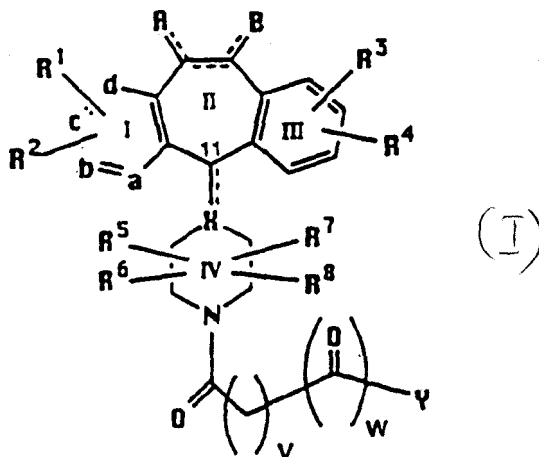


KIVONAT

Triciklusos farnezil-protein transzferáz inhibitorok mint
tumorellenes vegyületek

A találmány új



(I) általános képletű vegyületekre — ahol

X metincsoport, nitrogén- vagy szénatom;

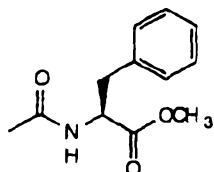
a, b, c és d közül egy nitrogénatom vagy =NR^9 csoport, ahol

R^9 jelentése oxido-, metil- vagy $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CO}_2\text{H}$ csoport,

és a, b, c és d közül a többi =CR^1 vagy =CR^2 csoport; vagy

a, b, c és d =CR^1 vagy =CR^2 csoport;

R^1 és R^2 hidrogén-, halogénatom, trifluor-metil-, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S(O)}_{0-2}\text{R}^{11}$, tiocianáto-, $-\text{N(R}^{10})_2$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, nitro-, $-\text{OC(O)R}^{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$, ciano-, $-\text{NHC(O)R}^{10}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{CONHR}^{10}$, (2-hidroxi-etil)-karbamoil-, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$,



(v) képletű csoport,

$-\text{SR}^{11}\text{C(O)OR}^{11}$, $-\text{SR}^{11}\text{N(R}^{12})_2$, amelyben

R^{12} hidrogénatom és $-\text{C(O)OR}^{11}$ csoport,

(1-benzotriazolil)-oxi-, (5-tetrazolil)-tio- vagy szubsztituált (5-tetrazolil)-tio-, alkinil-, alkenil-, alkilcsoport;

R^3 és R^4 hidrogénatom, R^1 vagy R^2 szerinti szubsztituens, vagy

R^3 és R^4 együtt a III. gyűrűhöz kondenzált gyűrűt képez;

R^5 , R^6 , R^7 és R^8 hidrogénatom, trifluor-metil-, $-\text{COR}^{10}$, alkil- vagy arilcsoport, vagy

R^5 és R^6 és/vagy R^7 és R^8 együtt oxocsoport vagy tioxocsoport;

R^{10} hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aralkilcsoport;

R^{11} alkil- vagy arilcsoport;

--- az 5-ös és 6-os szénatomok között egyes vagy kettős kötés;

A és B halogénatom, $-\text{R}^{10}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ vagy $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ csoport,

ha az 5-ös és 6-os szénatom között kettős kötés van, vagy

A és B két hidrogénatom, két $-(\text{OR}^{11})_2$, egy hidrogén- és egy halogénatom, két halogénatom, egy alkilcsoport és egy hidrogénatom, két alkilcsoport, egy hidrogénatom és egy $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, egy hidrogénatom és egy $-\text{OR}^{10}$, oxocsoport, egy arilcsoport és egy hidrogénatom, $=\text{NOR}^{10}$ vagy $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{O}-$ csoport, ha az 5-ös és 6-os szénatom között egyes kötés van;

v 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5;

w 0 vagy 1;

Y alkoxi-, $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ vagy $-\text{OM}^+$ csoport, ahol

M^+ alkálifém-kation,

R^{21} és R^{22} hidrogénatom, alkil-, karbamoil-metil-, fenil-, benzil-, alkil-szulfonil-, anilino-, acil-, cikloalkil-, piridil-, klór-fenil-, karbamoil-, dialkil-karbamoil-, fenil-karbamoil-, benzoilcsoport, vagy a nitrogénatommal együtt heterociklusos csoport —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóikra, aktivált ras onkogént kifejező tumorsejtek kezelési eljárására, farnezil-protein transzferáz gátlási eljárására, sejtek abnormális növekedésének gátlására szolgáló gyógyszerkészítményekre és bizonyos nitro-származék intermedierek előállítására vonatkozik.

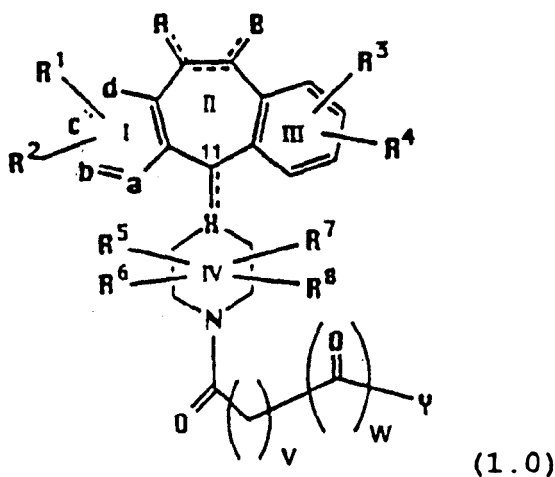
Ud.

Teljesítő képlet: (I), (a).

**Triciklusos farnezil-protein transzferáz inhibitorok mint
tumorellenes vegyületek**

A találmány új triciklusos vegyületekre, aktivált ras onkogént kifejező tumorsejtek kezelési eljárására, farnezil-protein transzferáz gátlási eljárására, sejtek abnormális növekedésének gátlására szolgáló gyógyszerkészítményre és bizonyos nitroszár-
mazék intermedierek előállítására vonatkozik.

Közelebbről a találmány (1.0) általános képletű vegyületekre



— amelyek képletében

X jelentése nitrogénatom, metincsoport vagy szénatom, utóbbi akkor, ha a 11-es helyzetben kettős kötés van;

a, b, c és d közül egynek a jelentése nitrogénatom vagy $=NR^9$ általános képletű csoport, ahol

R^9 jelentése oxido-, metilcsoport vagy $-(CH_2)_nCO_2H$ általános képletű csoport, ahol

n értéke 1, 2 vagy 3,

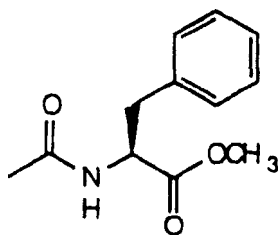
valamint a, b, c és d közül a többinek a jelentése $\equiv CR^1$ vagy $\equiv CR^2$ általános képletű csoport; vagy

a, b, c és d mindegyikének jelentése egymástól függetlenül $\equiv \text{CR}^1$ vagy $\equiv \text{CR}^2$ általános képletű csoport;

R^1 és R^2 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, halogénatom, trifluor-metil-csoport, $-\text{OR}^{10}$ általános képletű csoport (például metoxicsoport), $-\text{COR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$ általános képletű csoport (például metil-tio- és benzil-tio-csoport), $-\text{S(O)}_t\text{R}^{11}$ általános képletű csoport, ahol

t értéke 0, 1 vagy 2 (például metil-szulfinil- vagy metil-szulfonil-csoport),

tiocianátocsoport, $-\text{N(R}^{10})_2$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ általános képletű csoport, nitrocsoport, $-\text{OC(O)R}^{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ általános képletű csoport, cianocsoport, $-\text{NHC(O)R}^{10}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{CONHR}^{10}$ általános képletű csoport, (2-hidroxi-etil)-karbamoil-csoport, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$ általános képletű csoport,



képletű csoport, $-\text{SR}^{11}\text{C(O)OR}^{11}$ általános képletű csoport (például [(metoxi-karbonil)-metil]-tio-csoport), $-\text{SR}^{11}\text{N(R}^{12})_2$ általános képletű csoport, amelyben

R^{12} mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom és $-\text{C(O)OR}^{11}$ általános képletű csoport [például {2-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-etil}-tio- vagy (2-amino-etil)-tio-csoport},

(1-benzotriazolil)-oxi-csoport, (5-tetrazolil)-tio-csoport

vagy szubsztituált (5-tetrazolil)-tio-csoport [például alkilcsoporttal szubsztituált (5-tetrazolil)-tio-csoport, így (1-metil-5-tetrazolil)-tio-csoport], alkinilcsoport, adott esetben halogénatommal, $-OR^{10}$ vagy $-COOR^{10}$ általános képletű csoporttal szubsztituált alkenil- vagy alkilcsoport;

R^3 és R^4 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy az R^1 és R^2 jelentésében meghatározott szubsztituensek bármelyike, vagy

R^3 és R^4 együtt egy telített vagy telítetlen, 5-7 szénatomos, a benzolgyűrűhöz (III. gyűrűhöz) kondenzált gyűrűt képez;

R^5 , R^6 , R^7 és R^8 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, trifluor-metil-csoport, $-COR^{10}$ általános képletű csoport, alkil- vagy arilcsoport, ahol az alkil- vagy arilcsoport adott esetben $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_tR^{11}$, $-NR^{10}COOR^{11}$, $-N(R^{10})_2$ általános képletű csoporttal, nitrocsoporttal, $-COR^{10}$, $-OCOR^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-CO_2R^{10}$ vagy $-OPO_3R^{10}$ általános képletű csoporttal szubsztituált, vagy

R^5 és R^6 együtt oxocsoportot vagy tioxocsoportot képez és/vagy

R^7 és R^8 együtt oxocsoportot vagy tioxocsoportot képez;

R^{10} jelentése hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aralkilcsoport (például benzilcsoport);

R^{11} jelentése alkil- vagy arilcsoport;

--- jelentése az 5-ös és 6-os szénatomok között egyes vagy kettős kötés;

A és B jelentése egymástól függetlenül halogénatom, $-R^{10}$, $-OR^{11}$, $-OCO_2R^{11}$ vagy $-OC(O)R^{10}$ általános képletű csoport, ha az 5-ös és 6-os szénatom közötti szaggatott vonal kettős kötést je-

lent, vagy

A és B jelentése egymástól függetlenül két hidrogénatom, két $-(OR^{11})_2$ általános képletű csoport, egy hidrogén- és egy halogénatom, két halogénatom, egy alkilcsoport és egy hidrogénatom, két alkilcsoport, egy hidrogénatom és egy $-OC(O)R^{10}$ általános képletű csoport, egy hidrogénatom és egy $-OR^{10}$ általános képletű csoport, oxocsoport, egy arilcsoport és egy hidrogénatom, $=NOR^{10}$ általános képletű csoport vagy $-O-(CH_2)_p-O-$ általános képletű csoport, amelyben

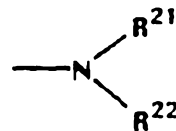
p értéke 2, 3 vagy 4,

ha az 5-ös és 6-os szénatom közötti szaggatott vonal egyes kötést jelent;

v értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5;

w értéke 0 vagy 1;

Y jelentése 1-6 szénatomos alkoxics csoport,



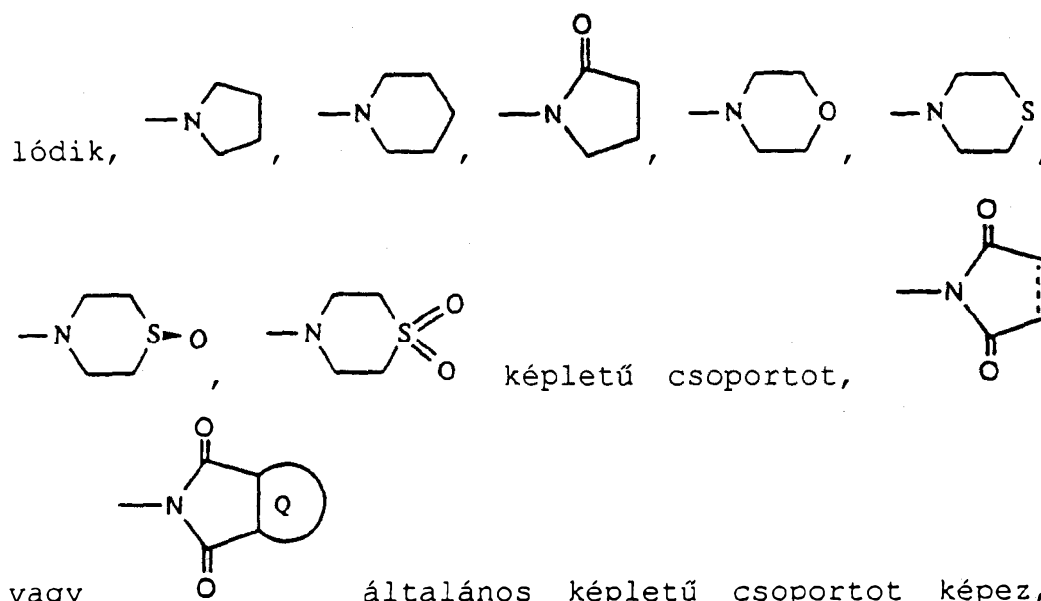
vagy $-OM^+$

általános képletű csoport, ahol

M^+ jelentése alkálifém-kation,

R^{21} és R^{22} mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, karbamoil-, -metil-, fenil-, benzilcsoport, 1-6 szénatomos alkil-, -szulfonil-csoport, anilino-, acilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, piridil-, klór-fenil-, karbamoil-, di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-, fenil-karbamoil-, benzoilcsoport, vagy

R^{21} és R^{22} azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcs-



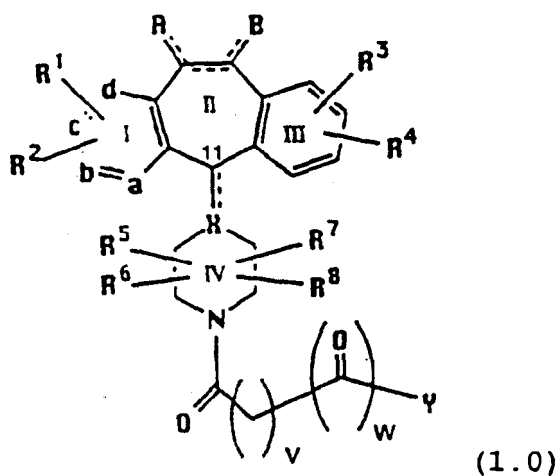
ahol

--- jelentése adott esetben kémiai kötés, és

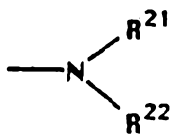
Q jelentése benzolgyűrű vagy heterociklusos gyűrű, például piridin-, pirazin- vagy tioféngyűrű —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóikra vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületek közül előnyösek azok az (1.0) általános képletű vegyületek,



amelyek képletében R^1 , R^2 , X, A, B, a, b, c, d jelentése a fenti-ekben meghatározott; v értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; w értéke 0; és



Y jelentése általános képletű csoport, ahol R^{21} és R^{22} jelentése a fentiekben meghatározott.

Ugyancsak előnyösek azok az (1.0) általános képletű vegyületek, amelyek képletében a jelentése nitrogénatom; R^5 , R^6 , R^7 és R^8 mindegyikének jelentése hidrogénatom; valamint R^1 , R^2 és R^3 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom.

Előnyösek továbbá azok az (1.0) általános képletű vegyületek is, amelyek képletében R^1 jelentése hidrogénatom; R^2 jelentése brómatom; valamint R^3 és R^4 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül bróm- vagy klóratom.

