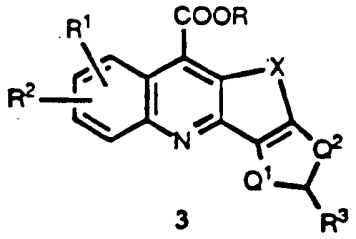
2. táblázat (folytatás)



2

Példa-szám	R	R^1	R^2	R^3	X	Z^1	Z^2	Z^3	Op °C
140	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_2CH_2	CH	N	N	
141	Na	6-CF_3	H	PhO	CH_2CH_2	CH	N	N	
142	Na	6-CH_3	H	Ph	CH_2S	CH	CH	CH	
143	Na	6-CH_3	H	PhO	CH_2S	CH	CH	CH	
144	Na	6-CH_3	H	Ph	CH_2CH_2	CH	CH	CH	
145	Na	6-CH_3	H	PhO	CH_2CH_2	CH	CH	CH	
146	Na	6-CH_3	H	Ph	CH_2CH_2	CH	CH	N	
147	Na	6-CH_3	H	PhO	CH_2CH_2	CH	CH	N	
148	Na	5-CH_3	6-F	Ph	CH_2S	CH	CH	CH	
149	Na	5-CH_3	6-F	PhO	CH_2S	CH	CH	CH	
150	Na	5-CH_3	6-F	Ph	CH_2CH_2	CH	CH	CH	
151	Na	5-CH_3	6-F	PhO	CH_2CH_2	CH	CH	CH	

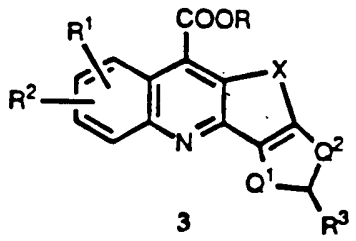
3. táblázat



3

Példa-szám	R	R^1	R^2	R^3	X	Q^1	Q^2	Op °C
152	Na	6-F	H	Ph	CH_2CH_2	CH=	NH	
153	Na	6-F	H	Ph	CH_2CH_2	CH=	NCH_3	
154	Na	6-F	H	Ph	CH_2CH_2	CH=	NC_2H_5	
155	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_2CH_2	CH=	S	
156	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_2CH_2	N=	S	
157	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_2CH_2	N=	NCH_3	
158	Na	6-F	H	Ph	CH_2CH_2	S	=N	
159	Na	6-F	H	Ph	CH_2CH_2	NCH_3	=N	
160	Na	6-F	H	Ph	CH_2CH_2	S	=CH	
161	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_2CH_2	S	=N	
162	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_2CH_2	NCH_3	=N	
163	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_2CH_2	S	=CH	
164	Na	6-F	H	Ph	SCH_2	CH=	NH	
165	Na	6-F	H	Ph	SCH_2	CH=	NCH_3	
166	Na	6-F	H	Ph	SCH_2	CH=	NC_2H_5	
167	Na	6-CF_3	H	Ph	SCH_2	CH=	S	
168	Na	6-CF_3	H	Ph	SCH_2	N=	S	
169	Na	6-CF_3	H	Ph	SCH_2	S	=CH	

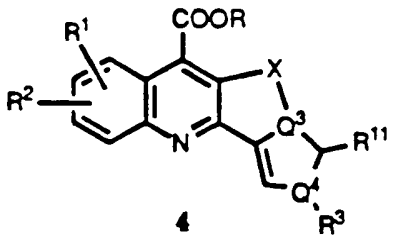
3. táblázat (folytatás)



3

Példa-szám	R	R^1	R^2	R^3	X	Q^1	Q^2	Op °C
170	Na	5-Cl	H	Ph	CH_2CH_2	CH=	S	
171	Na	5-Cl	H	Ph	CH_2CH_2	N=	S	
172	Na	6-F	H	Ph	CH_2CH_2	NCH_3	=CH	
173	Na	5-CF_3	H	Ph	CH_2CH_2	CH=	S	
174	Na	5-Cl	H	Ph	CH_2CH_2	CH=	S	
175	Na	6-F	H	Ph	SCH_2	S	=N	
176	Na	6-Cl	H	Ph	CH_2CH_2	CH=	S	

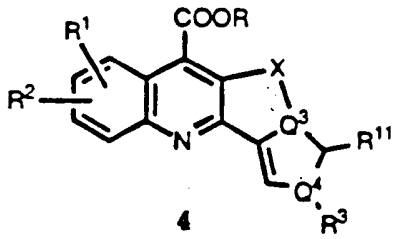
4. táblázat



4

Példa-szám	R	R^1	R^2	R^3	R^{11}	X	Q^3	Q^4	Op °C
177	Na	6-F	H	Ph	H	CH_2CH_2	N	C=	
178	Na	6-F	H	Ph	CH_3	CH_2CH_2	N	C=	
179	Na	6-CF_3	H	Ph	H	CH_2CH_2	N	C=	
180	Na	6-CF_3	H	2-FPh	H	CH_2CH_2	N	C=	
181	Na	6-F	H	Ph	H	CH_2CH_2	C=	N	
182	Na	6-F	H	Ph	CH_3	CH_2CH_2	C=	N	
183	Na	6-CF_3	H	Ph	H	CH_2CH_2	C=	N	
184	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_3	CH_2CH_2	C=	N	
185	Na	6-F	H	2-FPh	H	CH_2CH_2	C=	N	
186	Na	6-F	H	2-FPh	CH_3	CH_2CH_2	C=	N	
187	Na	6-CF_3	H	2-FPh	H	CH_2CH_2	C=	N	
188	Na	6-CF_3	H	2-FPh	CH_3	CH_2CH_2	C=	N	
189	Na	6-F	H	Ph	H	SCH_2CH_2	C=	N	
190	Na	6-F	H	Ph	CH_3	SCH_2CH_2	C=	N	
191	Na	6-CF_3	H	Ph	H	SCH_2CH_2	C=	N	
192	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_3	SCH_2CH_2	C=	N	
193	Na	6-F	H	2-FPh	H	SCH_2CH_2	C=	N	
194	Na	6-F	H	2-FPh	CH_3	SCH_2CH_2	C=	N	
195	Na	6-CF_3	H	2-FPh	H	SCH_2CH_2	C=	N	
196	Na	6-CF_3	H	2-FPh	CH_3	SCH_2CH_2	C=	N	
197	Na	6-F	H	Ph	H	OCH_2CH_2	C=	N	
198	Na	6-F	H	Ph	CH_3	OCH_2CH_2	C=	N	
199	Na	6-CF_3	H	Ph	H	OCH_2CH_2	C=	N	
200	Na	6-CF_3	H	Ph	CH_3	OCH_2CH_2	C=	N	

4. táblázat (folytatás)



4

Példa-szám	R	R^1	R^2	R^3	R^{11}	X	Q^3	Q^4	p °C
201	Na	6-F	H	2-FPh	H	OCH_2CH_2	C=	N	
202	Na	6-F	H	2-FPh	CH_3	OCH_2CH_2	C=	N	
203	Na	6-CF_3	H	2-FPh	H	OCH_2CH_2	C=	N	
204	Na	6-CF_3	H	2-FPh	CH_3	OCH_2CH_2	C=	N	
205	Na	6-F	H	3-CH_3Ph	H	CH_2CH_2	N	C=	
206	Na	6-F	H	3-CH_3OPh	H	CH_2CH_2	N	C=	
207	Na	6-CF_3	H	3-CH_3Ph	H	CH_2CH_2	N	C=	
208	Na	6-CF_3	H	3-CH_3OPh	H	CH_2CH_2	N	C=	

A következőkben a vegyületek felhasználhatóságát ismertetjük.

Az alábbiakban ismertetett humán kevert limfotia reakció vizsgálatot arra lehet felhasználni, hogy bemutassuk, hogy a találmány szerinti vegyületek képesek egy immunsejt reakciót kiküszöbölni vagy meggátolni. A humán kevert limfocita reakciót a donor (átültetett szerv) és a befogadó közötti transzplantációs kompatibilitás meghatározására használják (lásd Yunis és munkatársai, Park és Good, 71. oldal, tissue Typing and Organ Transplantation, 1973, Academic Press Inc. N.Y.). A

humán kevert limfotia reakció egy in vitro immunválasz. A humán kevert limfotia reakció immunválasz gátlása az immunológiai területen szokásosan alkalmazott vizsgálat, amelyről úgy vélik, hogy jellemző az in vivo immunszuppresszív hatásra. Közelebbről a kevert limfotia reakcióban mutatott aktivitás azt mutatja, hogy a találmány szerinti vegyületeknek hatékonynak kell lenniük a szervátültetés utáni kilökődés megakadályozásában és a gazdaszervezetben az átültetett szervvel szemben fellépő betegségben. A humán kevert limfotia az immunreakciók, például a T-sejttel közvetített immunválaszok vizsgálatára is alkalmas modell. Az ilyen T-sejttel közvetített immunválaszok kapcsolatban állnak az autoimmun betegségekkel, krónikus gyulladásos megbetegedésekkel, a befogadóban az átültetett szervekkel szembeni betegségekkel és a szervátültetés utáni kilökődésekkel kapcsolatos betegség patológiával. Tehát a bejelentésben bemutatott eredmények alapján a találmány szerinti (1)-(4) általános képletű vegyületekről elvárható, hogy hatékonyak az említett betegségek kezelésében.

Két, egymással rokonságban nem álló humán donortól vénapunkcióval vért veszünk. Ezekből a mintákból az ún. Leuco Prep eljárással (Becton-Dickinson) perifériás vér mononukleáris sejteket (PBMC) izolálunk. A PBMC-t kétszer mossuk foszfáttal pufferolt sóoldatban (amely nem tartalmaz kálciumot és magnéziumot), és az elválasztott sejt izolátumokat 10 % humán AB szérummal és 50 μl/ml gentamicinnel kiegészített RPMI 1640 közegben megfelelő koncentrációra állítjuk be. Az A donortól származó sejteket ($2x10^5$) inkubáljuk a B donortól származó sejtekkel együtt ($2x10^5$), a vizsgálandó vegyülettel együtt

vagy anélkül, 96 lyukú gömbaljú mikrotiter lemezen, 37 °C-on, 5 % CO_2-vel 6 napig. 18 órával azelőtt, hogy a sejteket a lemezről összegyűjtjük, valamennyi lyukat 1 μCi tríciummal jelzett timidinnel kezeljük. A lemezekről származó sejtet a 6. napon mossuk és szcintillációs számlálóval meghatározzuk a tríciummal jelzett timidin beépülését.

A találmány szerinti jellemző vegyületek MLR vizsgálati eredményeit az 5. táblázatban tüntetjük fel. A táblázatban ++ azt jelenti, hogy az $IC_{50} < 5x10^{-8}$ mól és a + azt jelenti, hogy az IC_{50} értéke $5x10^{-8}$ mól és $1x10^{-5}$ mól között helyezkedik el.

5. táblázat

Vegyület	MLR aktivitás
ciklosporin A	++
metotrexát	++
1. példa szerinti	++
2. példa szerinti	++
3. példa szerinti	+
5. példa szerinti	+
8. példa szerinti	+
9. példa szerinti	+
10. példa szerinti	+
11. példa szerinti	+
12. példa szerinti	+
13. példa szerinti	+
14. példa szerinti	++
16. példa szerinti	++
17. példa szerinti	++
18. példa szerinti	++
19. példa szerinti	+
20. példa szerinti	++

21. példa szerinti	+
22. példa szerinti	+
25. példa szerinti	+
26. példa szerinti	+
27. példa szerinti	++
28. példa szerinti	++
29. példa szerinti	+
30. példa szerinti	+
31. példa szerinti	+
32. példa szerinti	+
34. példa szerinti	+
35. példa szerinti	++
37. példa szerinti	++
38. példa szerinti	++
39. példa szerinti	++
40. példa szerinti	++
42. példa szerinti	++
43. példa szerinti	++
45. példa szerinti	++
47. példa szerinti	++
48. példa szerinti	++
50. példa szerinti	+
51. példa szerinti	+
51. példa szerinti	++
52. példa szerinti	+
54. példa szerinti	++
101. példa szerinti	+
103. példa szerinti	+
105. példa szerinti	+
107. példa szerinti	+
108. példa szerinti	+

A humán kevert limfocita burjánzási reakció vizsgálatban kapott eredmények azt mutatják, hogy a találmány szerinti vegyületek gátolják vagy megakadályozzák az in vitro immunválaszt (vagyis jelentős immunszuppresszív aktivitással rendel-

keznek), és ezért várhatóan hatékonyak a szervátültetés utáni kilökődés, a befogadóban az átültetett szervekkel szembeni betegségek, psoriasis, rheumatoid arthritis, autoimmun betegségek és krónikus gyulladásos megbetegedések kezelésére és/vagy megelőzésére, az említett betegségek valamennyien kapcsolatosak a T-limfocita immunválasszal. A találmány szerinti vegyületek burjánzás ellenes hatása pedig azt jelzi, hogy a vegyületek tumornövekedés gátlására is használhatók.

Kontakt szenzitivitás válasz DNFB-re egérnél

A DNFB (2,4-dinitro-fluor-benzol) által kiváltott kontakt szenzitivitást tanulmányozták és jellemezték már egérnél, abból a célból, hogy meghatározzák a sejt által közvetített immunválasznál tapasztalható szabályozó mechanizmust (lásd Claman és munkatársai, Immunol. Rev. 50:105, 1980; Young and Young, "Cutaneous Models of Inflammation for the Evaluation of Topical and Systemic Pharmacological Agents", Pharmacological Mechods in the Control of Inflammation (Chang és Lewis, Eds.), Alan R. Liss Inc., New York, 215-231. oldal, 1989). Ez egy antigén specifikus T-sejttel közvetített gyulladásos válasz, amely jellemző mind embernél, mind egyéb állatoknál a késleltetett típusú hiperszenzitivitás reakciókra. A kontakt szenzitivitás állati modellt rutinszerűen alkalmazzák számos olyan laboratóriumban, amelyekben gyulladásgátló szereket és autoimmun betegségek kezelésére alkalmas szereket vizsgálnak farmakológiai szempontból.

Balb/c nőstény egereket (kb. grammosokat, Charles Rives) a borotvált hasukon 25 μl 0,5 %-os 2,4-dinitro-fluor-benzollal

(DNFB) (Eastman Kodak Co.) érzékenyítettünk 4:1 térfogatarányú aceton:olívaolaj keverék hordozóban a nulladik és az első napon. Az egerek fülét kezeltük 20 μl 0,2 %-os DMFB-vel 4:1 térfogatarányú aceton:olívaolaj hordozóban az ötödik napon. A fülnek azonos részét megmértük közvetlenül a kezelés előtt és 24 órával később. A mérés mérnöki mikrométerrel végeztük. A fül megdagadását a kezelés előtti és utáni fülvastagság különbsége formájában fejezzük ki, 10^{-4} inch ($2{,}54 \cdot 10^{-3}$ mm) egységekben ± SEM. A megszüntetést %-ban kifejezve a következő egyenletből számoljuk:

$$\text{megszüntetés \%} = 1 - \frac{\text{kezelt vegyület - negatív kontroll}}{\text{pozitív kontroll - negatív konroll}} \times 100$$

A vegyületeket (0,25 %-os Methocel-ben) orálisan adagoljuk. Az összehasonlító csoporthoz tartozó állatok csak vivőanyagot kapnak (0,25 % Methocel-t). A negatív kontroll állatokat nem érzékenyítettük a 0. és 1. napon, de a fülüket kezeltük az 5. napon. Csoportonként 10 egeret vizsgáltunk.

A találmány szerinti vegyületek reprezentatív képviselőivel végzett kontakt szenzitivitási eredményeket a 6. táblázatban adjuk meg. A táblázatban a + jel azt jelenti, hogy a kontroll fülduzzadás 30 %-nál nagyobb mértékben megszűnik.

6. táblázat

Vegyület	Kontakt szenzitivitás aktivitás
ciklosporin A	+
metotrexát	+
14. példa szerinti	+
22. példa szerinti	+
23. példa szerinti	+
34. példa szerinti	+
35. példa szerinti	+
51. példa szerinti	+

A fenti biológiai vizsgálatban kapott eredmények azt mutatják, hogy a találmány szerinti (1)-(4) általános képletű karbociklusos és heterociklusos kondenzált gyűrűt tartalmazó kinolin-karbonsav-származékok hatékonyak egérnél a 2,4-dinitro-fluor-benzolra kialakuló kontakt szenzititivás megszüntetésében vagy gátlásában.

A DNFB-re kialakuló kontakt szenzititivás egy késleltetett típusú hiperszenzitivitási forma, amelyet széleskörűen tanulmányoztak annak érdekében, hogy megértsék az immunológiai folyamatok szabályozását (lásd Claman és munkatársai fent már idézett munkáját). Ezt a reakciót olyan T-limfociták közvetítik, amelyek érzékennyé váltak antigénnel szemben, úgy, hogy az érett effektorsejtekben szaporodnak és kifejlődnek (lásd Claman és munkatársai, mint fent). Ezt a sejt által közvetített immunválasz (T-sejttel közvetített immunitás) központi szerepet játszik számos betegségi állapotban, például a szervátültetés utáni kilökődésben illetve a befogadóban az átülte-

tett szervekkel szemben kialakuló betegségben (lásd Benacerraf és Unanue (1979), Textbook of Immunology, Williams & Wilkins Co.; Eisen (1980), Immunology, An Introduction to Molecular and Cellular Principles of the Immune Responses, Harper & Row, Inc; Loveland és McKenzie (1982), Immunology, 46:313-320; Gallin és munkatársai (1988), Inflammation, Basic Principles and Clinical Correlates, Raven Press).

Az ennél a vizsgálatnál felhasznált kontakt szenzitivitási vizsgálat olyan vizsgálati modell, amely a késleltetett típusú hiperszenzitivitás reakciók vizsgálatára alkalmas, amely reakciók a szervátültetés utáni kilökődéssel, a befogadóban az átültetett szervekkel szemben kialakuló betegségben, sclerosis multiplex-ben, súlyos izomgyengeségben, szisztémás lupus erithemában, rheumatoid arthritis-ben és egyéb krónikus gyulladásos megbetegedésekben, és autoimmun betegségekben tapasztalható betegségállapotokkel kapcsolatos, ahol a T-sejt lényeges szerepet játszik az immun vagy autoimmun válasz kialakításában.

A kontakt szenzitivitás modell széleskörűen elterjedt vizsgálati modell, késleltetett típusú hiperszenzitivitás reakciók vizsgálatára, beleértve a sejt által közvetített immunválaszokat (T-sejttel közvetített válaszok), amelyek kapcsolatban vannak a szervátültetés utáni kilökődéssel, a befogadóban az átültetett szervekkel szemben kialakuló betegséggel, továbbá a psoriasis-sal, rheumatoid arthritissel, autoimmun betegségekkel és krónikus gyulladásos betegség állapotokkal kapcsolatos betegség patológiákkal. Mivel ismert, hogy valamennyi felsorolt betegségnél szerepe van a T-limfocita

komponenseknek, várható, hogy az (1)-(4) általános képletű immunszuppresszív hatású vegyületek hatékonyak ezen betegségek kezelésénél.

Az eredmények azt mutatják, hogy a találmány szerint felhasználható vegyületek mind immunmoduláló, mind gyulladásgátló hatással rendelkeznek.

Adjuváns által kiváltott arthritis

Patkánynál az adjuváns által kiváltott arthritis szisztemikus gyulladásos megbetegedés, amelynél a csont és porc változások hasonlóak a rheumatoid arthritis-nél megfigyelhető változásokhoz, azonban gyorsított idő alatt alakulnak ki (lásd Pearson, Arth. Rheum. 7:80, 1964). A vizsgált vegyületek aktivitása az adjuváns által indukált arthritisre vonatkozó modellkisérletben azt jelzi, hogy a vegyületeknek gyulladásgátló hatásuk van krónikus gyulladásos megbetegedések, például rheumatoid arthritis, psoriasis és gyulladásos csontbetegség kezelésénél.