Előnyösek azok az (1.0) általános képletű vegyületek is, amelyek képletében X jelentése metincsoport.

Szintén előnyösek azok az (1.0) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^3 jelentése klóratom; és R^4 jelentése brómatom.

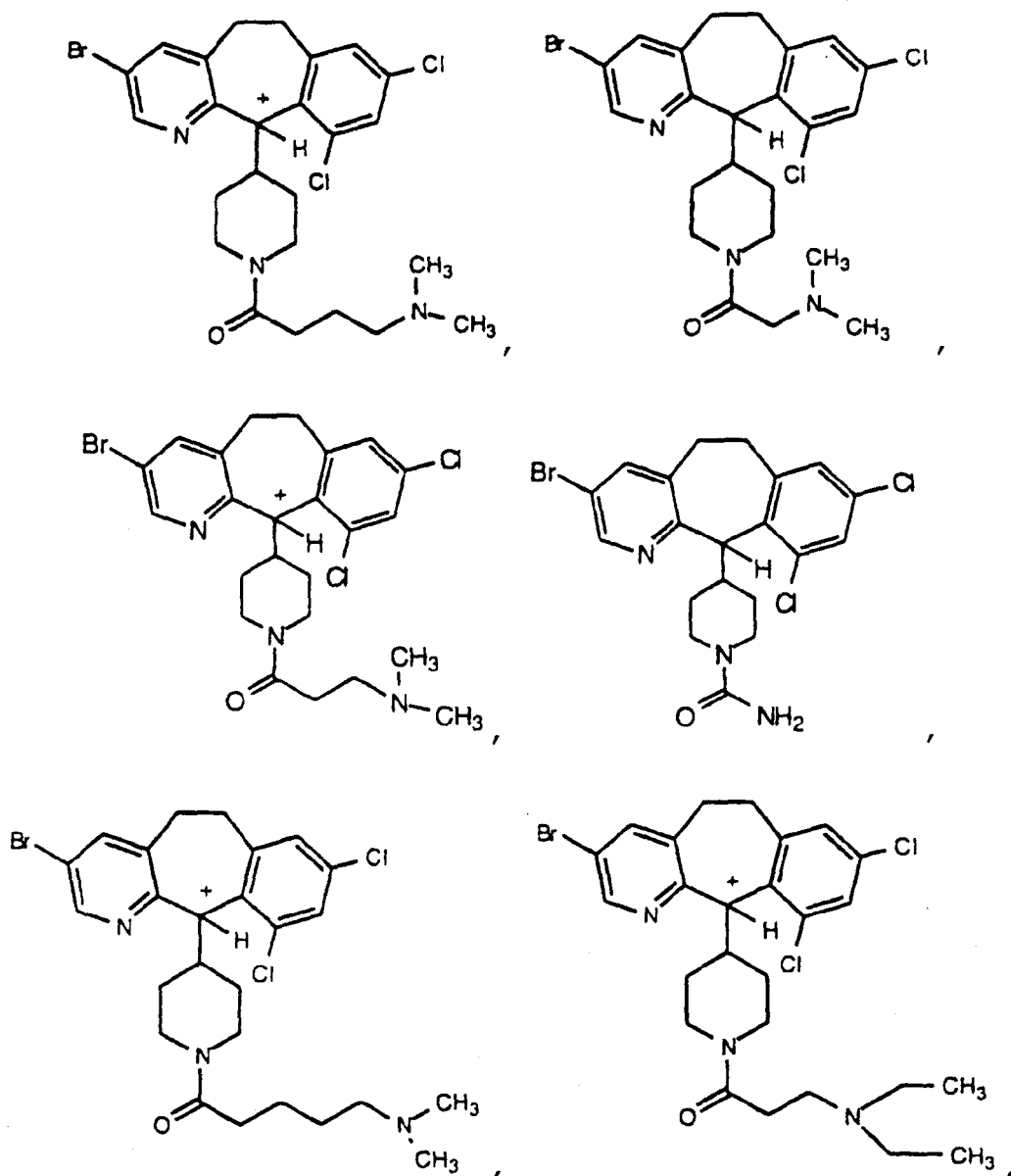
Előnyösek ezenkívül azok az (1.0) általános képletű vegyületek is, amelyek képletében a jelentése nitrogénatom vagy NO^- képletű csoport; R^5 , R^6 , R^7 és R^8 mindegyikének jelentése hidrogénatom; valamint R^1 , R^2 , R^3 és R^4 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom.

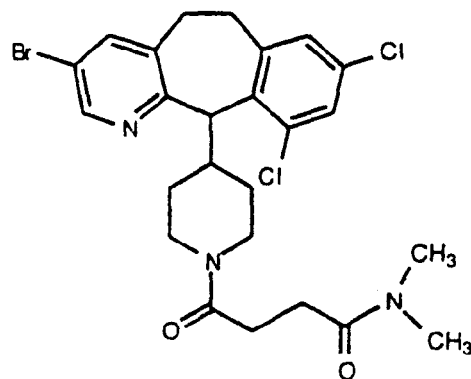
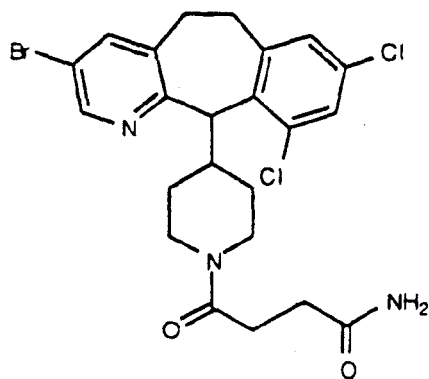
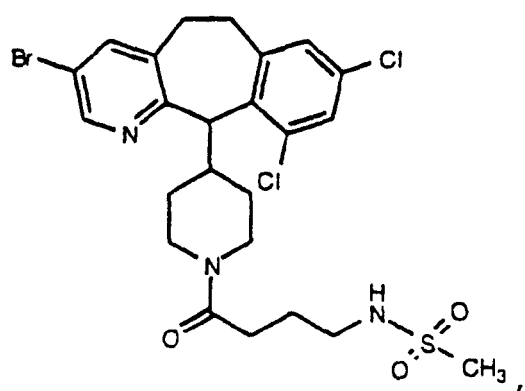
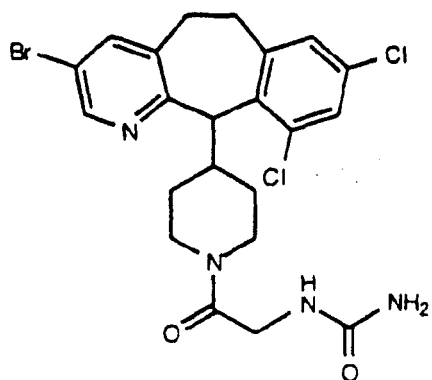
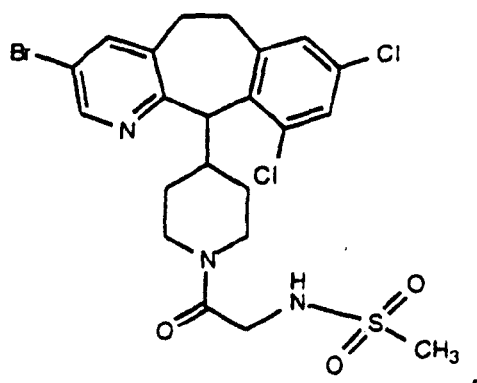
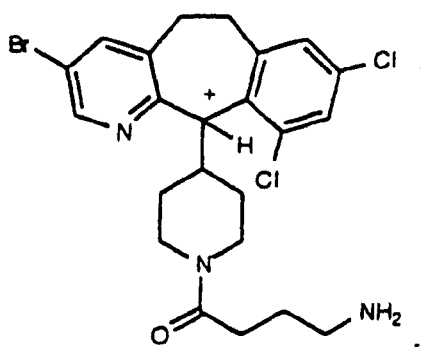
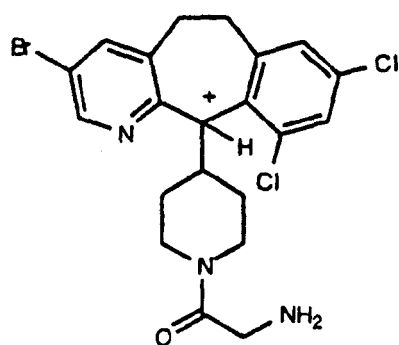
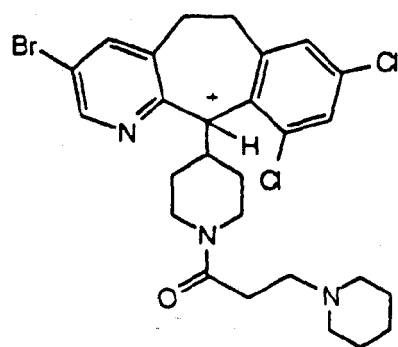
Ugyancsak előnyösek azok az (1.0) általános képletű vegyületek, amelyek képletében A és B mindegyikének jelentése két hidrogénatom; b és d jelentése előnyösen metincsoport.

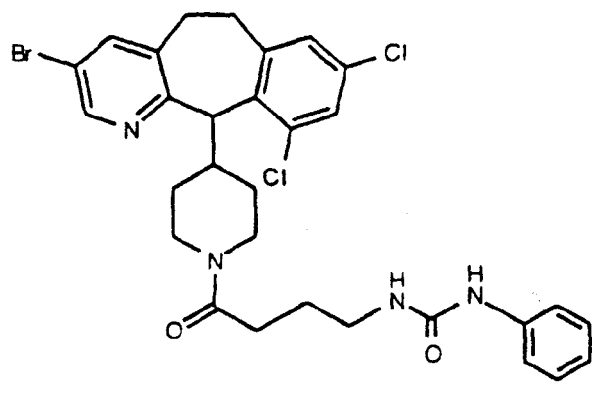
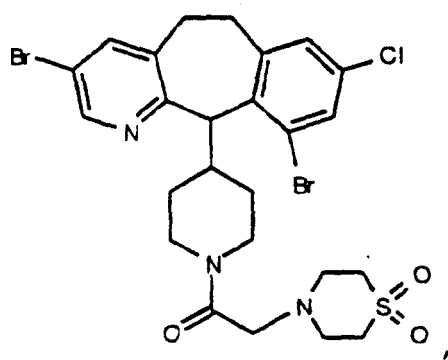
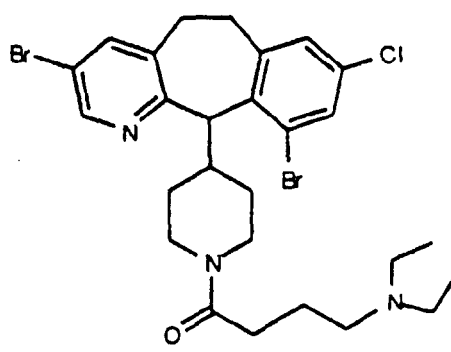
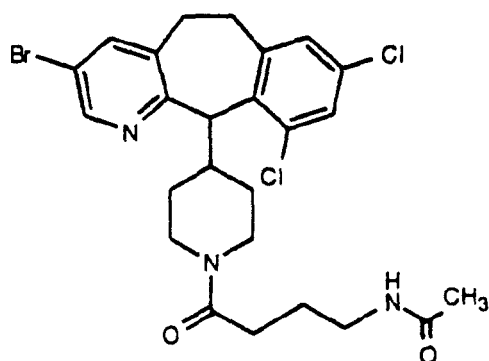
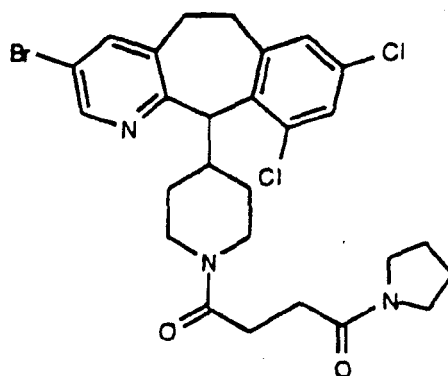
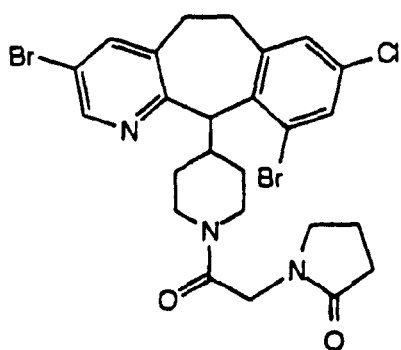
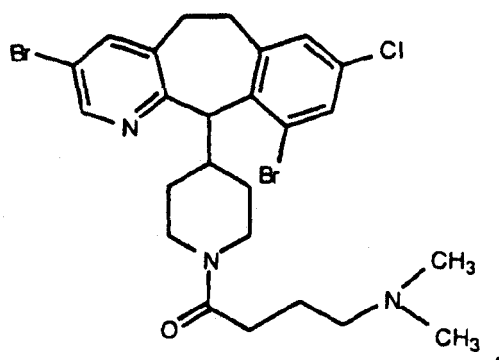
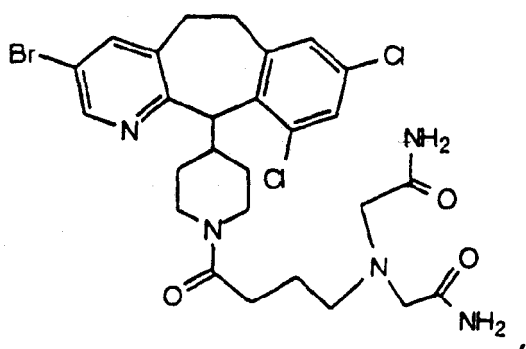
Az előnyöse vegyületeknek egy másik csoportját azok az (1.0)