160-210 grammos hímnemű Lewis patkányoknak (Charles River) szubkután 0,1 ml olyan Freund teljes adjuvánst injektálunk, amely 5 mg M. butyricum/ml paraffinolaj (Difco Laboratories) koncentrációjú. Az injektálást a jobb hátsó láb talprészébe végezzük. A nem arthritises összehasonlító vizsgálathoz paraffinolajat injektálunk. Csoportonként 10 patkány használunk. A vizsgált vegyületeket 0,25 %-os Metocel-ben (Dow Chemical Co) készítjük el és 10 ml Metocel-hez egy csepp Tween 80-at adunk. Az állatoknak a lábba történt injektálás napjától számítva minden nap 18 napon keresztül adagoljuk a vegyülete-

ket. Az egyes állatok tömegét minden másnap feljegyezzük, először a láb injektálás napján. A 18. napon az állatokat megmérjük és a nem injektált hátsó láb térfogatát Ugo Basile Volume Differential Plethysmometer készülék segítségével megmérjük.

TPA által indukált hiperproliferáció

Az ismertetendő TPA által indukált hiperproliferációs vizsgálat felhasználható annak megállapítására, hogy a találmány szerinti vegyületek gátolják azt a bőr hiperpláziát, amelyet a tetradekanoil-forbol-acetát (TPA) ismételt, egész fülre történő alkalmazása kivált (lásd Marks és munkatársai, Cancer Res., 36:2636, 1976). Ismeretes, hogy a TPA olyan változásokat vált ki az egér bőrén, amely számos olyan gyulladásos és hámszöveti elváltozást imitál, amely emberi bőrbetegségeknél, például psoriasis-nál fordul elő.

20-25 grammos CF-1 hímnemű egereket (Charles River) orálisan kezelünk a vizsgálandó vegyülettel, amelyet 0,25 %-os Metocel-ben (Dow Chemical Co.) készítünk el. A kezelést egy órával azelőtt végezzük, hogy 1 μg TPA-t acetonos oldat formájában a jobb fülre viszünk fel, miközben a bal fült csak acetonnal kenjük be. A kezelést naponta egyszer megismételjük összesen négy egymást követő napon. Az ötödik napon az állatoknak intraperitoneálisan 2 mg/mg vinblasztin-szulfátot injektálunk, hogy leállítsuk a metafázisban a sejtosztódást. Négy órával később az állatokat leöljük és a fület hisztológiai vizsgálat számára eltávolítjuk. Azután a hisztológiai metszeteket fénymikroszkóp alatt megvizsgáljuk és megszámoljuk mm alapmembránonként a metafázisokat. Csoportonként 10 egeret

vizsgálunk.

A vizsgálati eredmények alapján kimutatható, hogy a találmány szerinti vegyületek hatékonyan megszüntetik a TPA által indukált egér bőr hiperpláziával kapcsolatos mitózisos aktivitást. Ez azt jelzi, hogy a vegyületek hatásosak emberi bőr és mukoepitélium betegségek, például psoriasis (valamennyi formájában), lichen, krónikus ekcéma, icthyosis, pityriasis és krónikus uticaria kezelésére.

A rákellenes hatás vizsgálata

A találmány szerinti közül néhány jellemző vegyületet megvizsgálhatunk különféle preklinikai állati tumor modellekben, amelyek a rákellenes hatásra jellemzőek, és amelyek a klinikai felhasználhatóságra engednek következtetni. A daganatellenes hatás vizsgálható az in vitro sejtnövekedés gátlás vizsgálatban, amelyet az alábbiakban ismertetünk.

In vitro növekedésgátló hatás

A szövettenyészethez szükséges reagenseket a GIBCO cégtől (Grand Island, NY), az 5-(dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difenil--tetrazolium-bromidot (MTT) a Sigma Chemical Company-tól (St. Louis, MO) szereztük be. A reagenseket DMSO oldatban 2 mg/ml koncentrációban készítettük el. Az MTT-t 1 mg/ml törzsoldatban készítettük Dulbecco foszfát pufferral beállított sóoldatban (PBS). A törzsoldatokat fagyasztva sötétben -20 °C-on tároltuk.

Clone A humán vastagbél ráksejteket izolálunk a heterogén DLD-1 vastagbél tumorvonalból és a fentiek szerint tároltuk

(lásd Dexter és munkatársai, Cancer Research, 1979, 39, 1020; Dexter és munkatársai, Am. J. Med. 1981, 71, 949). Az egér leukémia L1210 sejteket RPMI-L közegben tároltuk a Chen és munkatársai, Cancer Research 1986, 46, 5014 irodalmi helyen ismertetett módon. Valamennyi sejtvonalat 37 °C-on 5 % CO_2 - 95 % levegő nedvesített atmoszférában inkubáltuk.

Exponenciálisan növekedő L1210 sejteket ($1x10^3$) vagy Clone A sejteket ($8x10^2$) 0,1 ml közegben beojtottuk a nulladik napon egy 96 lyukú mikrotiter lemezen. Az első napon a sejtlemezekre 0,1 ml mennyiségű növekvő koncentrációjú vizsgálandó vegyületet tartalmazó közeget adagoltunk. 37 °C-on nedvesített inkubátorban 72 órán keresztül végzett inkubálás után az L1210 sejteket tartalmazó lemezeket röviden centrifugáljuk és 100 μl növekedési közeget eltávolítunk. A sejttenyészeteket 50 μl MTT-vel 4 órán keresztül 37 °C-on inkubáljuk. A kapott bíborszinű formazán csapadékot 200 μl 0,04 n izopropil-alkohollal készített sósavval szolubilizáljuk. Az abszorpciót Titertek Multiskan MCC pásztázó lyuk-spektrofotométerrel (Flow Laboratories) olvassuk le 570 nm vizsgáló hullámhossznál, a referencia hullámhossz 630 nm. Az IC_{50} értékeket számítógépes programmal határozzuk meg, amely az adatokat a következő egyenlethez illeszti:

$$Y = ((A_m-A_o)/(1+(X/IC_{50})^n))+A_o$$

ahol A_m az összehasonlító sejtek abszorpciója, A_o a sejt abszorpció a legnagyobb vegyület koncentráció jelenlétében, Y a megfigyelt abszorpció, X a vegyület koncentrációja, IC_{50} az

a vegyület-koncentráció, amely a sejt kétszerezett populáció számát az összehasonlító sejt populáció kétszereződési számának felére csökkenti, és n a görbe egyenes részének a meredeksége.

Állati tumormodellek

A következőkben ismertetendő állati daganatvizsgáló kísérleti modell alapján a találmány szerinti vegyületek daganatellenes hatása meghatározható egy vagy több alábbi paraméter felhasználásával.

A tumornövekedés gátló vizsgálatban a vizsgálandó vegyületek hatékonyságát a tumornövekedés gátlás mértékével határozzuk meg úgy, hogy megmérjük a tumornövekedés gátlást a kezelt egereknél, azt a csak a vivőanyaggal kezelt összehasonlító egerekéhez hasonlítjuk. A tumor tömegét (mg-ban) kalibráló mérésékből becsüljük meg az elnyújtott ellipszoid számítási képletével (tumor tömeg mg-ban = (hosszúság x szélesség^2):2). A tumornövekedés változást mind a kezelt, mind a csak vivőanyaggal kezelt összehasonlító csoportnál úgy számítjuk ki, hogy a kezdeti tumortömeget kivonjuk a kísérlet végén tapasztalt tumortömegből. Az eredményeket a következő képlet alkalmazásával fejezzük ki:

$$\text{Tumornövekedés gátlás \%-ban} = \left[1 - \frac{\text{a kezelt állatoknál átlagos tumortömeg}}{\text{az összehasonlító állatoknál átlagos tumortömeg}}\right] \times 100$$

A túlélési vizsgálatokban a daganatellenes hatást a következő képlet alkalmazásával fejezzük ki:

$$\text{T/C (túlélés \%-ban)} = \frac{\text{a kezelt állatok átlagos túlélési ideje}}{\text{az összehasonlító állatok átlagos túlélési ideje}} \times 100$$

A tumornövekedést késleltető vizsgálatokban a T/C értéket úgy számítottuk ki, hogy a kezelt csoportoknál egy előre meghatározott méret (750 mg) eléréséhez szükséges átlagos időt (napokban) elosztottuk az ugyanezen előre meghatározott méret eléréséhez az összehasonlító csoportban szükséges átlagos idővel:

$$\text{T/C tumornövekedés-késleltetés} = \frac{\text{tumorméret eléréséhez szükséges átlagos idő a kezelt csoportnál}}{\text{tumorméret eléréséhez szükséges átlagos idő a kezeletlen csoportnál}} \times 100$$

Néhány esetben a tumornövekedés késleltetését "napokban" fejezzük ki, amelyet úgy számítunk, hogy az előre meghatározott tömeg eléréséhez az összehasonlító csoportok esetében szükséges átlagos idő napokban kivonjuk az ugyanazon előre meghatározott tömeg eléréséhez a kezelt csoportoknak szükséges átlagos időből.

Az egér leukémia kisérleti modellt alkalmazó vizsgálatoknál a vizsgált vegyületek hatását kifejezhetjük, mint százalékos növekedést a befogadó élettartamában (ILS%), a következő képlet alapján:

$$\text{ILS \%} = \frac{\text{átlagos túlélési idő a kezelt csoportnál} - \text{átlagos túlélési idő az összehasonlító csoportnál}}{\text{átlagos túlélési idő az összehasonlító csoportnál}} \times 100$$

A szubkután növekedő tumorok esetén a tumorsejt pusztítást a következő egyenletből számoljuk:

$$\log_{10} \text{pusztítás (összes)} = \frac{[\text{T-C (nap)}]}{3{,}32\ (\text{TD})}$$

ahol T-C a tumornövekedés késleltetés és TD a tumor kétszereződési ideje napokban

Az alább ismertetett tumor kisérleti modellekben általában csoportonként 5-10 egeret használunk.

B16 melanome kisérleti modell

A B16 tumorvonal spontán keletkezik a bőrön a fül tövénél C57BL egérben (lásd NIH Publication No. 84-2635, 1984. február, In Vivo Cancer Models). A tumorvonalat szubkután (s.c.) tartjuk fenn sorozatos átvitellel nőnemű C57BL egérbe. A vizsgálathoz a 0. napon nőstény B6C3F1 egereket, amely 18-22 grammosak, intraperitoneálisan beoltunk 0,25 ml 1:5 arányú tumor:-vivőanyag keverékkel. Az egereket véletlenszerűen csoportokba osztjuk. Vivőanyagként az összehasonlító állatoknak és a vegyület formálására 0,25 % Methocel / 2% Tween 80-at használunk. A vizsgálandó vegyületeket és összehasonlításként a

vivőanyagot naponta egyszer intraperitoneálisan adagoljuk 9 egymást követő napon keresztül az első naptól kezdve.