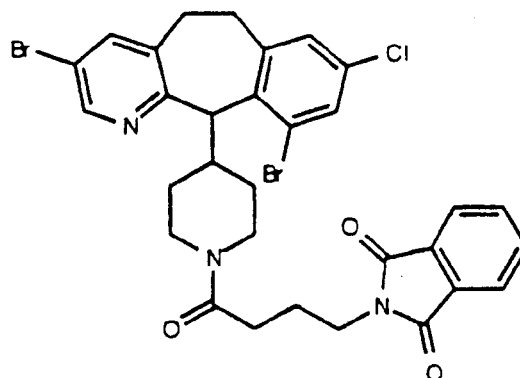
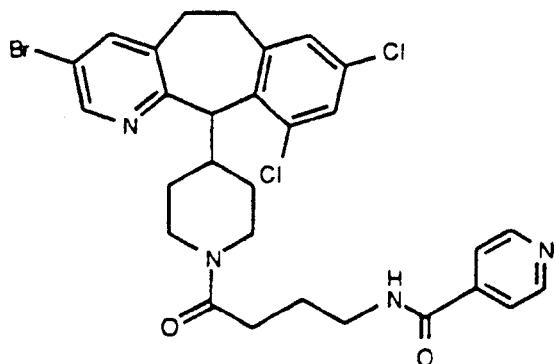
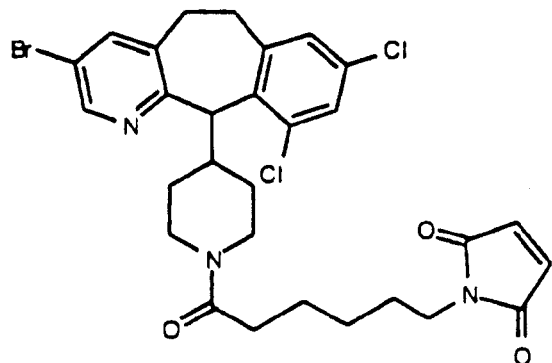
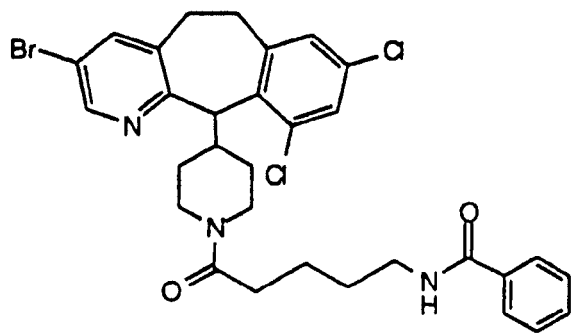
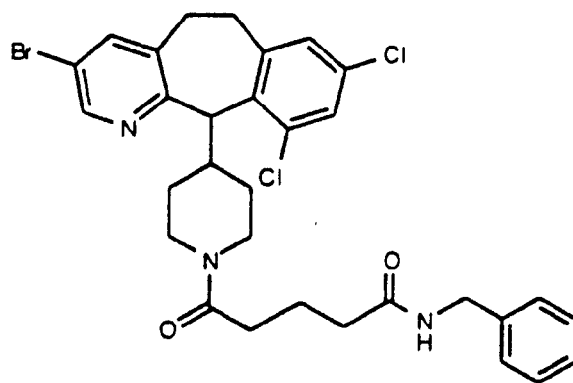
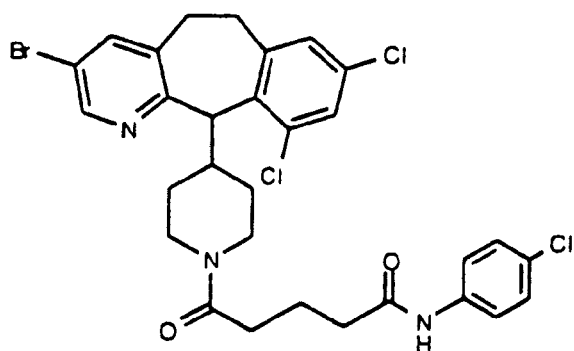
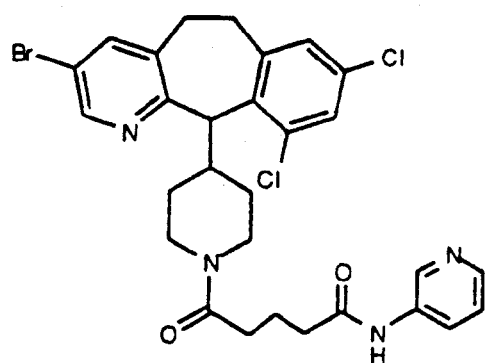
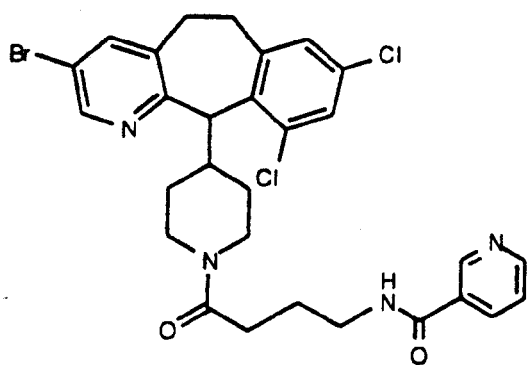
általános képletű vegyületek alkotják, amelyek képletében w értéke 0; v értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5; R^2 jelentése brómatom; R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül klór- vagy brómatom; R^5 , R^6 , R^7 és R^8 mindegyikének jelentése hidrogénatom; X jelentése metincsoport; és Y jelentése 1-6 szénatomos alkoxicsoport, aminos csoport vagy $-OM^+$ általános képletű csoport.

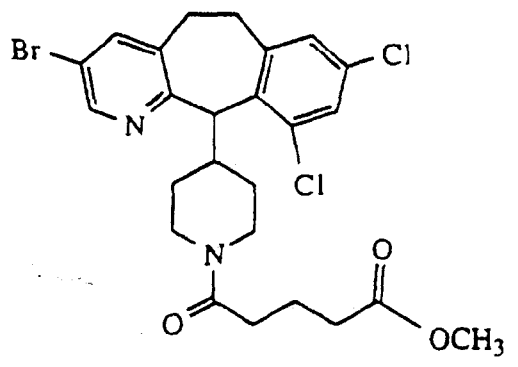
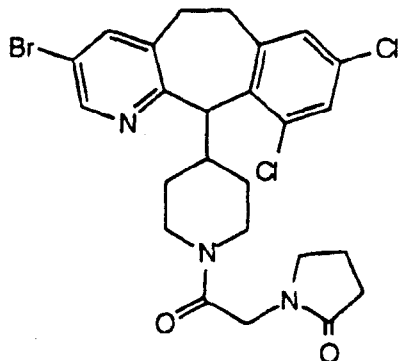
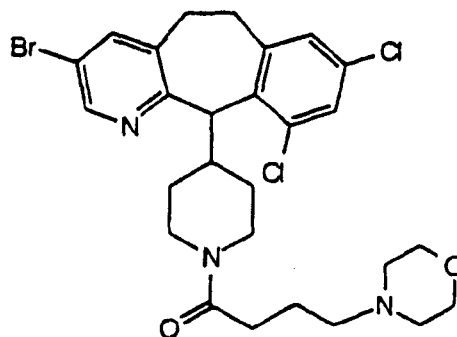
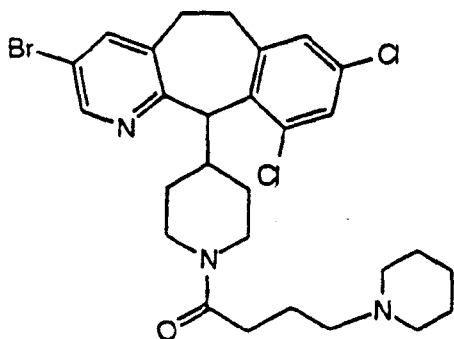
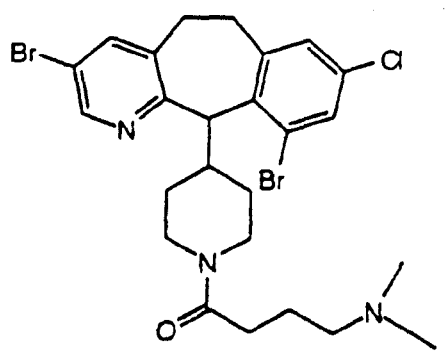
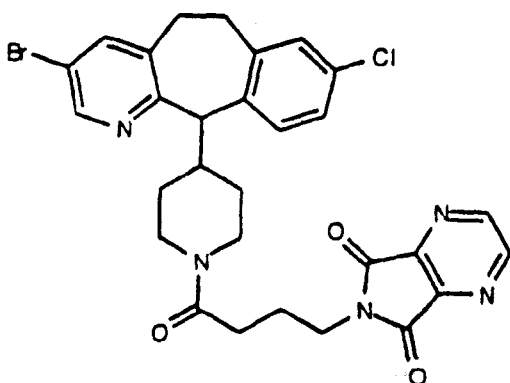
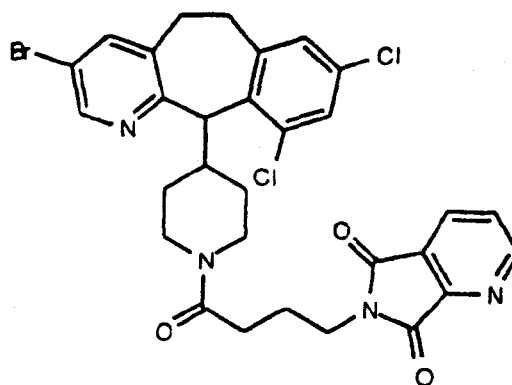
A találmány szerinti vegyületek körébe tartoznak például a következő származékok:

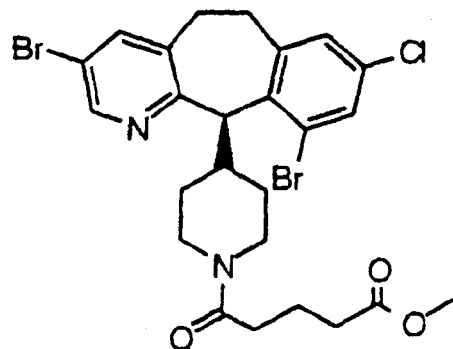
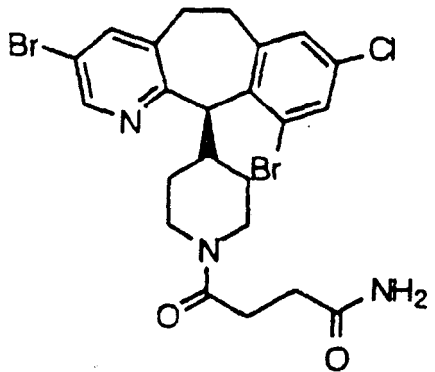
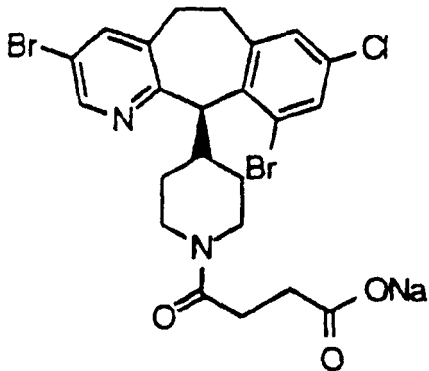
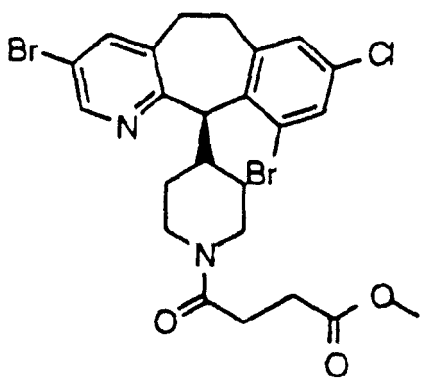
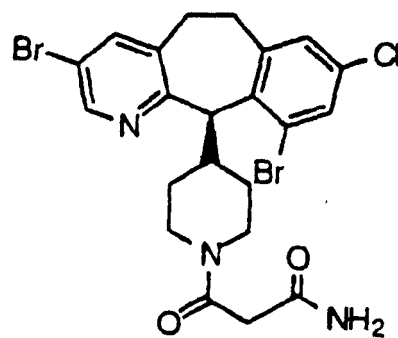
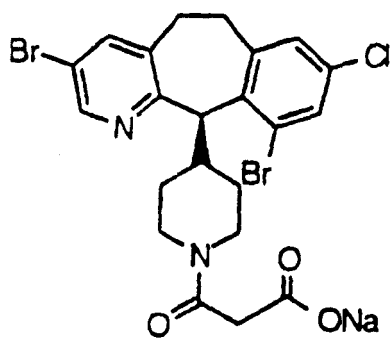
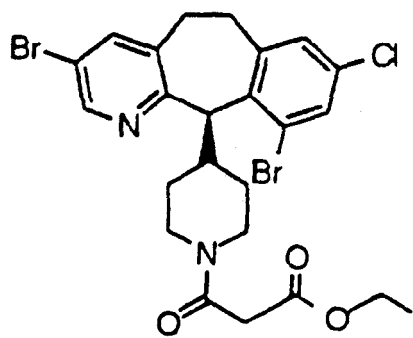
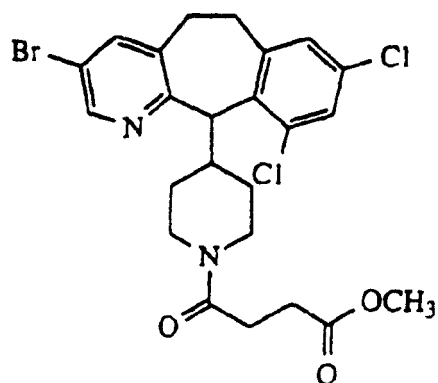


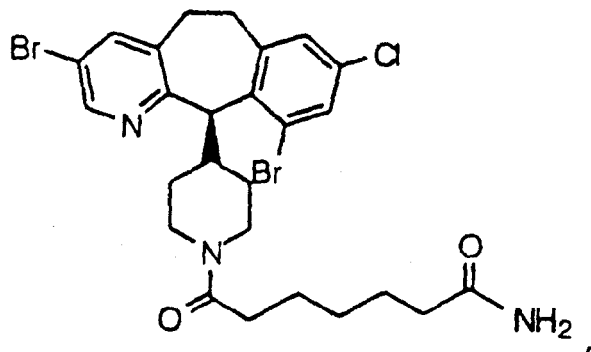
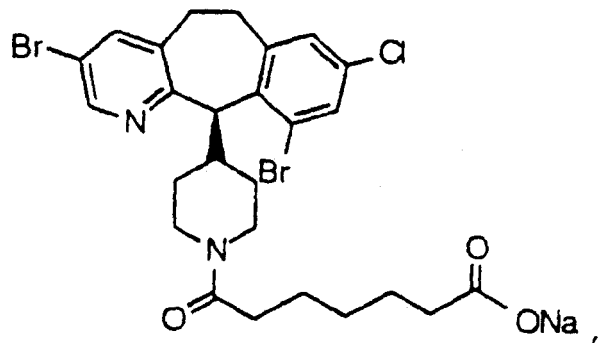
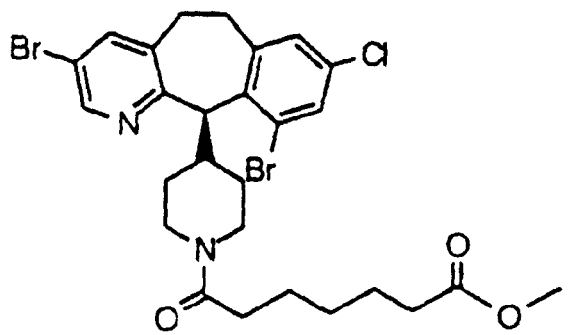
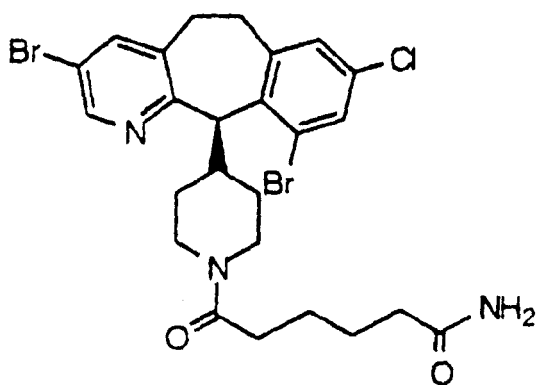
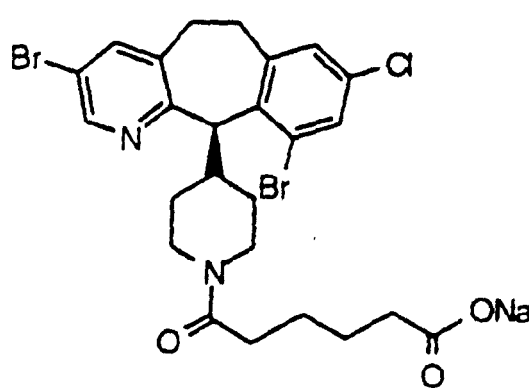
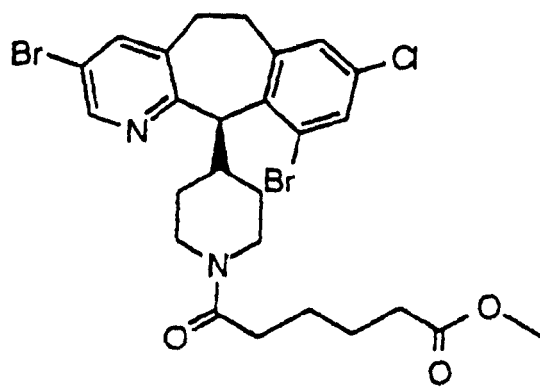
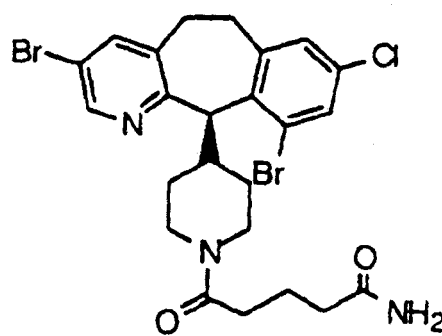
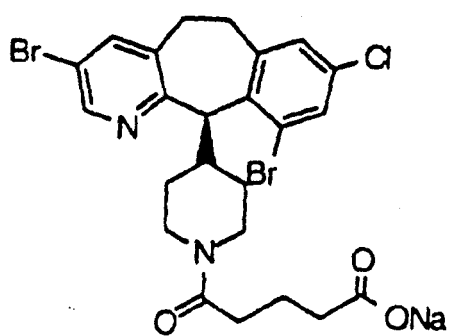