P388 leukémia kisérleti modell

A P388 tumorvonalat nőstény DBA/2 egérben limfocita leukémiából vesszük, miután a bőrt 3-metil-kolantrénnel megfestettük (lásd NIH Publication No. 84-2635, 1984. február, In Vivo Cancer Models). A daganatvonalat sorozatos átvitellel tartjuk fenn nőstény DBA/2 egérben. A vizsgálathoz a 0. napon 18-22 grammos nőstény CDF1 egereket i.p. beoltunk $1x10^6$ életképes P388 sejtekkel, amelyeket a DBA/2 egerek átviteléből az ascites-ből gyűjtöttünk. Az egereket véletlenszerűen csoportokba osztjuk. A vivőanyag/összehasonlító anyagot és a vizsgálandó vegyületeket i.p. vagy i.v. adagoljuk naponta egyszer 5 vagy 9 egymást követő napon át az első napon kezdve. (A mód és a napok száma előre meghatározott.) Összehasonlító oldatként és a vegyület formálására 0,25 % Methocel / 2% Tween 80 vivőanyagot használunk.

L1210 leukémia kisérleti modell

Az L1210 tumorvonalat eredetileg kémiai úton indukálták 1948-ban egy DBA egér lépében és nyirokcsomóiban, úgy, hogy a bőrt etil-éteres metil-kolantrénnel megfestették (lásd NIH Publication No. 84-2635, 1984. február, In Vivo Cancer Models). A daganatvonalat sorozatos átvitellel tartjuk fenn nőstény DBA/2 egérben. A vizsgálathoz a 0. napon 18-22 grammos nőstény CDF1 egereket i.p. beoltunk $1x10^5$ L1210 sejtekkel (0,1 ml/egér), amelyeket DBA/2 egér asciteséből gyűjtöttünk. Az egereket véletlenszerűen csoportokba osztjuk. A vivőanyagot összehasonlításul és a vizsgálandó vegyületeket i.p. vagy i.v.

adagoljuk naponta egyszer 5 vagy 9 egymást követő napon át az első napon kezdve. (Az eljárást és a napokat előre meghatározzuk.) Összehasonlító oldatként és a vegyület formálására 0,25 % Methocel / 2% Tween 80 vivőanyagot használunk.

Hasnyálmirigy vezeték adenokarcinoma (Panc02 és Panc03)

A hasnyálmirigy vezeték adenokarcinoma tumorvonalat olyan tumorból vesszük, amelyet egy 3-metil-kolantrént tartalmazó fonálnak egér hasnyálmirigy szövetébe történő beültetése vált ki (lásd Corbett és munkatársai, Cancer Research (1984) 44: 717-726). A tumorfragmenteket s.c. bilaterálisan implantáljuk trokárral és a vizsgálandó vegyületeket i.v., p.o. vagy s.c. adagoljuk 1-3 nappal a beültetés után elkezdve, naponta egyszer vagy kétszer.

Egér emlő adenokarcinoma 16/C (Mam16/C)

Az egér emlő adenokarcinoma 16/C-t eredetileg izoláltuk és soros átvitellel tartottuk fenn metasztázisos tüdőgócok átültetésével (lásd Corbett és munkatársai, Cancer Treat. Rep. (1978) 62: 1471-1488). A tumorfragmenteket s.c. bilaterálisan implantáljuk trokárral és 1-3 nappal később a vizsgálandó vegyületekkel való kezelést megkezdjük. A vegyületeket naponta egy vagy két alkalommal adagoljuk. A tumorokat kaliber körzővel mérjük meg hetente egyszer vagy kétszer. Az egereket akkor öljük le, amikor az összehasonlító csoportban a daganat meghaladja az átlagosan 1500 mg tömeget.

Egér emlő adenokarcinoma 17 (Mam17)

Ezt a tumorvonalat a Biological Testing Branch, Frederick, MD (lásd Mucci-LoRusso és munkatársai, Investigational New Drugs (1990) 8(ű): 253-261) által fenntartott kisérleti gyó-

gyászati program fagyasztott raktárából vesszük. C3H nőstény, Mam17 tumorral rendelkező egereken a kemoterápiás vizsgálatokat azonos módon végeztük, mint amelyet fentebb az Mam16/C tumornál leírtunk.

Szubkután implantált vastagbél 38 karcinoma (Colon38) és vastagbél 51 karcinoma (Colon51)

Ezek a tumorvonalak olyan tumorból származnak, amelyet C57BL/6 egér végbelében kémiailag indukáltunk, oly módon, hogy ismételten s.c. 1,2-dimetil-hidrazint injektáltunk (lásd Corbett és munkatársai, Cancer Research (1975) 35: 2434-2439). A tumor fragmenteket bilaterálisan implantáljuk s.c. trokárral, majd 1-3 nappal az implantálás után elkezdjük a vizsgálandó vegyülettel a kezelést. A vegyületeket naponta egyszer vagy kétszer adagoljuk. A daganatokat hetente egyszer vagy kétszer kaliber körzővel megmérjük, mindaddig, amíg az összehasonlító csoportban a daganat mérete meghaladja átlagosan az 1500 mg-ot.

In vivo humán tumor xenograft kisérleti modellek (MX-1, LX-1, CX-1 és DLD-2

Az MX-1 humán emlőkarcinomát, az LX-1 humán tüdőkarcinomát, valamint a CX-1 és a DLD-2 humán vastagbélkarcinomát eredetileg sebészetileg eltávolított primer emlőtumorból, tüdőtumorból és vastagbélkarcinomából vettük a fenti sorrendben. A humán tumorvonalakat sorozatos átvitellel tartjuk fenn timuszhiányos meztelen egérben. Az LX-1 humán emlőkarcinoma jól megállapított tumor, amelyet az NCI felhasznál, az MX-1 és a DLD-2 tumormodellek jól le vannak írva.

A felhasznál egér lehet tenyészeten kívüli Swiss egér

vagy BALB/c egér, amely rendelkező a meztelen (nu/nu) génnel. A nulladik napon 30-60 tumorfragmentet ültetünk be szubkután bilaterálisan trokárral nőstény 20-25 grammos egerekbe. A tumorfragmenteket friss tumorokból készítjük, amelyek szubkután növekednek átvivő egerekben. Kb. 50 mg-os kitapintható tumorok az egérben 7-10 nappal a beoltás után jelennek meg. Az egereket csoportosítjuk és az egereknek intravénásan (i.v.) adagoljuk a vizsgálandó vegyületeket és összehasonlításuk a vivőanyagot, naponta egyszer a 3., 5., 7. és a 12-16. napon.

Hetente egyszer vagy kétszer megmérjük a tumorok méretét és a testtömeget, és azt feljegyezzük. Az egereket akkor öljük le, amikor az átlagos tumortömeg eléri az 1500 mg-ot (kb. a 20. napon).

A vizsgálandó vegyületek hatékonyságát a tumornövekedés gátlás százalékában mérjük. A Nemzeti Rákkutató Intézet (National Cancer Institute) in vivo rákvizsgáló kisérletekben a hatékonyságra megállapított kritériumait alkalmaztuk (lásd NIH Publication No. 84-2635, 1984. február, In Vivo Cancer Models). A tényleges tumorvisszafejlődés (IR = tökéletlen visszafejlődés; FR = teljes visszafejlődés) kiváló vagy még megfelelő hatást jelöl. A 90 %-os vagy annál nagyobb tumornövekedés gátlást jó-kiválónak, az 58-89 %-os gátlást közepesjónak minősítik. Az 58 %-nál kisebb növekedésgátlást mutató vegyületeket hatástalannak tekintik.

A következőkben bemutatjuk a vegyületek adagolását és kiszerelését.

A találmány szerinti vegyületeket abból a célból adagolhatjuk, hogy a szervátültetés utáni kilökődés, a befogadóban

az átültetett szervvel szemben kialakuló betegségeket, a psoriasist, az autoimmun betegségeket és a krónikus gyulladásos betegségeket kezeljük vagy megelőzzük, ebből a célból bármely olyan módon adagolhatjuk a vegyületeket, amelyek a hatóanyag és az emlős testében a hatás helye érintkezik. A találmány szerinti vegyületek adagolhatók továbbá bőr és mukoepitélium betegségek kezelésére, például psoriasis (valamennyi formájában), lichen, krónikus ekcéma, icthyosis, pityriasis és krónikus uticaria kezelésére. A vegyületeket bármely olyan módon adagolhatjuk, amely gyógyszerekkel kapcsolatban szokásos adagolhatjuk ezeket egyedi hatóanyagként vagy más hatóanyaggal kombinálva is. A vegyületeket adagolhatjuk önmagukban, általában azonban valamely gyógyszerészeti vivőanyaggal együtt adagoljuk, amelyet az adagolás módjának és a szokásos gyógyszerészeti gyakorlatnak a függvényében választunk meg.

A megfelelő gyógyszerészeti vivőanyagok és a gyógyszerészetileg adagolható készítmények előállítására szolgáló eljárások ismertek (lásd például Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, amely ezen a szakterületen a leggyakrabban idézett mű).

Amint az a szakterületen jártas orvos számára nyilvánvaló, az adagolt dózis különböző ismert tényezőktől függ, például az adott hatóanyag farmakodinamikai jellemzőitől, az adagolás módjától és útjától, továbbá a beteg életkorától, egészségi állapotától és testtömegétől; a tünetek fajtájától és erősségétől, az egyidejűleg alkalmazott egyéb kezelések fajtájától, a kezelés gyakoriságától és a kívánt hatástól. Általánosságban elmondhatjuk, hogy a hatóanyagból a napi dózis kb.

0,1 és 100 mg közötti 1 kg testtömegre számítva. Általában 0,5-50, előnyösen 1-25 mg/kg/nap a dózis 1-6 részre elosztva naponta, vagy késleltetett hatóanyagleadású alakban, amely a kívánt eredmény eléréséhez hatékony.