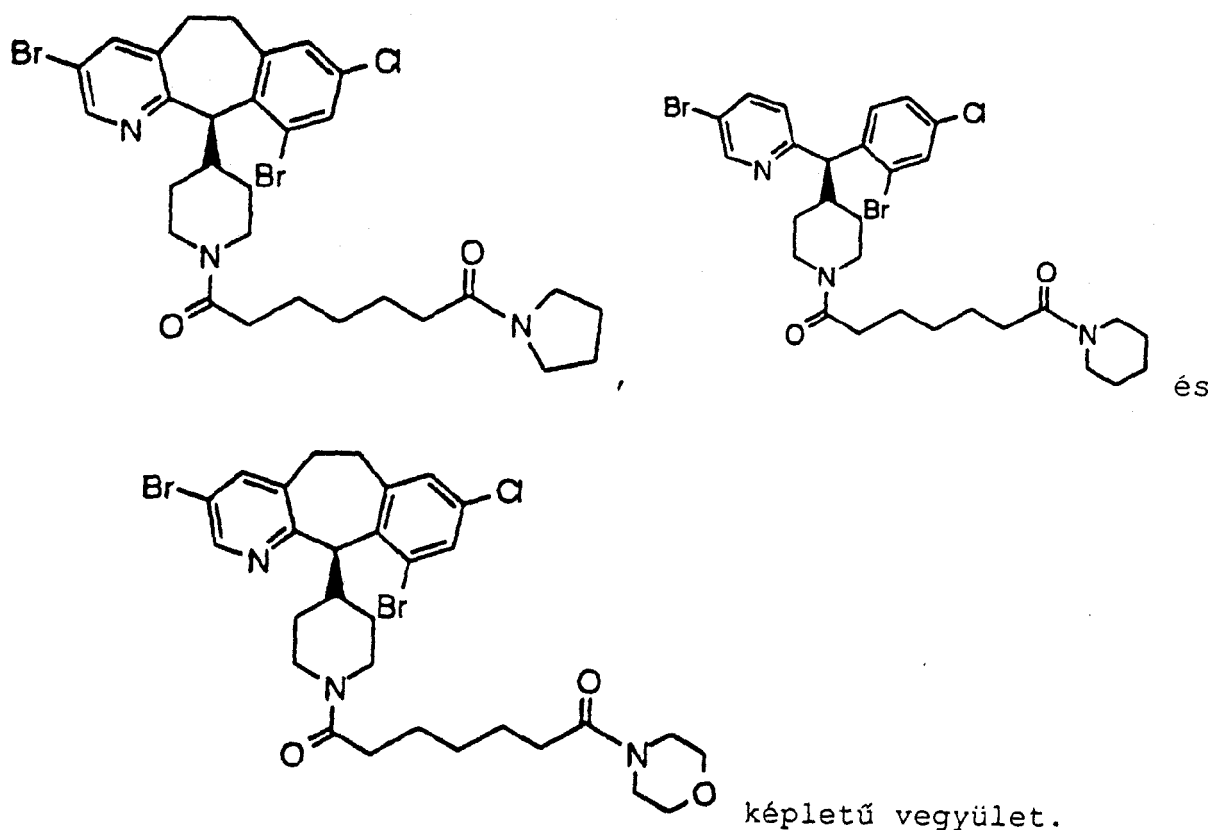












Az (1.0) általános képletű vegyületek farnezil-protein transzferáz inhibitorokként alkalmazhatók. Ennek megfelelően az (1.0) általános képletű vegyületek felhasználhatók a tumornövekedés gátlására. Az ily módon gátolható tumorok példái közé tartoznak — egyebek mellett — a következők: tüdőrák (például tüdő adenocarcinoma), hasnyálmirigyrák (például hasnyálmirigy-karcinóma, így exokrin hasnyálmirigy-karcinóma), vastagbélrák (például colorectalis carcinomák, így vastagbél adenocarcinoma és vastagbél adenoma), myeloid leukaemiák [például akut mielogén leukémia (AML)], pajzsmirigy follicularis rák, myelodysplasticus syndroma (MDS), hólyagrák és epidermális rák.

A találmány kiterjed az olyan, tumorok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítményekre is, amelyek egy (1.0) általános képletű vegyületet és egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozót tar-

talmaznak.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy eljárás tumorok kezelésére, amelynek során egy (1.0) általános képletű vegyület tumorellenesen hatásos mennyiségét adjuk be.

Az (1.0) általános képletű vegyületek szolvatálatlan vagy szolvatált formákban, köztük hidratált formákban, például hemihidrátok formájában egyaránt lehetnek. A találmány céljai szempontjából a gyógyszerészetileg elfogadható oldószerekkel, például vízzel, etanollal stb. képezett szolvátok azonos értékűek a szolvatálatlan formákkal.

Bizonyos találmány szerinti vegyületek sztereoizomer formában lehetnek. Valamennyi ilyen izomer forma és ezek keverékei is a találmány oltalmi körébe tartoznak. Amennyiben másképpen nem jelezzük, a leírásban ismertetett előállítási eljárások olyan termékeloszlást eredményeznek, amely magában foglalja az összes lehetséges szerkezeti izomert, bár nyilvánvaló, hogy az élettani hatás a sztereokémiai struktúrától függően változhat. Az izomereket szokásos módon, például frakcionált kristályosítással vagy HPLC (nagyteljesítményű folyadékkromatográfia) alkalmazásával választhatjuk el.

Az (1.0) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sókat képeznek. Az előnyös gyógyszerészetileg elfogadható sók olyan nemtoxikus savaddíciós sók, amelyeket úgy állítunk elő, hogy egy alkalmas találmány szerinti vegyülethez körülbelül sztöchiometrikus mennyiségben egy ásványi savat, például hidrogén-kloridot, hidrogén-bromidot, kénsavat vagy foszforsavat, illetve egy szerves savat, például ecetsavat, propionsa-

vat, valeriánsavat, olajsavat, palmitinsavat, sztearinsavat, laurinsavat, benzoesavat, tejsavat, p-toluolszulfonsavat, metánszulfonsavat, citromsavat, maleinsavat, fumársavat, borostyánkősavat stb. adunk.

Amennyiben másképpen nem jelezzük, a leírásban alkalmazott rövidítések és kifejezések az alábbiakat jelentik:

az „alkilcsoport” kifejezés (magában foglalva az alkoxi-, alkil-amino- és dialkil-amino-csoportok alkilrészeit is) egyenes vagy elágazó láncú és 1-20 szénatomot, előnyösen 1-6 szénatomot tartalmazó szénláncokat jelent;

az „acilcsoport” jelentése  általános képletű csoport, amelyben R jelentése a fentieknek megfelelően 1-6 szénatomos alkilcsoport, fenil-, piridil-, klór-fenil-csoport stb.;

az „alkilénecsoport” kifejezés két szabad kötéssel rendelkező, egyenes vagy elágazó láncú és 1-20 szénatomot, előnyösen 1-6 szénatomot tartalmazó olyan szénláncokat jelent, amelyekben a két szabad kötés azonos vagy egymástól eltérő szénatomokon lehet, amilyen például a metilén-, az etilén-, az etilidén-, a propán-1,3-diil-, a propilén- (propán-1,2-diil-), a propilidén-csoport stb.;

a „cikloalkilcsoport” kifejezés egyenes vagy elágazó láncú és 3-20 szénatomot, előnyösen 3-7 szénatomot tartalmazó telített karbociklusos csoportokra vonatkozik;

a „klór-fenil-csoport” kifejezés egy olyan fenilcsoportot jelöl, amelyben egy hidrogénatomot klóratom helyettesít;

az „alkenilcsoport” kifejezés egyenes vagy elágazó láncú,

legalább egy szén-szén kettős kötést és 2-12 szénatomot, előnyösen 2-6 szénatomot, legelőnyösebben 3-6 szénatomot tartalmazó szénláncokat jelöl;

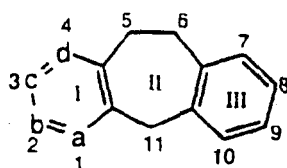
az „alkinilcsoport” kifejezés egyenes vagy elágazó láncú, legalább egy szén-szén hármas kötést és 2-12 szénatomot, előnyösen 2-6 szénatomot tartalmazó szénláncokat jelöl;

az „arilcsoport” kifejezés (magában foglalva az aril-oxi- és az aralkilcsoportok arilrészeit is) egy olyan, 6-15 szénatomot tartalmazó és legalább egy aromás gyűrűvel rendelkező karbociklusos csoportot (például fenilcsoportot) jelent, ahol a karbociklusos csoport valamennyi szubsztituálható szénatomja potenciális kapcsolódási helyet jelent, és amelyben a karbociklusos csoportot adott esetben egy vagy több (például egy, kettő vagy három) halogénatom, alkil-, hidroxil-, alkoxil-, fenoxil-, trifluor-metil-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, nitrocsoport és/vagy -COOR^{10} általános képletű csoport szubsztituálhatja;

M^+ jelentése alkálifém-kation, előnyösen nátrium- vagy lítiumion; és

a „halogénatom” kifejezés fluor-, klór-, bróm- és jódatomot jelent.

Az R^1 , R^2 , R^3 és R^4 szubsztituensek helyzetének megjelölésére az alábbi általános képletben feltüntetett számozást alkalmazzuk.



Például R^1 a C-4 helyzetben, míg R^2 a C-2 vagy a C-3 pozícióban szubsztituálhatja a molekulát. Az R^3 szubsztituens ugyanakkor például a C-8 helyzetben és az R^4 szubsztituens a C-10 pozícióban lehet.

Amennyiben a IV. gyűrű és a C-11 szénatom közötti kötés egyes kötés, az (1.0) általános képlet magában foglalja valamennyi sztereoizomert, azaz a racémátokat, valamint az (R)- és az (S)-izomereket is.

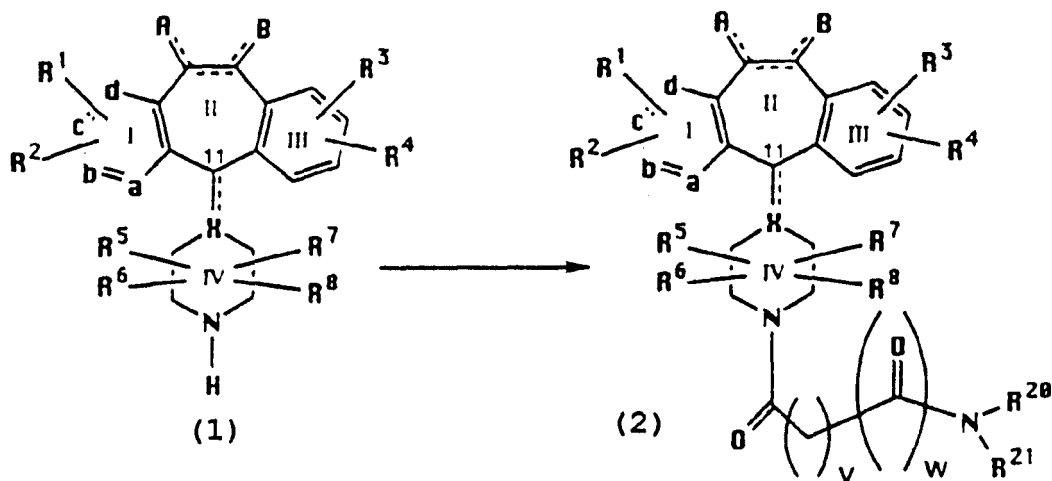
A találmány szerinti vegyületeket az alábbi eljárásokkal állíthatjuk elő.

A találmány szerinti vegyületeket az 1., 2. és 3. reakcióvázlatnak megfelelően állíthatjuk elő. A találmány szerinti vegyületek előállításai során egyéb hagyományos módszereket, például észterhidrolízist és védőcsoport-lehasítást is alkalmazhatunk.

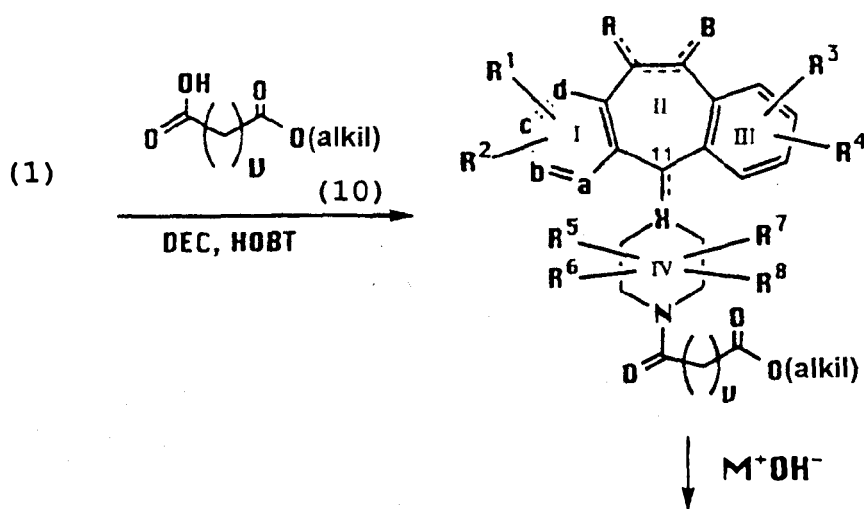
Az 1. reakcióvázlat az amidok szintézisét mutatja be, amelynek során egy (1) általános képletű amint kapcsolószer, például 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid (DEC) jelenlétében a megfelelő karbonsavval reagáltatunk. Az 1A. reakcióvázlat az olyan (1.0) általános képletű vegyületek előállítását mutatja be, amelyek képletében w értéke 1: egy (1) általános képletű amint standard kapcsolószer, például DEC és 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) alkalmazásával egy (10) általános képletű dikarbonsav-monoészterrel reagáltatva egy megfelelő észtert (Y jelentése alkoxycsoport) állítunk elő; az így nyert észtert szokásos módon elszappanosíthatjuk és a savat átalakíthatjuk egy alkálifémsóvá, amelynek során például a nátriumsót úgy

állíthatjuk elő, hogy az észtert alkoholban oldjuk, majd nátrium-hidroxiddal reagáltatjuk. A sőt ezt követően standard kapcsolószerek, például DEC és HOBT alkalmazásával egy megfelelő aminnal reagáltatva egy (1.0) általános képletű amidot (Y jelentése $-NR^{20}R^{21}$ általános képletű csoport) nyerünk.

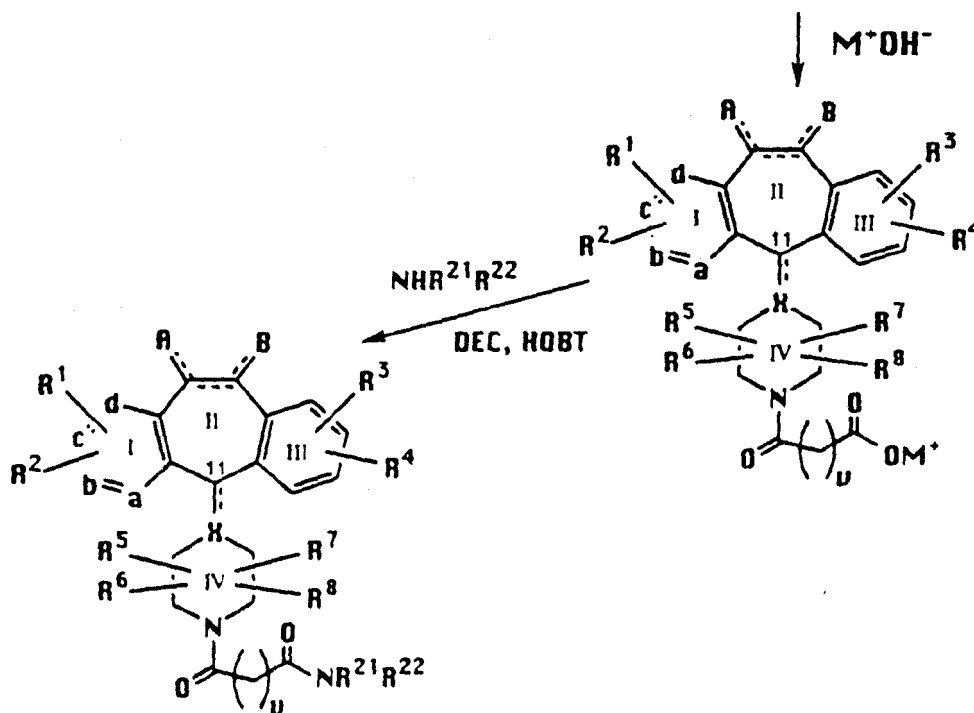
1. reakcióvázlat



1A. reakcióvázlat



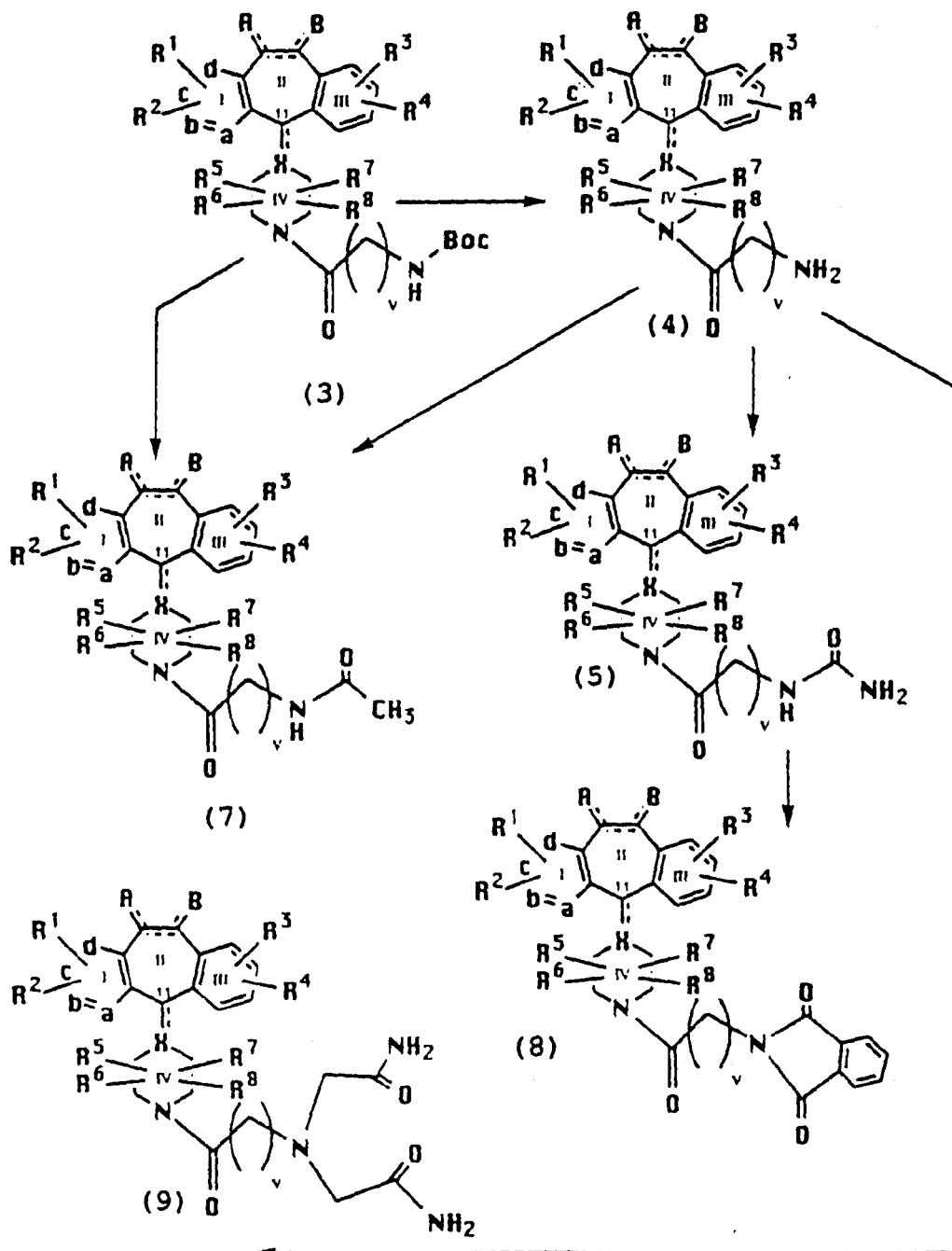
(1A. reakcióvázlat folytatás)



A 2. reakcióvázlat az (5) általános képletű karbamidok, a (7) általános képletű acetamidok és a (9) általános képletű diamidok előállítását mutatja be. A 2. reakcióvázlat szerint trifluor-ecetsav/metilén-diklorid vagy hidrogén-klorid/dioxán alkalmazásával eltávolítjuk az *N*-(*terc*-butoxi-karbonil)-védőcsoportot (*N*-Boc). Az így előállított (4) általános képletű amint trifluor-ecetsavban (trimetil-szilil)-izocianáttal reagáltatva az (5) általános képletű karbamidokat nyerjük. A (4) általános képletű vegyületeket acetyl-kloriddal vagy ecetsavanhidriddel reagáltatva a (7) általános képletű acetamidokat állíthatjuk elő. Ha egy (5) általános képletű vegyületet *N,N*-dimetil-formamidban, körülbelül 40-50 °C-on karbonsavanhidriddel reagáltunk, majd az így nyert adduktot körülbelül 85-95 °C-on ecetsavanhidriddel reagáltatjuk, a (8) általános képletű diamidokat állíthatjuk elő.

líthatjuk elő.

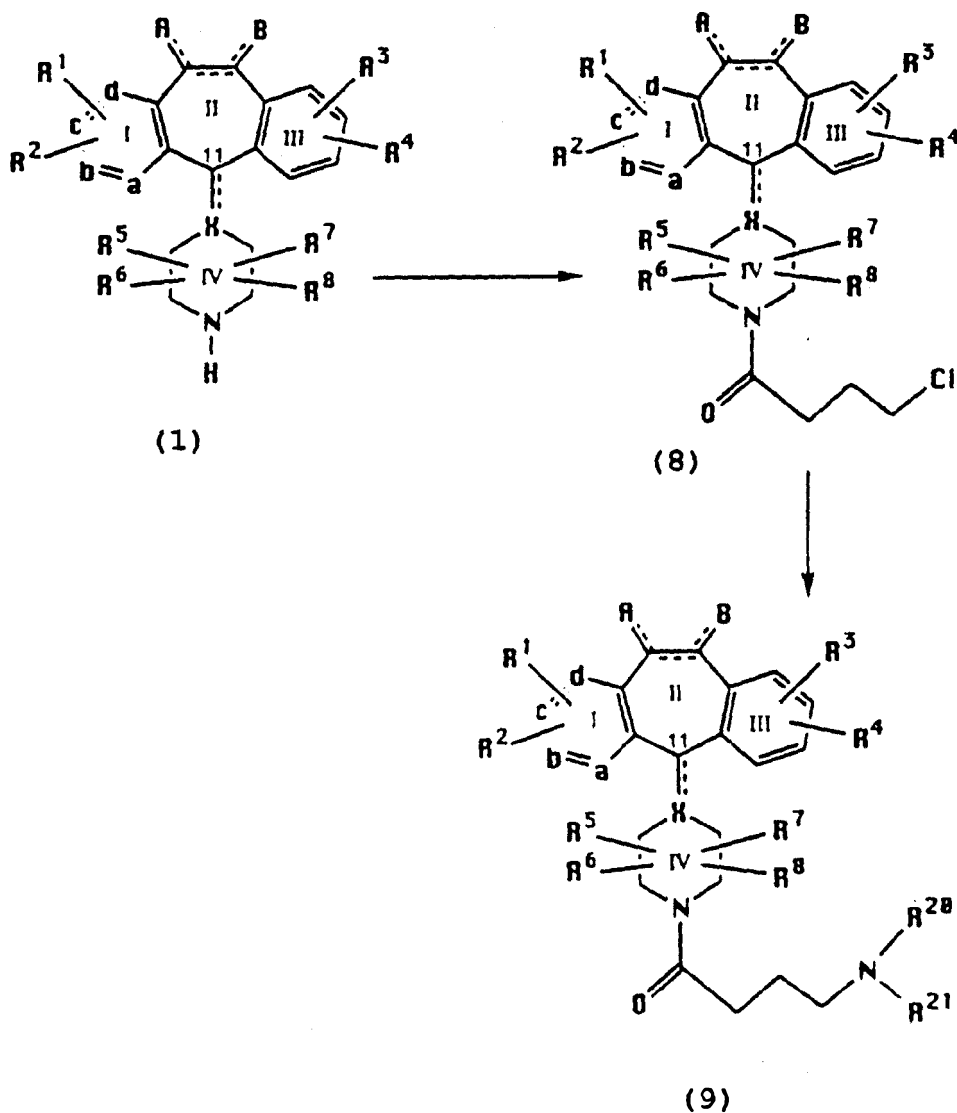
2. reakcióvázlat



A 3. reakcióvázlat szerint egy (1) általános képletű amint (4-klór-butiril)-kloriddal reagáltatva egy (8) általános képletű amidot állítunk elő. Egy (8) általános képletű amidot egy

$\text{HNR}^{20}\text{R}^{21}$ általános képletű aminnal reagáltatva a megfelelő (9) általános képletű, 4-amino-szubsztituált analógokat nyerjük.

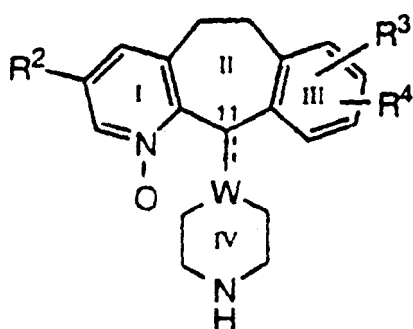
3. reakcióvázlat



A találmány szerinti vegyületek előállítása során alkalmazott kiindulási anyagok ismertek, illetve ismert eljárások alkalmazásával vagy ismert eljárásokkal analóg eljárásokkal egyszerűen előállíthatók.

A triciklusos molekularész I. gyűrűjében piridil-N-oxidot

tartalmazó (1.0) általános képletű vegyületeket ismert eljárásokkal állíthatjuk elő. Például egy (1) általános képletű amint megfelelő (általában vízmentes) szerves oldószerben, például metilén-dikloridban, alkalmas hőmérsékleten 3-klór-perbenzoesavval (MCPBA) reagáltatva egy (1a) általános képletű *N*-oxidot nyerünk.



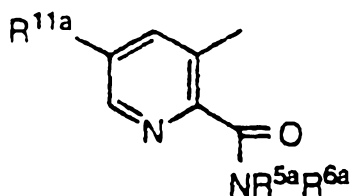
(1a)

Általában úgy járunk el, hogy a 3-klór-perbenzoesav hozzáadása előtt az (1) általános képletű vegyület szerves oldószeres oldatát körülbelül 0 °C-ra hűtjük. Ezt követően a reakció lejátszódásának ideje alatt a reakciókeveréket hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A kívánt terméket standard elválasztási módszerekkel nyerjük ki, például úgy, hogy a reakciókeveréket egy alkalmas bázis vizes oldatával, például telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal vagy vizes nátrium-hidroxid-oldattal (például 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal) mossuk, majd a terméket tartalmazó szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A terméket standard módszerekkel, így szilikagélen végzett kromatográfiával (például gyors oszlopkromatográfiával) tisztíthatjuk.