A belső adagolásra alkalmas gyógyszerkészítmények (adagolási formák) kb. 1 - kb. 500 mg hatóanyagot tartalmaznak egységenként. Ezekben a gyógyszerkészítményekekben a hatóanyag általában kb. 0,5-95 tömeg% koncentrációban van jelen a készítmény összes tömegére vonatkoztatva.

A hatóanyagot adagolhatjuk orálisan, szilárd adagolási formában, például kapszula, tabletta vagy por formájában, vagy folyékony adagolási formában, például elixír, szirup vagy szuszpenzió formájában. Adagolhatjuk továbbá parenterálisan, steril folyékony adagolási formában. Adagolhatjuk ezen kívül inhalálással orrspray vagy tüdőinhalátor formájában. A hatóanyagot adagolhatjuk még topikálisan kenőcs, krém, gél, paszta, folyadék, oldat, spray, aeroszol, liposzóma vagy tapasz formájában. A hatóanyag adagolására használatos kiszerelési formák általában megfelelő vivőanyagokat, hígítókat, konzerválószereket és egyéb hordozóanyagokat tartalmaznak, lásd Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, amely ezen a szakterületen a leggyakrabban idézett irodalmi hely.

A zselatinkapszulák a hatóanyagon kívül poralakú vivőanyagokat, például laktózt, szacharózt, mannitot, keményítőt, cellulózszármazékokat, magnézium-sztearátot, sztearinsavat vagy hasonlókat tartalmaznak. Hasonló hígítószereket használhatunk préselt tabletták és porok előállításához is. Mind a

tablettákat, mind a kapszulákat előállíthatjuk nyújtott hatóanyagleadású termékként, így több órán keresztül biztosítható a gyógyszerhatóanyag folyamatos leadása. A préselt tablettákat bevonhatjuk cukorral, vagy készíthetjük filmbevonattal a kellemetlen íz elfedésére és a tablettának az atmoszférikus hatásoktól történő megvédésére. Készíthetjük belső bevonattal is ezeket, annak érdekében, hogy az a gyomor-bélrendszerben szelektív módon essen szét.

Az orális adagolásra szolgáló folyékony adagolási formák tartalmazhatnak szinező és ízesítő szereket a beteg elfogadási hajlamának növelése érdekében.

Általában parenterális oldatokhoz a megfelelő vivőanyagok például a víz, megfelelő olajok, sóoldat, vizes dextróz (glükóz) és hasonló cukoroldatok, valamint glikolok, például propilén-glikol vagy polietilén-glikolok. A parenterális adagolásra alkalmas oldatok a hatóanyagot, valamint megfelelő stabilizálószereket és szükség esetén pufferokat tartalmaznak. Stabilizálószerként használhatunk antioxidánsokat, például nátrium-hidrogén-szulfitot, nátrium-szulfitot vagy aszkorbinsavat, önmagában vagy keverék formájában. Használhatunk citromsavat és sóit, vagy etilén-diamin-tetraacetát-nátriumsót. Ezen kívül a parenterális oldatok tartalmazhatnak konzerválószereket, például benzalkónium-kloridot, metil- vagy propil-parabent vagy klór-butanolt.

A helyi alkalmazású kenőcsök, krémek, gélek és paszták szintén tartalmaznak hígítószereket, így viaszokat, paraffinokat, keményítőt, polietilén-glikolt, szilikonfélében, bentonitokat, kovasavat, állati és növényi zsírokat, talkumat és

cink-oxidot, vagy ezek és egyéb hígítószerek keverékét. Az oldatok és emulziók általában tartalmazhatják a szokásos hígítószereket (az olyan oldószerek kivételével, amelyek molekulatömege <200, kivéve, ha felületaktív anyagok is jelen vannak), például oldószereket, oldódást elősegítő szereket és emulgeálószereket, ezek közül példaként a következőket említjük: víz, etanol, 2-propanol, etil-karbonát, benzil-alkohol, propilén-glikol, olajok, glicerin és szorbit zsírsav-észterek, valamint ezek keverékei. A helyi alkalmazásra használható készítmények tartalmazhatnak konzerválószereket vagy antioxidánsokat is. A találmány szerinti vegyületeket helyi adagolásra alkalmazhatjuk szteroid hatóanyagokkal kombinálva, főként topikális szteroidokkal, mint amilyen például a Synalar (fluokinolon-acetonid), a Lidex (fluokinolon), a Westcort (hidrokortizon-valerát), a Valisone (betametazon-valerát) vagy a Diprasone (betametazon-dipropionát).

A porok és spray-k esetén a szokásos hígítószerek a laktóz, a talkum, a kovasav, alumínium-hidroxid, kálcium-szilikát és poliamid porok vagy ezek keverékei. Az aeroszok spray-k taralmazhatnak szokásos hajtógázokat is. Liposzómákat készíthetünk állati vagy növényi zsírokból, amelyek lipid kettős rétegeket alkotnak, amelyekbe a hatóanyag beépíthető.

Tapaszt készíthetünk mátrixból, például poliakril-amidból, és egy féligáteresztő membránból, amely megfelelő polimerből készül, és a hatóanyag bőrhöz való leadásának sebességét szabályozza.

A következőkben néhány példán keresztül bemutatjuk a találmány szerinti vegyületek adagolására alkalmas gyógyszer-

készítményeket (adagolási formákat).

Kapszula: Kapszulát készíthetünk úgy, hogy egy szokásos, két részből álló kemény zselatinkapszulát megtöltünk 50 mg por alakú hatóanyag, 175 mg laktóz, 24 mg talkum és 6 mg magnézium-sztearát keverékével.

Lágy zselatinkapszula: A hatóanyagot szójaolajjal összekeverjük, majd a keveréket pozitív kiszorításos szivattyúval zselatinba injektáljuk, és így olyan lágy zselatinkapszulákat állítunk elő, amelyek 50 mg hatóanyagot tartalmaznak. A kapszulákat petrol-éterrel mossuk és szárítjuk.

Tabletták: Tablettát készíthetünk bármely hagyományos eljárással úgy, hogy az adagolási egység 50 mg hatóanyagot, 6 mg magnézium-sztearátot, 70 mg mikrokristályos cellulózt, 11 mg kukoricakeményítőt és 225 mg laktózt tartalmaz. A tablettát a jobb szállíthatóság vagy a késleltetett felszívódás érdekében megfelelő bevonattal is elláthatjuk.

Szuszpenzió: Vizes szuszpenziót készítünk orális adagolás céljára, oly módon, hogy a szuszpenzió 5 ml-e 25 mg finomeloszlású hatóanyagot, 200 mg nátrium-karboxi-metil-cellulózt, 5 mg nátrium-benzoátot, 1,0 g szorbitoldatot (U.S.P.) és 0,025 mg vanilint tartalmaz.

Injekcióval történő adagolásra alkalmas parenterális készítményt állítunk elő oly módon, hogy 1,5 tömeg% hatóanyagot elkeverünk 10 térfogat% propilén-glikolt tartalmazó vízzel. Az oldatot ismert módon sterilizáljuk.

Orrspray: Olyan vizes oldatot készítünk, amelynek 1 ml-e 10 mg hatóanyagot, 1,8 mg metil-parabent, 0,2 mg propil-parabent és 10 mg metil-cellulózt tartalmaz. Az oldatot 1 ml-es

fiolákba adagoljuk.

Tüdőinhaláló: Homogén elegyet készítünk a hatóanyagból poliszorbát 80-ban, úgy, hogy a hatóanyag végső koncentrációja tartályonként 10 mg, és a poliszorbát 80 végső koncentrációja 1 tömeg% legyen. Az elegyet fémtartályokba adagoljuk, a tartályokat szeleppel lezárjuk és nyomás alatt hozzáadunk a kívánt mennyiségű diklór-tetrafluor-etánt.

Kenőcs: A hatóanyagot 70 °C-on 48 tömeg% fehér vazelin, 10 tömeg% folyékony vazelin, 8 tömeg% glicerin-monosztearát, 3 tömeg% izopropil-mirisztát és 20 tömeg% lanolin keverékéhez adjuk. Az elegyet jól elkeverjük, majd melegen hozzáadjuk metil- és propil-paraben nátrium-aceton-biszulfitot tartalmazó vízzel készített oldatát, oly módon, hogy az egyes parabenek végső koncentrációja 0,15 %, a vízé 8 % és a nátrium-aceton--biszulfité 0,5%. Az elegyet keverés közben hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni.

Helyi adagolásra alkalmas készítmények: Helyi adagolásra alkalmas kenőcsöt állíthatunk elő úgy is, hogy 70 °C-on a Hatóanyagot hozzáadjuk 48 tömeg% fehér vazelin, 10 tömeg% folyékony vazelin, 8 tömeg% glicerin-monosztearát, 3 tömeg% izopropil-mirisztát és 20 tömeg% lanolin keverékéhez. Gondos keverés után hozzáadjuk metil- és propil-paraben nátrium-aceton-biszulfitot tartalmazó vízzel készített oldatát melegen, úgy, hogy az egyes parabenek végső koncentrációja 0,15 %, a vízé 8 %, és a nátrium-aceton-biszulfité 0-5 %. Az elegyet keverés közben hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni.

Helyi adagolásra alkalmas krémet állítunk elő úgy, hogy 75 °C-on a hatóanyagot 1 tömeg% nátrium-lauril-szulfát, 12

tömeg% propilén-glikol, 25 tömeg% sztearil-alkohol, 25 tömeg% fehér vazelin és 37 tömeg% víz elegyéhez adagoljuk. Az elegyet addig keverjük, amíg megsűrűsödik.

Helyi adagolásra alkalmas gélt állítunk elő 70 °C-on úgy, hogy a hatóanyagot 0,75 tömeg% Carbopol 940 (polikarbopol), 46,25 tömeg% víz, 3 tömeg% hidroxilezett lanolin emulgeálószer, 50 tömeg% etanol és adott esetben 1-2 tömeg% diizopropanol-amin elegyéhez adjuk. Az elegyet keverés közben hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni.