Az (1) általános képletű vegyületeket ismert, például a WO 95/10516. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben

és az 5 151 423. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárásokkal, illetve az alábbiakban részletezett eljárásokkal állíthatjuk elő. Azokat az (1) általános képletű vegyületeket, amelyekben a triciklusos szerkezetben lévő piridingyűrű C-3 helyzete brómatommal szubsztituált, az alábbi lépésekből álló eljárással is előállíthatjuk:

(a) egy



általános képletű amidot —

amelynek képletében

R^{11a} jelentése brómatom;

R^{5a} jelentése hidrogénatom, és

R^{6a} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, aril- vagy heteroaril-csoport;

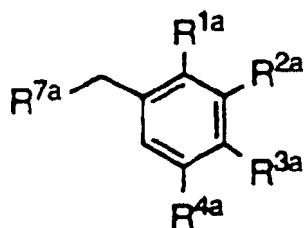
R^{5a} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, aril- vagy heteroaril-csoport, és

R^{6a} jelentése hidrogénatom;

R^{5a} és R^{6a} jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy arilcsoport; vagy

R^{5a} és R^{6a} azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, egy 4-6 szénatomot vagy egy 3-5 szénatomot és egy oxigénatomból vagy $=NR^{9a}$ általános képletű csoportot tartalmazó ciklusos csoportot képez, ahol

R^{9a} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport —
erős bázis jelenlétében egy

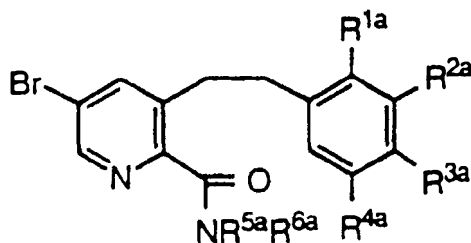


általános képletű vegyülettel —

amelynek képletében

R^{1a} , R^{2a} , R^a és R^{4a} jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom; és

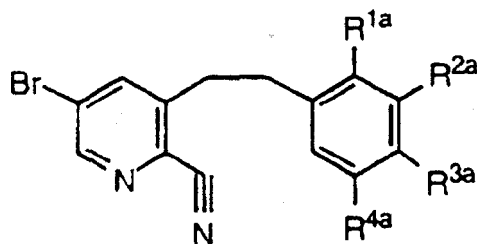
R^{7a} jelentése klór- vagy brómatom —
reagáltatva egy



általános képletű vegyületet állítunk elő;

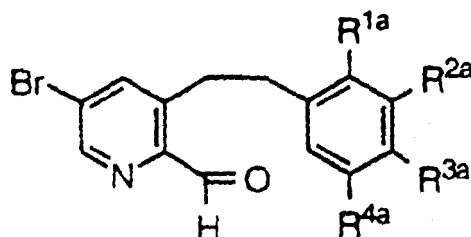
(b) egy (a) lépésben nyert vegyületet

(i) foszforil(V)-kloriddal reagáltatva egy



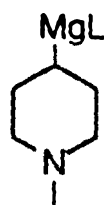
általános képletű vegyületet állítunk elő; vagy

(ii) diizobutil-alumínium-hidriddel (DIBALH) reagáltatva egy

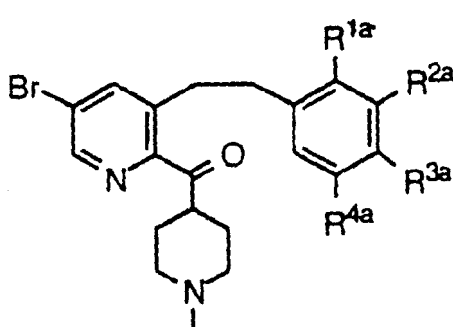


általános képletű vegyületet állítunk elő;

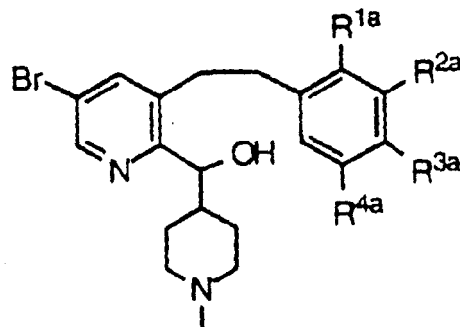
(c) a cianovegyületet vagy az aldehidet egy



általános képletű vegyülettel — amelynek képletében L jelentése klór- vagy brómatom kilépőcsoport — reagáltatva egy



vagy

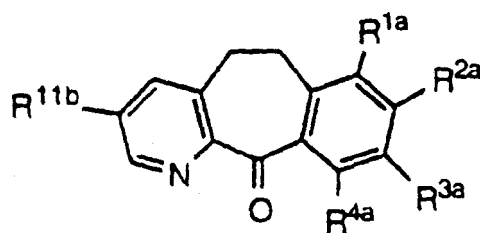


általános képletű vegyületet állítunk elő;

(d) (i) az aldehidet trifluor-metánszulfonsavval ciklizálva egy olyan (II) általános képletű vegyületet nyerünk, amelyben a szaggatott vonal kettős kötést jelent; vagy

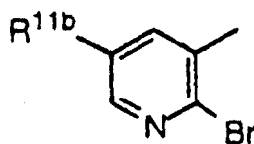
(d) (ii) az alkoholt polifoszforsavval ciklizálva egy olyan (II) általános képletű vegyületet nyerünk, amelyben a szaggatott vonal egyes kötést jelent.

Az (1) általános képletű vegyületek előállításai eljárásait a WO 95/10516. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben és az 5 151 423. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertették. Az eljárásokban egy



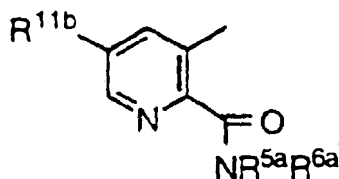
általános képletű triciklusos keton intermediert — amelynek képletében R^{11b} , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} és R^{4a} jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom — alkalmaznak, amely köztiterméket az alábbi eljárással állíthatunk elő:

(a) egy



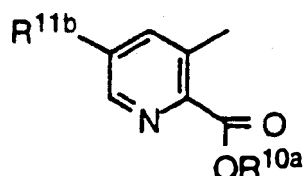
általános képletű vegyületet

(i) palládiumkatalizátor és szén-monoxid jelenlétében egy $\text{HNR}^{5a}\text{R}^{6a}$ általános képletű aminnal — amelynek képletében R^{5a} és R^{6a} jelentése a fenti eljárásnál meghatározott — reagáltatva egy



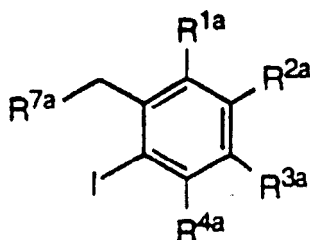
általános képletű amidot állítunk elő; vagy

- (ii) palládiumkatalizátor és szén-monoxid jelenlétében egy $R^{10a}OH$ általános képletű alkohollal — amelynek képletében R^{10a} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport — reagáltatva egy

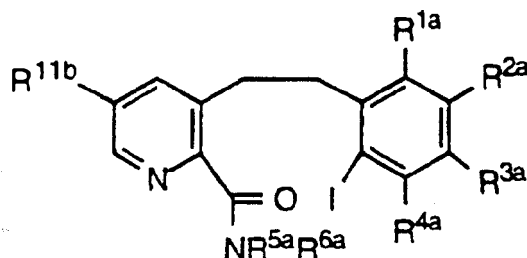


általános képletű észtert állítunk elő, majd az észtert egy $HNR^{5a}R^{6a}$ általános képletű aminnal reagáltatva nyerjük az amidot;

- (b) az amidot erős bázis jelenlétében egy



általános képletű jódszubsztituált benzilszármazékkal — amelynek képletében R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} és R^{7a} jelentése a fentiekben meghatározott — reagáltatva egy



általános képletű vegyületet állítunk elő;

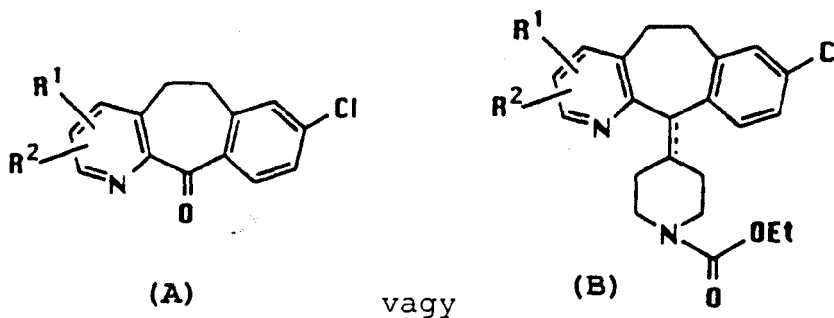
- (c) egy (b) lépésben nyert vegyületet egy $R^{8a}MgI$ általános kép-

letű reagenssel — amelynek képletében R^{8a} jelentése 1-8 szénatomos alkilcsoport, aril- vagy heteroaril-csoport, és L jelentése bróm- vagy klóratom — ciklizálunk, azzal a feltétellel, hogy a ciklizálás előtt azokat a vegyületeket, melyekben R^{5a} vagy R^{6a} jelentése hidrogénatom, alkalmas N -védőcsoporttal szubsztituáljuk.

Azoknak az (1) általános képletű vegyületeknek a (+)-izomereit, amelyekben X jelentése metincsoport, egy enzimkatalizált átészterezést magában foglaló eljárás alkalmazásával nagy enantioszelektivitással állíthatjuk elő. Ennek során előnyösen úgy járunk el, hogy egy olyan (1) általános képletű racém vegyületet, amelyben X jelentése szénatom, ahol a szénatom kettős kötéssel kapcsolódik a II. gyűrűhöz, és amelyben a III. gyűrű 10-es helyzetében hidrogénatomtól eltérő szubsztituens van, egy megfelelő enzimmel, például Toyobo LIP-300 enzimmel és egy acilezőszerrel, például (trifluor-etil)-izobutiráttal reagáltatunk; az így nyert (+)-amidot ezt követően hidrolizálva, például savval, így kénsavval refluxálva a megfelelő, optikailag dúsított (+)-izomert nyerjük. Egy másik megoldás értelmében egy olyan (1) általános képletű racém vegyületet, amelyben X jelentése szénatom, ahol a szénatom kettős kötéssel kapcsolódik a II. gyűrűhöz, és amelyben a III. gyűrű 10-es helyzetében hidrogénatomtól eltérő szubsztituens van, először a megfelelő olyan (1) általános képletű racém vegyületté redukálunk, amelyben X jelentése metincsoport, majd az így nyert vegyületet az előbbieken ismertett enzimmel (Toyobo LIP-300) és acilezőszerrel reagáltatva a (+)-amidot állítjuk elő, majd a (3)-amidot hidrolizálva állítjuk

elő az optikailag dúsított (+)-izomert.

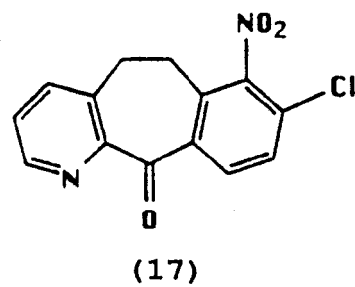
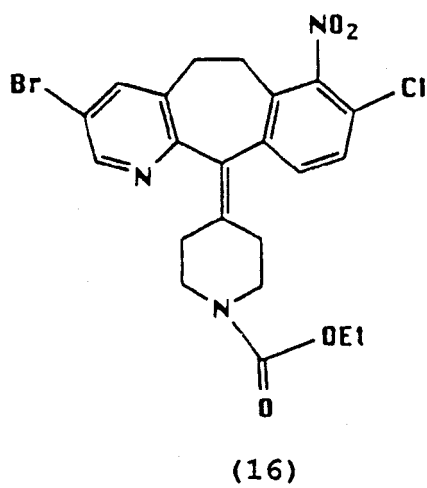
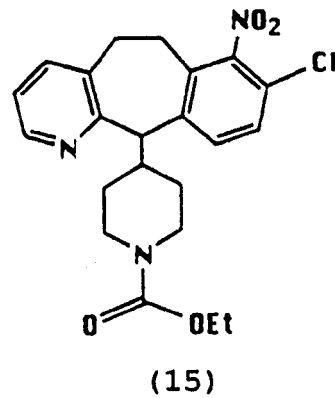
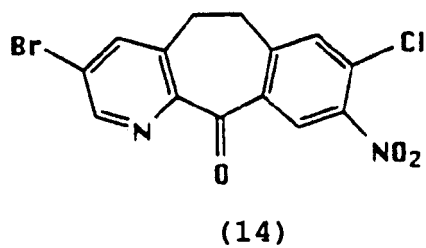
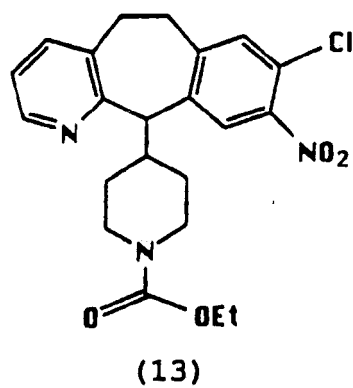
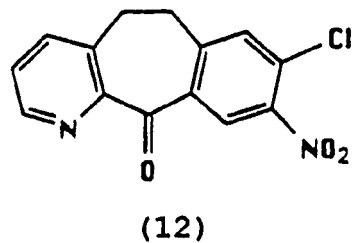
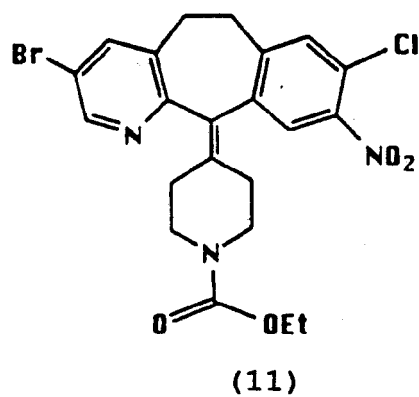
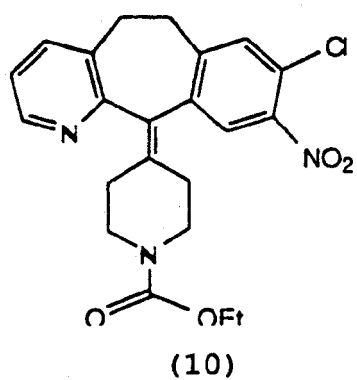
Nitrálási eljárás

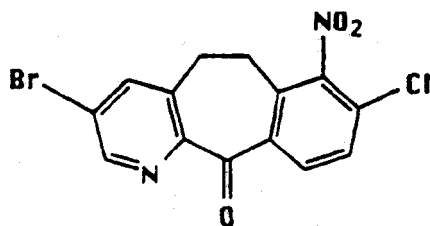


A következőkben az alábbi (10)-(18) képletű vegyületek előállítását mutatjuk be. Ezek a vegyületek a találmány szerinti (1.0) általános képletű vegyületek előállításai eljárásaiban alkalmazható intermedierek. Az eljárás során egy mólekvalens (A) vagy (B) általános képletű vegyületet egy megfelelő vizes savban, például tömény kénsavban szuszpendálunk, ezt követően a reakciókeveréket $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékletre hűtjük, majd ugyanezen a hőmérsékleten hozzáadunk 1,1 mólekvalens kálium-nitrátot. A reakciókeveréket ugyanezen a hőmérsékleten egy órán keresztül kevertetjük, majd 10-16 óra alatt hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezt követően a reakciókeveréket jégre öntjük és a keveréket megfelelő bázissal, például tömény ammónium-hidroxiddal vagy 50 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A bázikus keveréket egy alkalmas oldószerrel, például metilén-dikloriddal extraháljuk, majd átkristályosítással vagy oszlopkromatográfiával nyerjük a kívánt vegyületeket.

AZ ALACSONY HŐMÉRSÉKLETŰ NITRÁLÁSI ELJÁRÁSSAL ELŐÁLLÍTOTT

VEGYÜLETEK





(18)

A találmány szerinti vegyületek mint farnezil-protein transzferáz inhibitorok biológiai aktivitását az alábbi vizsgálatokkal igazoljuk.

BIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK

1. In vitro enzimvizsgálatok: az farnezil-protein transzferáz és a geranil-geranil-protein transzferáz gátlása

Ismert eljárás [Yokoyama, K. et al., PROC. NATL. ACAD. SCI. USA, 88, 5302-5306 (1991)] alkalmazásával patkányagyból ammónium-szulfátos frakcionálással, majd Q-Sepharose (Pharmacia, Inc.) anioncserélő kromatográfiával részlegesen tisztított farnezil-protein transzferázt (FPT) állítottunk elő. Az a és b alegységeket egyaránt kódoló cDNS klónok alkalmazásával *E. coli*-ban humán farnezil-protein transzferázt is kifejeztünk. Ennek során egy ismert eljáráshoz [Omer, C. et al., BIOCHEMISTRY, 32, 5167-5176 (1993)] hasonló módszert alkalmaztunk. A humán farnezil-protein transzferáznak az *E. coli* oldható protein frakciójából történő részleges tisztítását a fenteiknek megfelelően végeztük. A jelen leírásban ismertetett triciklusos farnezil-protein transzferáz inhibitorok hasonló hatékonysággal gátolják a humán és a patkány enzimet. Az enzimek szubsztrátjaiként a val¹²-Ha-Ras protein két

formáját állítottuk elő, amelyek a karboxi-terminális szekvenciájukban térnek el egymástól. Az egyik forma cisztein-valin-leucin-szerin (Ras-CVLS) szekvenciában, míg a másik cisztein-valin-leucin-leucin (Ras-CVLL) szekvenciában végződik. A Ras-CVLS a farnezil-protein transzferáz szubsztrátja, a Ras-CVLL pedig a geranil-geranil-protein transzferáz I. szubsztrátja. Az ezeket a proteineket kódoló cDNS-eket úgy állítottuk össze, hogy a proteinek egy 6 hisztidinből álló amino-terminális nyúlványt tartalmazzanak. Mindkét proteint *Escherichia coli*-ban fejeztük ki, majd fém-kelát affinitás kromatográfiával tisztítottuk. A radioizotóppal jelzett izoprenil-pirofoszfát szubsztrátokat, azaz a [³H]farnezil-pirofoszfátot és a [³H]geranil-geranil-pirofoszfátot a következő helyről szereztük be: DuPont/New England Nuclear.

A farnezil-protein transzferáz aktivitás mérésére a korábbiakban már számos eljárást leírtak [lásd például: Reiss et al., CELL, 62, 81 (1990); Schaber et al., J. BIOL. CHEM., 265, 14701 (1990); Manne et al., PNAS, 87, 7541 (1990); 5 185 248. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás]. Az aktivitás vizsgálata során a Reiss által ismertetett [Reiss et al., CELL, 62, 81 (1990)] körülményekhez hasonló paraméterek alkalmazásával a [³H]-farnezil-csoportnak a [³H]farnezil-pirofoszfátról a Ras-CVLS-re történő átmenetét mértük. A reakciókeverék 100 ml összterfogatban a következő komponenseket tartalmazta: 40 mM Hepes, pH 7,5; 20 mM magnézium-klorid; 5 mM ditiotreit; 0,25 µM [³H]farnezil-pirofoszfát; 10 ml Q-Sepharose-zal tisztított farnezil-protein transzferáz; a megadott koncentrációjú triciklusos vegyület vagy dimetil-szulfoxid (DMSO) vivőanyag kontroll (5 %

végző DMSO koncentráció); és 5 mM Ras-CVLS. A reakciókeverék komponenseit szobahőmérsékleten 30 percen át reagáltattuk, majd a reakciót előbb 0,5 ml 4 %-os nátrium-dodecil-szulfát-oldat (SDS), ezt követően pedig 0,5 ml hideg 30 %-os triklór-ecetsav-oldat (TCA) hozzáadásával leállítottuk. A mintákat 45 percen keresztül jégen hagytuk ülepedni, majd a kicsapódott Ras proteint Brandel sejtkinyerő alkalmazásával GF/C szűrőpapíron kiszűrtük. A szűrőpapírt 6 %-os triklór-ecetsav-oldattal és 2 %-os nátrium-dodecil-szulfát-oldattal mostuk, majd egy Wallac 1204 Betaplate BS folyadékszintillációs számlálóban mértük a radioaktivitást. A százalékos gátlást a DMSO vivőanyag kontrollra vonatkoztatva számítottuk ki.

2. Sejtalapú vizsgálat: val¹²-Ha-Ras-CVLS és val¹²-Ha-Ras-CVLL átmeneti kifejezése COS majomvesesejtekben; a farnezil-protein transzferáz inhibitoroknak a Ras átalakulásra és a transzformált Ras által indukált hibás sejtnövekedésre gyakorolt hatása

COS majomvesesejteket elektroporáció útján egy Ras-CVLS-t vagy Ras-CVLL-t kódoló cDNS inszertet tartalmazó pSV-SPORT (Gibco/BRL) plazmiddal transzfektáltunk, amelynek eredményeként egy farnezil-protein transzferáz vagy geranil-geranil-protein transzferáz I. Ras szubsztrát átmeneti túlzott kifejezését értük el.

Az elektroporáció után a sejteket 1,5 ml 10 % magzati borjúszérummal kiegészített DMEM-et (Dulbecco's-modified Eagle's media; GIBCO, Inc.) és a megfelelő farnezil-protein transzferáz inhibitorokat tartalmazó 6 vájatú szövettenyésztő edényekbe helyeztük. Huszonnégy órával később a tápközeget eltávolítottuk,

majd a megfelelő hatóanyagokat tartalmazó friss tápközegeket adtunk a sejtekhez.

Az elektroporáció után 48 órával a sejteket mikroszkóp alatt a transzformált Ras által indukált hibás sejtnövekedésre nézve vizsgáltuk. A transzformált Ras-t kifejező sejtek a transzformált fenotípusra emlékeztető módon gömbölyűbbé és törékenyebbé váltak, valamint túlnőtték az egyréteget. A sejteket lefénypéztük, kétszer 1 ml hideg PBS-sel (foszfát-pufferelt fiziológiai nátrium-klorid-oldattal) mostuk, majd gumirendőrrel kikaparva az edényből 1 ml olyan pufferbe helyeztük, amely a következő összetevőket tartalmazta: 25 mM Tris, pH 8,0; 1 mM etilén-diamin-tetraecetsav; 1 mM (benzil-szulfonil)-fluorid; 50 mM leupeptin; és 0,1 mM pepsztatin. A sejteket homogenizálással lizáltuk, majd 10 percen keresztül 2000 × g értékkel végzett centrifugálással eltávolítottuk a sejttöredékeket.

A sejtproteint jéghideg triklór-ecetsavval precipitáltuk és 100 ml SDS-elektroforézis minta pufferben oldottuk. A mintákat (5-10 ml) 14 % poliakrilamid minigélekre (Novex, Inc.) töltöttük, majd addig elektroforetizáltuk, amíg a jelzőfesték megközelítette a gél alját. A géleken reszolvált proteineket immunde-tekálósos nitro-cellulóz membránokra elektroblottoltuk.

A membránokat egy éjszakán keresztül 4 °C-on 2,5 % tejport és 0,5 % Tween-20-at tartalmazó PBS-ben inkubálva blokkoltuk, majd egy órán át szobahőmérsékleten 1 % magzati borjúsérumot tartalmazó PBS-ben egy Y13-259 Ras-specifikus monoklonális antitesttel [Furth, M. E. et al., J. VIROL., 43, 294-304 (1982)] inkubáltuk. Mosást követően a membránokat egy órán keresztül szo-

bahőmérsékleten 1 % magzati borjúsérumot tartalmazó PBS-ben egy torma-peroxidázhoz konjugált nyúl anti-patkány IgG második anti-test 1:5000 arányú hígításával inkubáltuk. Az átalakult és az átalakulatlan Ras-CVLS vagy Ras-CVLL jelenlétét egy kolorimetriás peroxidáz reagens (4-klór-1-naftol) alkalmazásával, a gyártó (Bio-Rad) előírásainak megfelelően detektáltuk.

A találmány szerinti vegyületek az alábbi biológiai aktivitást mutatták.

2. táblázat

FPT GÁTLÁS

PÉLDA	FPT IC ₅₀ (μM)	PÉLDA	FPT IC ₅₀ (μM)
1.	0,39	25.	47 %; 330 nM
2.	0,004	26.	0,54
3.	1,1	27.	0,13
4.	0,38	28.	43 %; 110 nM
5.	0,056	29.	0,032
6.	0,0065	30.	36 %; 110 nM
7.	0,022	31.	0,058
8.	0,014	32.	12 %; 88 nM
9.	0,006	33.	38,7 %; 93,4 nM
10.	0,019	45.	0,028
11.	0,076	46.	0,078
12.	0,061	47.	0,068
13.	0,015	48.	0,009
14.	0,016	49.	0,27
15.	0,063	50.	0,014
16.	> 0,1	51.	0,019
23.	0,62	52.	0,044
17.	≈ 0,1	53.	0,010
18.	9 %; 93 nM	54.	0,015
19.	21 %; 0,06 μg/μl	55.	0,017
20.	0 %; 92 nM	56.	0,007
21.	35 %; 0,06 μg/μl	57.	0,011
22.	41 %; 0,06 μg/μl	58.	0,0091
24.	20 %; 0,06 μg/μl	59.	0,0033

3. táblázat
AKTIVITÁS COS SEJTEKBEN

PÉLDA	RAS ÁTALAKULÁS GÁTLÁSA IC ₅₀ (μM)
2.	0,013
6.	0,035
10.	0,500
13.	0,200
14.	0,250
18.	0,540
58.	0,300
59.	0,015

A találmány szerinti vegyületekből formált gyógyszerkészítmények előállítása során felhasználható inert, gyógyszerészeti-
leg elfogadható hordozók szilárd vagy folyékony anyagok lehetnek. A szilárd készítményformák körébe tartoznak például a porok, a tabletták, a diszpergálható granulák, a kapszulák, az ostyák és a kúpok. A porok és a tabletták körülbelül 5-70 tömeg% hatóanyagot tartalmazhatnak. Az alkalmas szilárd hordozók a szakterületen jól ismertek; ilyenek — egyebek mellett — például a következők: magnézium-karbonát, magnézium-sztearát, talkum, szacharóz, laktóz. A tablettákat, porokat, ostyákat és kapszulákat orális beadásra alkalmas szilárd dózisformákként használhatjuk fel.

Kúpok előállításához egy alacsony olvadáspontú viaszt, például egy zsírsavglicerid-keveréket vagy kakaóvaját először megolvasztunk, majd az olvadékban keverés közben egyenletesen diszpergáljuk a hatóanyagot. A homogén olvadékot ezt követően szokásos méretű öntőformákba töltjük, majd hagyjuk lehűlni és ily módon megszilárdulni.

A folyékony készítményformák oldatok, szuszpenziók és emulziók lehetnek. Parenteralis injekció útján beadható készítmény lehet például egy vizes vagy egy vizes propilénglikolos oldat.

A folyékony készítményformák magukban foglalhatnak intranasalis beadásra alkalmas oldatokat is.

Az inhalálásra alkalmas aeroszol készítmények olyan oldatok vagy por formájú szilárd anyagok lehetnek, amelyeket egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval, például inert, sűrített gázzal kombinálhatunk.

A találmány szerinti készítmények körébe tartoznak az olyan szilárd készítményformák is, amelyeket közvetlenül a felhasználás előtt alakítunk át orális vagy parenteralis beadásra alkalmas folyékony készítményformákká. Az utóbbiak például oldatok, szuszpenziók és emulziók lehetnek.

A találmány szerinti vegyületeket transdermalis úton is bejuttathatjuk a szervezetbe. A transdermalis készítmények például krémek, lotiók, aeroszokok és/vagy emulziók, illetve a szakterületen jól ismert, mátrix vagy rezervoár típusú transdermalis tapaszok lehetnek.

A vegyületet előnyösen orális úton adjuk be.

A gyógyszerkészítmény előnyösen egységdózisformában van. Az

ilyen formában a készítményt a hatóanyag megfelelő, például a kívánt cél eléréséhez elegendő mennyiségét tartalmazó egységdózisokra osztjuk.

A készítmény egységdózisában lévő hatóanyag mennyisége az adott felhasználásnak megfelelően változhat, általában körülbelül 0,1-1000 mg, előnyösen körülbelül 1-300 mg.

A konkrét esetben alkalmazott adagolás a beteg igényeitől és a kezelendő betegség súlyosságától függően változhat. Egy adott helyzetben az előnyös adagolás meghatározása az ezen a területen jártas szakember feladata. Általában a kezelést kisebb, a vegyület optimális dózisánál kisebb dózissal kezdjük. Ezt követően a dózist az adott körülmények között elérhető optimális hatás kialakulásáig kis mértékben növeljük. Kívánt esetben a teljes napi dózist részekre osztva a nap folyamán több részletben is beadhatjuk.

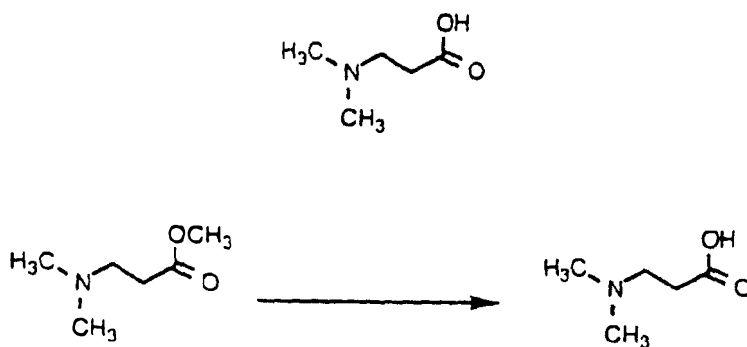
A találmány szerinti vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik beadott mennyiségeit és beadási gyakoriságát a beteg korának, állapotának és testtömegének, valamint a kezelendő tünetek súlyosságának figyelembe vételével a kezelést végző orvos határozza meg. Orális beadás esetén a tumornövekedés blokkolásához jellegzetesen 10-2000 mg/nap, előnyösen 10-1000 mg/nap dózist alkalmazunk, amelyet 2-4 részre osztva adunk be a nap folyamán. Az említett dózistartományokon belül a vegyületek nem toxikusak.

Az alábbiakban példaszerűen bemutatunk néhány olyan gyógyszerészeti dózisformát, amely hatóanyagként egy találmány szerinti vegyületet tartalmaz. A találmánynak a gyógyszerkészítme-

nyekre vonatkozó oltalmi körét, illetve terjedelmét a bemutatott példák nem korlátozzák.

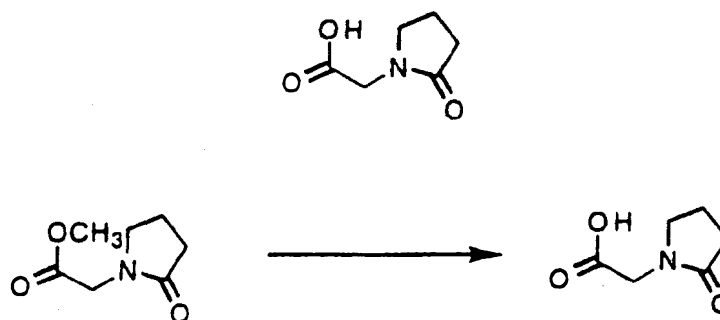
A találmány szerinti vegyületeket a WO 95/10516. számon köz-
zétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben, az 1995. április 20-
án benyújtott 08/410,187 sorozatszámú amerikai egyesült államok-
beli függő szabadalmi bejelentésben, az 1995. december 22-én be-
nyújtott 08/577,951 sorozatszámú amerikai egyesült államokbeli
függő szabadalmi bejelentésben és az 1996. március 13-án benyúj-
tott 08/615,760 sorozatszámú amerikai egyesült államokbeli függő
szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárásoknak megfelelően
állíthatjuk elő.

1. intermedier-előállítás példája



2 g (15 mmol) metil-3-(dimetil-amino)-propionátot feloldot-
tunk 20 ml etanolban, majd hozzáadtunk 20 ml 1 M vizes lítium-
-hidroxid-oldatot. A reakciókeveréket 16 órán keresztül szobahő-
mérsékleten kevertettük, majd az oldószereket lepároltuk. A ma-
radékot feloldottuk vízben, majd az oldat pH-ját körülbelül 6-ra
állítottuk be. A reakciókeveréket betöményítve a kívánt terméket
nyertük. Tömegspektrum: $MH^+ = 118$.