Az olyan gyógyszerészeti kittek, amelyek hatékony mennyiségű (1)-(4) általános képletű vegyületet tartalmazó gyógyászati készítményt tartalmaznak egy vagy több steril tartályban, szintén a találmány körébe tartoznak. A tartály sterilizálását szakember számára jól ismert hagyományos sterilező eljárásokkal végezhetjük. Az ilyen kittek kívánt esetben tartalmazhatnak egy vagy több további különféle hagyományos gyógyszerészeti kitt komponenst, például egy vagy több gyógyszerészetileg alkalmazható vivőanyagot, további fiolákat a komponensek összekeverésére és hasonlókat. Mindez szakember számára jól ismert. A kitt tartalmazhat továbbá instrukciókat akár betétként, akár cimkeként, amelyek megadják az adagolandó hatóanyag mennyiséget, az adagolás módjára vonatkozó tájékoztatókat és/vagy a komponensek keverésére vonatkozó tájékoztatást.

Az (1)-(4) általános képletű vegyületek [(i) komponens] adagolhatók egy második immunszuppresszív hatású szerrel [(ii) komponens] kombinálva is kombinációs kezelés formájában. Ezt végezhetjük bármely gyógyszerekkel kapcsolatos szokásos formában, akár egyedi különálló dózisegység formájában, ame-

lyet egyidejűleg vagy egymás után adagolunk, vagy olyan fizikai kombináció formájában, amely az egyes hatóanyagokat önálló vagy kombinált adagolási egység formájában tartalmazzák.

A második immunszuppresszív hatású anyag [(ii) komponens] lehet például, de nem kizárólag, egy a következők közül választott hatóanyag: ciklosporin A, azatioprin, kortikoszteroid, például prednizon, OKT3, FK506, mikofenolsav vagy annak 2-(N-morfolino)-etil-észtere, 15-dezoxi-spergualin, rapamicin, mizoribin, mizoprosztol vagy interleukin-2 (IL-2) receptor antitest. A kombinációs kezelést adagolhatjuk immunmodulátor rendellenességek és gyulladásos megbetegedések kezelésére, különösen szervátültetés utáni kilökődés, a gazdaszervezetben az átültetett szervvel szembeni betegség, psoriasis, rheumatoid arthritis, autoimmun betegségek és krónikus gyulladásos megbetegedések és azzal kapcsolatos rendellenességek kezelésére. Az adagolást bármely olyan módon végezhtjük, amelynek eredményeképpen az egy vagy több hatóanyag az emlős testében a hatáshellyel érintkezésbe kerül.

Amint már említettük, a kombinációs kezelésnél adagolt dózis változó az adagolás és tényezők, például az adott szer farmakodinamikus jellemzői, az adagolás útja, a beteg életkora, egészsége és testtömege, a tünetek fajtája és erőssége, az egyidejű kezelés fajtája, a kezelés gyakorisága és a kívánt hatás függvényében.

Általános tájékoztatásul az egyes hatóanyagok napi orális dózisa kb. 0,001 és 1000 mg/kg testtömeg közötti. Általában naponta 0,1-100 mg/kg hatóanyagot adagolunk 1-6 alkalomra elosztva, vagy nyújtott hatóanyagleadású formát választunk a

kívánt hatás elérésére.

A kombinációs terápiában a hatóanyagokat adagolhatjuk azon különböző adagolási formákban, adott esetben gyógyszerészeti vivőanyaggal együtt és különböző adagolási módokon, amelyeket már fentebb az egy hatóanyaggal végzett kezelésnél ismertettünk.

A találmány szerinti (i) és (ii) komponenst kiszerelhetjük együtt egyetlen adagolási egységben (vagyis kombinálhatjuk egyetlen kapszulában, tablettában, porban vagy folyadékban és hasonlókban) kombinációs termékként. Amikor az (i) és (ii) komponenst nem alakítjuk együtt egyetlen adagolási egységgé, akkor az (1)-(4) általános képletű vegyületet [az (i) komponenst] adagolhatjuk ugyanabban az időben, amikor a második immunszuppresszív hatású szert [(ii) komponens], vagy bármely sorrendben; például eljárhatunk, hogy a találmány szerinti (i) komponenst adagoljuk először, majd ez után adagoljuk az (ii) komponenst, vagy adagolhatjuk a hatóanyagokat fordított sorrendben. Amikor az (i) és (ii) komponenst nem egyszerre adagoljuk, akkor ezek adagolását előnyösen legfeljebb kb. egy óra eltéréssel adagoljuk. Előnyösen a találmány szerinti (i) és (ii) komponenst orálisan adagoljuk. Leírásunkban az orális szer, orális inhibitor, orális vegyület és hasonló kifejezéseken olyan vegyületeket értünk, amelyeket orálisan lehet adagolni. Habár előnyösen a találmány szerinti (i) és (ii) komponenst egyforma módon adagoljuk (például mindkettőt orálisan), vagy egyforma adagolási formában, kívánt esetben azonban ezeket adagolhatjuk különböző módon (vagyis például a kombinációs termék egyik komponensét adagolhatjuk orálisan és a másik kom-

ponensét intravénásan), vagy különböző adagolási formákban.

Amint azt a szakterületen jártas gyakorló orvos tudja, a találmány szerinti kombinációs terápiában a dózis különböző tényezőktől, például az adott hatóanyag farmakodinamikai jellezmőitől, az adagolás módjától és útjától, a beteg életkorától, egészségi állapotától és testtömegétől, a tünetek fajtájától és erősségétől, az egyidejű egyéb kezelésektől, a kezelés gyakoriságától és a kívánt hatás elérésétől függ.

A találmány szerinti (i) és (ii) komponens megfelelő dózisát a szakterületen jártas gyakorló orvos könnyen meghatározza a leírás alapján. Általános útmutatásul elmondhatjuk, hogy a napi dózis rendszerint kb. 100 mg és kb. 1 g közötti az egyes komponensekből. Általában elmondható, hogy amikor az (i) és (ii) komponenst kombinálva adagoljuk, az egyes komponensek dózisa kb. 70-80 %-kal csökkenthető ahhoz a szokásos dózishoz képest, amelyet akkor alkalmazunk, amikor a hatóanyagot egyedül önállóan adagoljuk.

A találmány szerinti kombinációs termékeket úgy készíthetjük el, hogy annak ellenére, hogy a hatóanyagok egyetlen adagolásra alkalmas egységben vannak, a hatóanyagok közötti fizikai érintkezést a minimálisra csökkentjük. Az érintkezés minimálisra csökkentése érdekében, például amikor a terméket orálisan adagoljuk, az egyik hatóanyagot enterális bevonattal láthatjuk el. Az egyik hatóanyag enterális bevonatával nemcsak azt érhetjük el, hogy a kombinált hatóanyagok közötti érintkezés minimális, hanem azt is, hogy az egyik komponens hatóanyagleadását a gyomor-bélrendszerben szabályozzuk, oly módon, hogy az egyik komponenst a készítmény nem a gyomorban, hanem

csak a bélben adja le. Amikor az orális adagolás a kívánatos, úgy is eljáshatunk, hogy olyan kombinációs terméket készítünk, ahol az egyik hatóanyagot nyújtott hatóanyagleadást biztosító anyaggal vonjuk be, és így nyújtott hatóanyagleadást érhetünk el végig a gyomor-bélrendszerben, ugyanakkor a kombinált hatóanyagok közötti fizikai érintkezést is minimálisra csökkenthetjük. Ezen kívül a nyújtott hatóanyagleadású komponenst még enterális bevonattal is elláthatjuk, és így ennek a komponensnek a leadása csak a bélben történik meg. Egy további változat szerint egy olyan kombinációs terméket készítünk, amelyben az egyik komponenst nyújtott és/vagy enterális hatóanyagleadású polimerrel vonjuk be, a másik komponenst pedig ugyancsak bevonjuk egy polimerrel, például alacsony viszkozitású hidroxipropil-metil-cellulózzal, vagy más ismert anyaggal, annak érdekében, hogy a hatóanyagokat még jobban elválasszuk egymástól. A polimer bevonat tovább csökkenti a másik komponenssel való kölcsönhatás lehetőségét.

A találmány szerinti kombinációs termékek adagolási egységei, amikor az egyik komponens enterális bevonattal van ellátva, lehetnek például tabletták. Ilyenkor az enterális bevonattal ellátott komponenst és a másik hatóanyagot összekeverjük, majd tablettává préseljük, vagy az enterális bevonattal ellátott komponenst préseléssel egy tablettaréteggé alakítjuk, és a másik hatóanyagot egy további réteggé préseljük. Adott esetben a két réteg további elkülönítésére egy vagy több placebo réteget is alkalmazhatunk, oly módon, hogy a placebo réteget a hatóanyagrétegek közé helyezzük. A találmány szerinti adagolási forma lehet ezen kívül kapszula is, ilyenkor

az egyik hatóanyagot tablettává préseljük vagy több kis mikrotablettát, részecskét, granulátumot vagy nonperilt állítunk elő és ezeket azután bélben oldódó bevonattal bevonjuk. Ezeket az enterális bevonattal ellátott mikrotablettákat, részecskéket, granulátumokat vagy nonperileket azután kapszulába helyezzük vagy kapszulává préseljük a másik hatóanyag granulátummal együtt.

A fentieken kívül a találmány szerinti kombinációs készítmények komponensei közötti érintkezés minimálisra csökkentésének egyéb módjai - akár egyetlen adagolási formában, akár külön, de egyidejűleg, akár külön, egymás után adagoljuk ezeket -, szakember számára a leírás alapján könnyen elképzelhetők.

A szervátültetés utáni kilökődés, a befogadóban az átültetett szervvel szembeni betegség, a psoriasis, autoimmun betegségek és gyulladásos betegségek kezelésére használható néhány jellemző vegyületet a táblázatokban sorolunk fel.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (1), (2), (3) vagy (4) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik, ahol

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-, klór-, brómatom, trifluor-metil- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^3 jelentése fenil-, fenoxi-, fenil-tio-, fenil-szulfinil-, fenil-$N(R^4)$-, furil-, tienil-, piridil-, tiazolil- vagy oxazolilcsoport, ahol a fenil-, fenoxi-, fenil-tio-, fenil-szulfinil-, fenil-$N(R^4)$-, furil-, tienil-, piridil-, tiazolil- vagy oxazolilcsoport adott esetben egyszeresen vagy kétszeresen egymástól függetlenül szubsztituálva van, a szubsztituens jelentése fluor-, klór-, brómatom, trifluor-metil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio- vagy 1-4 szénatomos alkil-szulfinil-csoport,

R^4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos acilcsoport,

X jelentése $-Y-$, $-CH_2Y-$, $-YCH_2-$, $-CH_2CH_2Y-$, $-YCH_2CH_2-$, $-CH_2YCH_2-$, $-CR^5=C(R^6)-$, $-CR^6=N-$ vagy $-N=C(R^6)-$ általános képletű csoport, (az csoport első atomja kapcsolódik a kinolingyűrűhöz); ahol az X csoportban lévő metiléncsoport adott esetben egymástól függetlenül egy vagy két 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesítve van,

Y jelentése $-CH_2-$ csoport, amely adott esetben egy vagy két 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesítve van, vagy $-O-$, $-S-$ vagy $-N(R^7)-$ csoport,

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos acilcsoport,

ahol az (1) és (2) általános képletű vegyületben

Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése egymástól függetlenül CR^8 általános képletű csoport vagy nitrogénatom, azzal a megkötés-szelektív, hogy Z^1, Z^2 és Z^3 közül legalább az egyik szubsztituens jelentése nitrogénatomtól eltérő,

R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-, klór-, brómatom, trifluor-metil- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

ahol a (3) általános képletű vegyületben a

Q^1 és Q^2 szubsztituens közül az egyik jelentése kénatom vagy egy NR^9 általános képletű csoport, és a másik jelentése CR^{10} általános képletű csoport vagy nitrogénatom, azzal a megkötéssel, hogy az a gyűrű, amely a Q^1 és Q^2 szubsztituenst tartalmazza, egy további kettős kötést is tartalmaz, amely úgy helyezkedik el, hogy aromás gyűrű keletkezzen;

R^9 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^{10} jelentése hidrogén-, fluor-, klór-, brómatom, trifluor-metil- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

ahol a (4) általános képletű vegyületben

Q^3 és Q^4 közül az egyik szubsztituens jelentése nitrogénatom és a másiké szénatom, azzal megkötéssel, hogy az gyűrű, amely a Q^3 és Q^4 csoportot tartalmazza, tartalmaz

egy további kettős kötést is, amely úgy helyezkedik el, hogy aromás pirrolgyűrű keletkezzen, és

R^{11} jelentése hidrogén-, fluor-, klór-, brómatom, trifluor-metil- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

a következő megkötésekkel:

1) X jelentése NR^7 általános képletű csoporttól eltérő;

2) az (1) általános képletű vegyületben amikor X jelentése $-CH_2CH_2-$ csoport és Z^1, Z^2 és Z^3 egyidejűleg CH-csoportot jelent, akkor R^3 jelentése szubsztituálatlan fenilcsoporttól eltérő;

3) a (3) általános képletű vegyületben, valamint az olyan (4) általános képletű vegyületben, ahol Q^4 jelentése nitrogénatom, X legalább két atomból álló hidat alkot, és az X összekötő elem azon atomja, amely a Q^1-et és Q^2-t, vagy a Q^3-at és Q^4-et tartalmazó gyűrűhöz kapcsolódik, mindenképpen szénatom;

4) az olyan (4) általános képletű vegyületben, ahol Q^3 jelentése nitrogénatom, X jelentése vagy $-CH_2CH_2-$ vagy $-CH_2CH_2CH_2-$ csoport, és az X-ben lévő egyes metiléncsoportok adott esetben a fentiek szerint szubsztituálva vannak; és

5) az olyan (4) általános képletű vegyületben, ahol Q^4 jelentése nitrogénatom, R^3 jelentése fenoxi-, fenil-tio-, fenil-szulfinil- és fenil-$N(R^4)$-csoporttól eltérő.

2. Az 1. igénypont szerinti (1), (2), (3) vagy (4) általános képletű vegyületek közül azok, ahol

R^1 jelentése 6-os helyzetű fluor- vagy 6-helyzetű CF_3 cso-

port, és/vagy

R^2 jelentése hidrogénatom, és/vagy

R^3 jelentése fenil-, tienil- vagy furilcsoport, ahol a fenil-, tienil- vagy furilcsoport 0-2 szubsztituenssel helyettesítve van, a szubsztituens jelentése fluor-, klór-, brómatom, trifluor-metil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio- vagy 1-4 szénatomos alkil-szulfinil-csoport, és/vagy

X jelentése $-CH_2CH_2-$, $-CH_2S-$, $-SCH_2-$, $-CH_2O-$ vagy $-OCH_2-$ csoport, és/vagy

ahol az (1) vagy (2) általános képletű vegyületben Z^1 jelentése CH-csoport, és/vagy

ahol az (3) általános képletű vegyületben Q^1 jelentése kénatom és Q^2 jelentése CH-csoport, és/vagy

ahol a (4) általános képletű vegyületben Q^3 jelentése szénatom és Q^4 jelentése nitrogénatom,

és gyógyászatilag alkalmazható sóik.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek közül, azok, ahol R^3 jelentése fenil-, 2-fluor-fenil-, 3-metoxi-fenil-, 3-metil-fenil-, 3-trifluor-metil-fenil- vagy tienilcsoport, és gyógyászatilag alkalmazható sóik.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül a következők:

(a) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport, és

X jelentése CH_2S-csoport; és nátriumsója;

(b) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése trifluor-metil-csoport, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport, és X jelentése CH_2S-csoport; és nátriumsója;

(c) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése 2-fluor-fenil-csoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport, és X jelentése CH_2S-csoport; és nátriumsója;

(d) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése 3-metoxi-fenil-csoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport, és X jelentése CH_2S-csoport; és nátriumsója;

(e) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport, és X jelentése CH_2O-csoport; és nátriumsója;

(f) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése 3-metil-fenil-csoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport, és X jelentése SCH_2-csoport; és nátriumsója;

(g) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, Z^1 és Z^2 jelentése CH-csoport, Z^3 jelentése nitrogénatom és X jelentése CH_2CH_2-csoport; és nátriumsója;

(h) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3

jelentése fenilcsoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport, és X jelentése OCH_2-csoport; és nátriumsója;

(i) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése fenilcsoport, Z^1 és Z^2 jelentése CH-csoport, Z^3 jelentése nitrogénatom és X jelentése SCH_2-csoport; és nátriumsója;

(j) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése 2-fluor-fenil-csoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport, és X jelentése CH_2CH_2-csoport; és nátriumsója;

(k) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése 3-trifluor-metil-fenil-csoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport, és X jelentése CH_2CH_2-csoport; és nátriumsója;

(l) az olyan (1) általános képletű vegyület, ahol R^1 jelentése 6-helyzetű fluoratom, R^2 jelentése hidrogénatom, R^3 jelentése 3-metoxi-fenil-csoport, Z^1, Z^2 és Z^3 jelentése CH-csoport, és X jelentése CH_2CH_2-csoport; és nátriumsója,
és gyógyászatilag alkalmazható sóik.

5. Gyógyszerkészítmények, **azzal jellemezve, hogy** egy 1. igénypont szerinti vegyületet és valamely gyógyszerészetileg alkalmazható vivőanyagot tartalmaznak.

6. Az 5. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** egy 2. igénypont szerinti vegyületet és valamely

gyógyszerészetileg alkalmazható vivőanyagot tartalmaznak.

7. Az 5. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** egy 3. igénypont szerinti vegyületet és valamely gyógyszerészetileg alkalmazható vivőanyagot tartalmaznak.

8. Az 5. igénypont szerinti készítmények, **azzal jellemezve, hogy** egy 4. igénypont szerinti vegyületet és valamely gyógyszerészetileg alkalmazható vivőanyagot tartalmaznak.

9. Helyi adagolásra alkalmas gyógyszerkészítmények, **azzal jellemezve, hogy** helyi alkalmazásra alkalmas vivőanyagot és gyógyászatilag hatékony mennyiségű 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaznak.

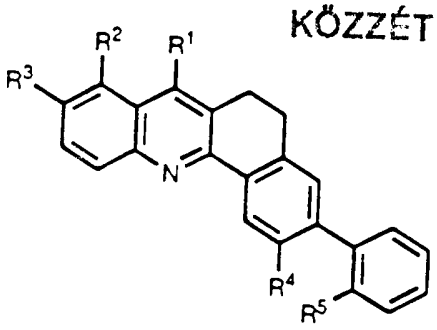
A meghatalmazott:

Szabadalmi Ügyvivői Iroda Kft.

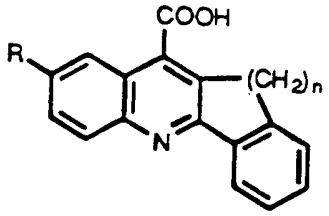
561/96

21.980

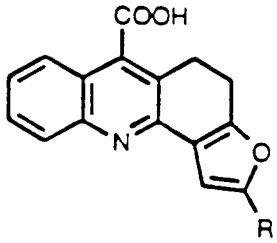
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



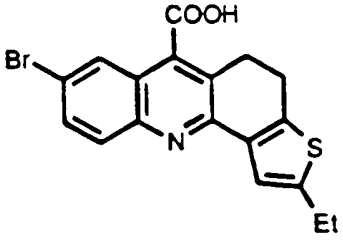
(A)



(B)

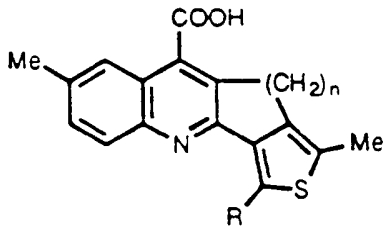


(C)

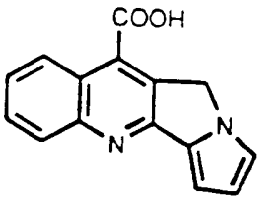


(D)

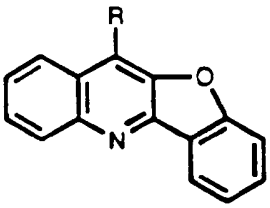
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



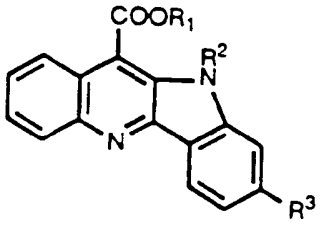
(E)



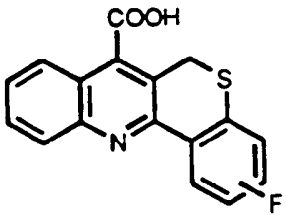
(F)



(G)

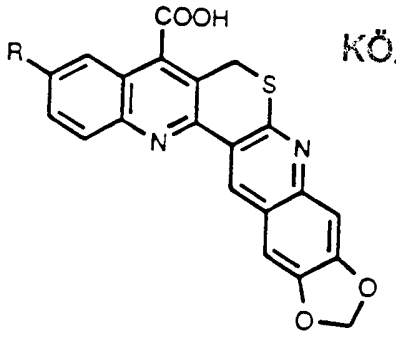


(H)

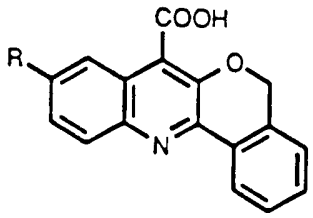


(I)

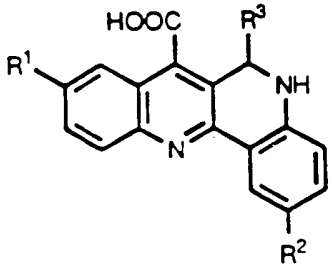
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



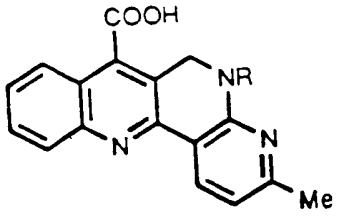
(J)



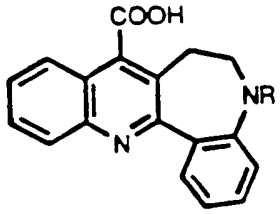
(K)



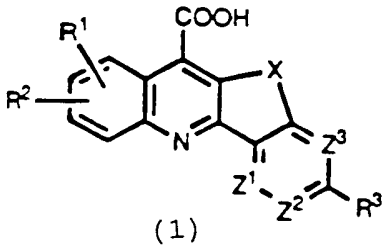
(L)



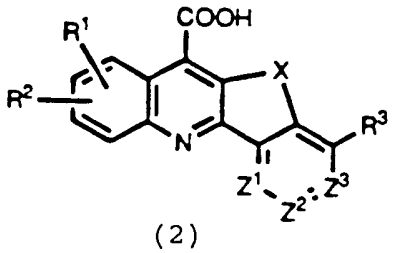
(M)



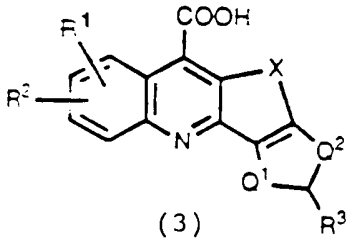
(N)



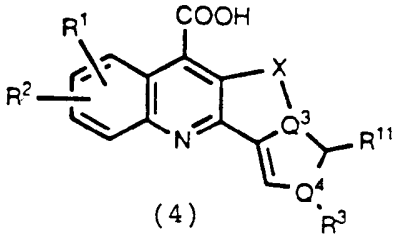
(1)



(2)

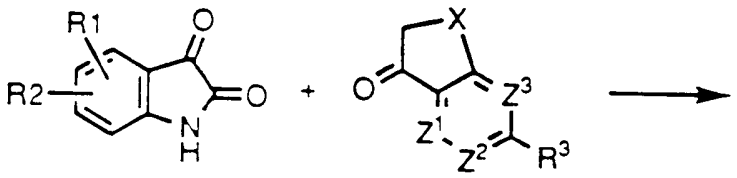


(3)

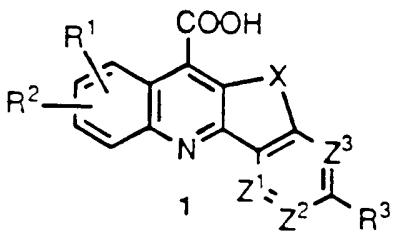


(4)

1. reakcióvázlat



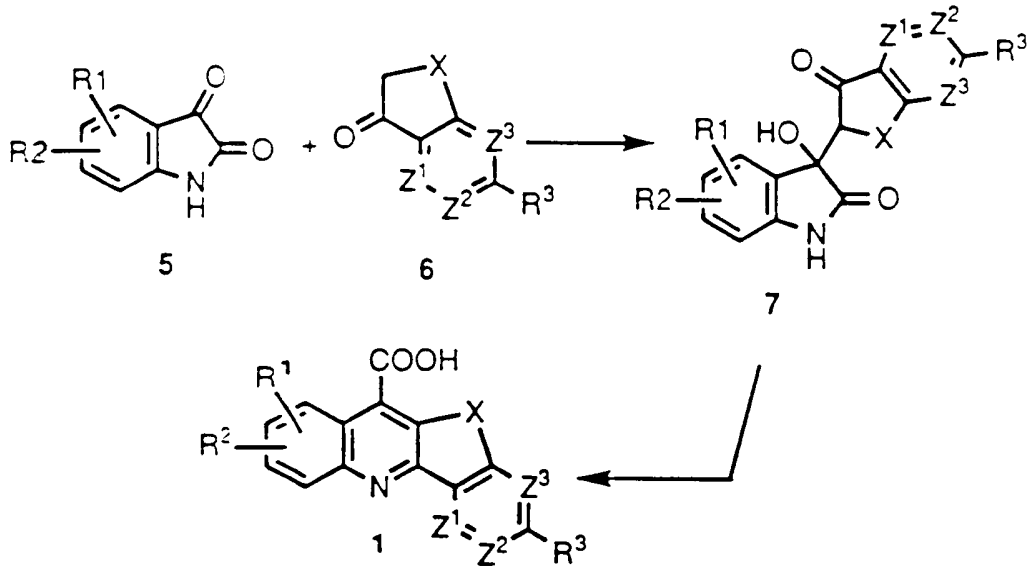
5 6



1

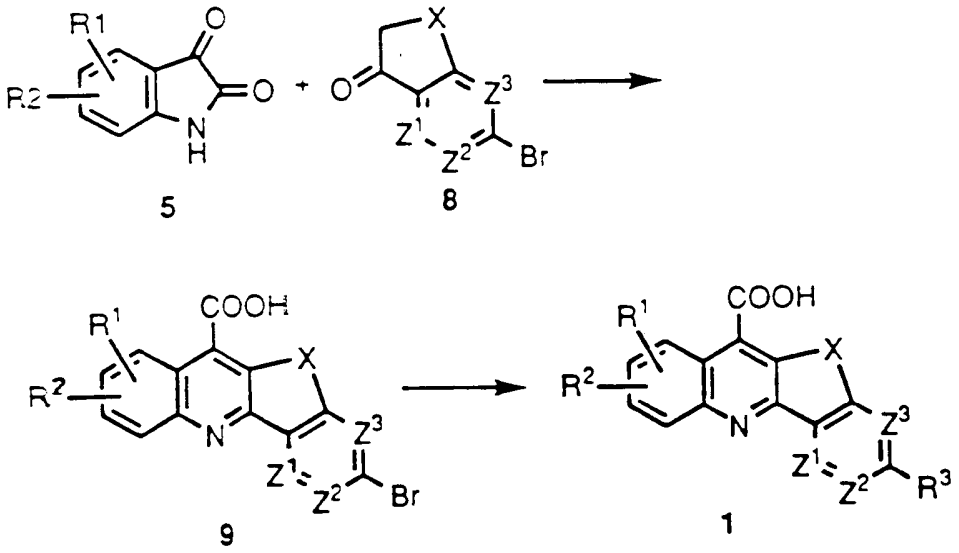
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2. reakcióvázlat



5 6 7 1

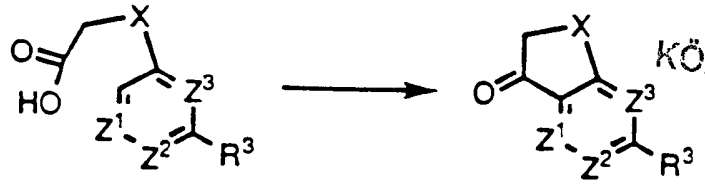
3. reakcióvázlat



5 8 9 1

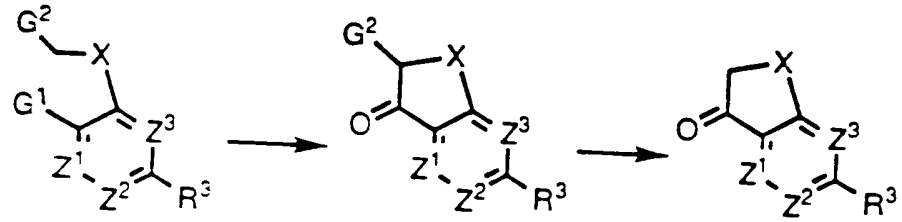
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

4. reakcióvázlat



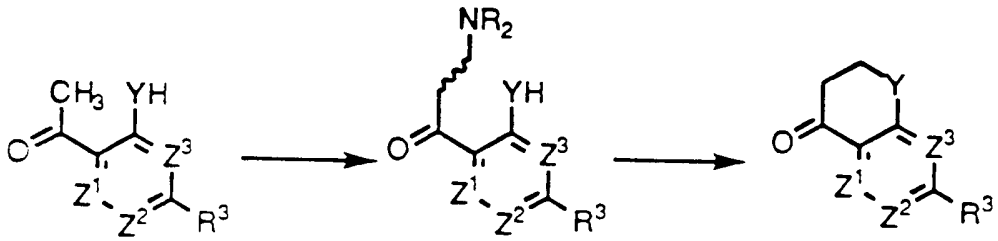
10 6

5. reakcióvázlat



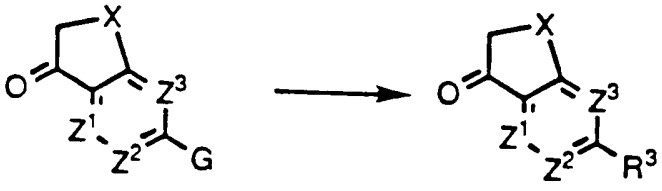
11 12 6

6. reakcióvázlat



13 14 15

7. reakcióvázlat



16 6