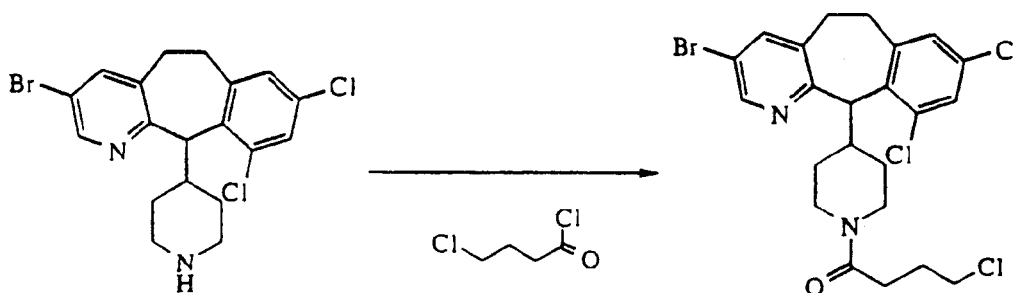
2. intermediér-előállítási példa



2 g (12,7 mmol) metil-(2-oxo-1-pirrolidinil)-acetátot feloldottunk 20 ml etanolban, majd hozzáadtunk 20 ml 1 M vizes lítium-hidroxid-oldatot. A reakciókeveréket 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd az oldószereket lepároltuk. A maradékot feloldottuk vízben, majd az oldat pH-ját körülbelül 4-re állítottuk be. A reakciókeveréket betöményítve a kívánt terméket nyertük. Tömegspektrum: $MH^+ = 144$.

3. intermediér-előállítási példa

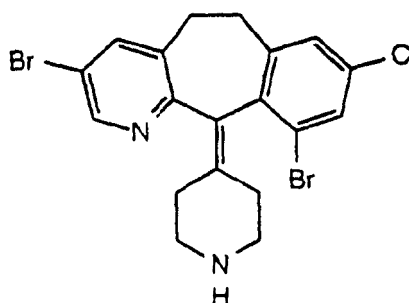
(+)-4-(3-Bróm-8,10-diklór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin-11-il)-1-(4-klór-butiril)-piperidin



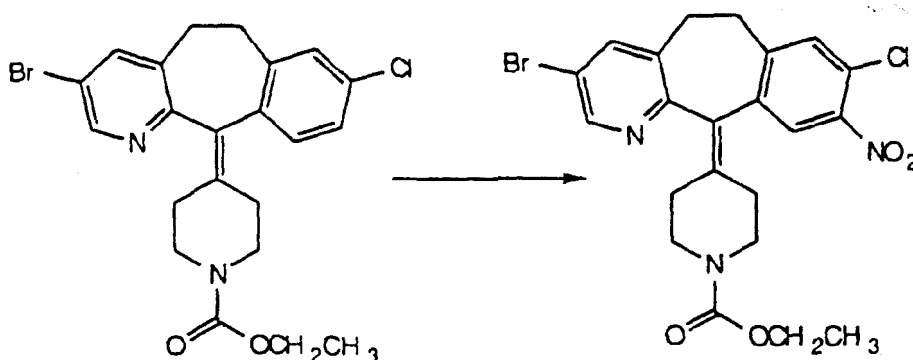
5 g (29,9 mmol) 4-bróm-vajsavat feloldottunk 60 ml metilén-dikloridban, majd hozzáadtunk 35,6 g (299 mmol) szulfinil-klo-

ridot. A reakciókeveréket körülbelül 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően a szulfinil-klorid feleslegét rotációs vákuumbepárlóval eltávolítottuk, majd a szulfinil-klorid utolsó nyomait toluollal hajtottuk ki. A nyers terméket nagyvákuumban szárítva 4,47 g nyers savkloridot nyertünk. 0,65 g (3,5 mmol) nyers savkloridhoz hozzáadtunk 1,0 g (2,3 mmol) 7. intermedier-előállítási példa szerinti terméket és 0,7 ml (5,2 mmol) trietil-amint, majd a keveréket feloldottuk 10 ml metilén-dikloridban. A reakciókeveréket 16 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. A metilén-dikloridos fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítva és betöményítve 0,63 g címvegyületet nyertünk. FAB-MS: $MH^+ = 531$.

4. intermedier-előállítási példa

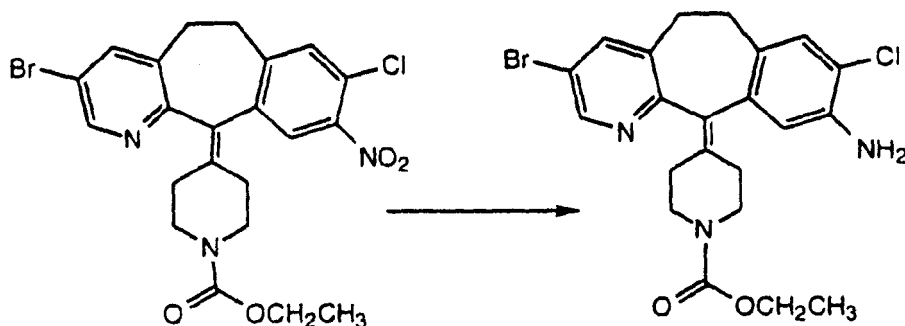


A. lépés



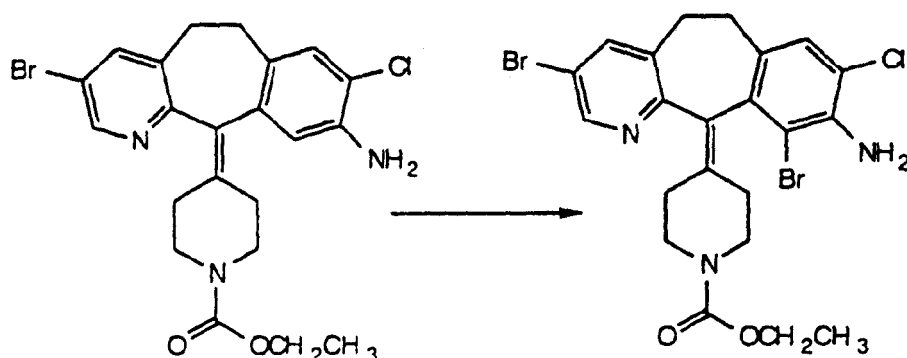
15 g (38,5 mmol) 1-(etoxi-karbonil)-4-(8-klór-3-bróm-5,6-dihidro-11*H*-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-*b*]piridin-11-ilidén)-piperidin és 150 ml tömény kénsav keverékét -5 °C-ra hűtöttük, hozzáadtunk 3,89 g (38,5 mmol) kálium-nitrátot, ezt követően a reakcióelegyet 4 órán át kevertettük, majd 3 liter jégre öntöttük. A keveréket 50 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk, metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és vákuumban betöményítettük. A maradékot acetontól átkristályosítva 6,69 g kívánt terméket nyertünk. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,5 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,15 (q, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,5-3,1 (m, 4H), 3,0-2,8 (m, 2H), 2,6-2,2 (m, 4H), 1,25 (t, 3H).

B. lépés

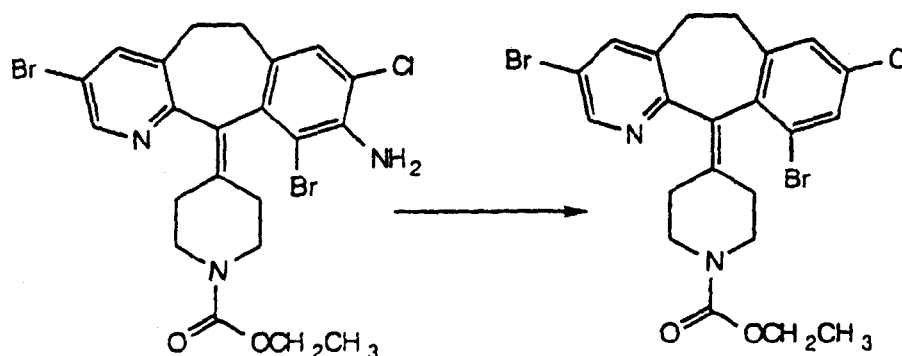


6,69 g (13,1 mmol) A. lépés szerinti termék és 100 ml 85:15 térfogatarányú etanol/víz elegy keverékéhez hozzáadtunk 0,66 g (5,9 mmol) kalcium-kloridot és 6,56 g (117,9 mmol) vasat, majd a reakciókeveréket egy éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Ezt követően a forró reakciókeveréket Celite[®]-en (diatómaföldön) szűrtük, majd a szűrőt forró etanollal mostuk. A szűrletet vákuumban betöményítve 7,72 g kívánt terméket nyertünk. Tömegspektrum: MH⁺ = 478,0.

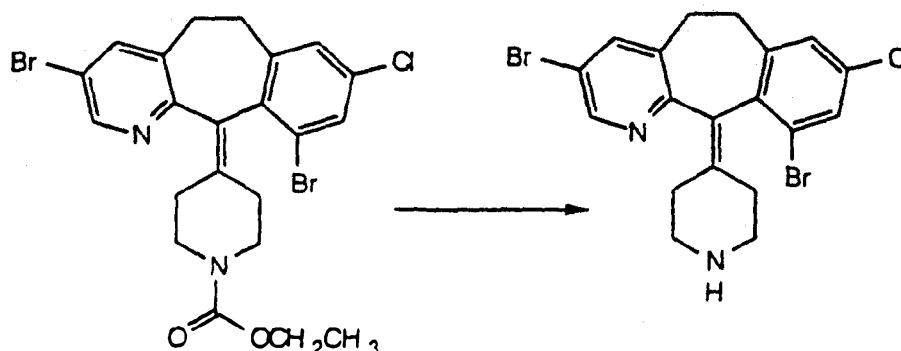
C. lépés



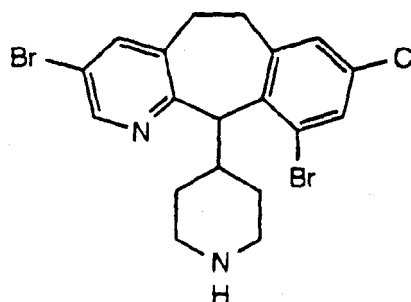
7,70 g B. lépés szerinti termék és 35 ml ecetsav keverékéhez hozzáadtunk 45 ml jégecetes brómoldatot, majd a reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeverékhez hozzáadtunk előbb 300 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot, majd 75 ml 50 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot. Az így nyert keveréket etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 20:80 → 30:70 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószergradienst alkalmaztunk. 3,47 g kívánt terméket (valamint további 1,28 g részlegesen tisztított terméket) nyertünk. Tömegspektrum: $MH^+ = 555,9$. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,5 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,5 (s, 2H), 4,15 (m, 3H), 3,8 (széles s, 2H), 3,4-3,1 (m, 4H), 9-2,75 (m, 1H), 2,7-2,5 (m, 2H), 2,4-2,2 (m, 2H), 1,25 (m, 3H).

D. lépés

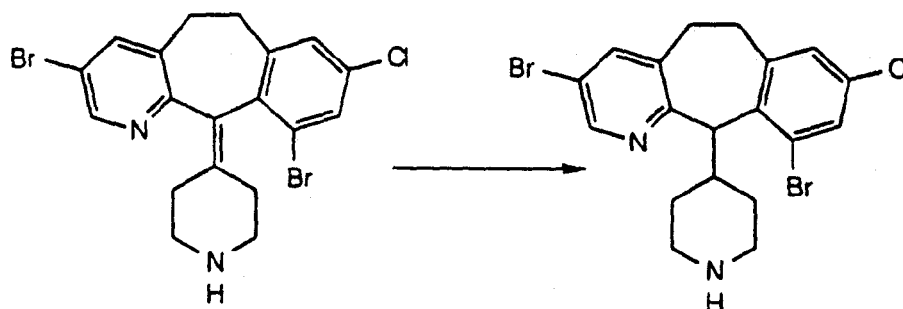
0,557 g (5,4 mmol) *tert*-butil-nitrit és 3 ml *N,N*-dimetil-formamid keverékét 60-70 °C-ra melegítettük, ezt követően lassan, cseppenként hozzáadtuk 2,00 g (3,6 mmol) C. lépés szerinti termék és 4 ml *N,N*-dimetil-formamid keverékét, a reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtöttük, majd 40 °C-ra melegítettük és hozzáadtunk további 0,64 ml *tert*-butil-nitritet. A reakciókeveréket 30 percen keresztül 60-70 °C-on melegítettük, majd szobahőmérsékletre hűtöttük és 150 ml vízre öntöttük. A vizes keveréket metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 10:90 → 20:80 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószergradienst alkalmaztunk. 0,74 g kívánt terméket nyertünk. Tömegspektrum: $MH^+ = 541,0$. 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,52 (s, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 4,15 (q, 2H), 3,9-3,7 (m, 2H), 3,5-3,1 (m, 4H), 3,0-2,5 (m, 2H), 2,4-2,2 (m, 2H), 2,1-1,9 (m, 2H), 1,26 (t, 3H).

E. lépés

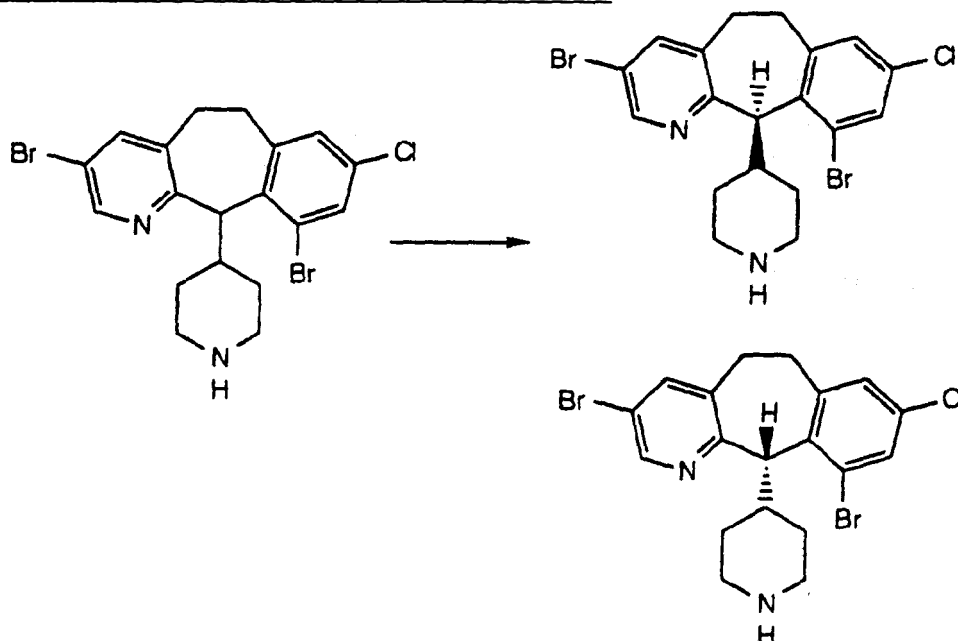
0,70 g (1,4 mmol) D. lépés szerinti termék és 8 ml tömény sósav keverékét egy éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően hozzáadtunk előbb 30 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot, majd 5 ml 50 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot, és a keveréket metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. 0,59 g címvegyületet nyertünk. Tömegspektrum: $MH^+ = 468,7$. Olvadáspont: 123,9-124,2 °C.

5. intermedier-előállítási példa

[racém keverék, valamint (+)- és (-)-izomer]

A. lépés

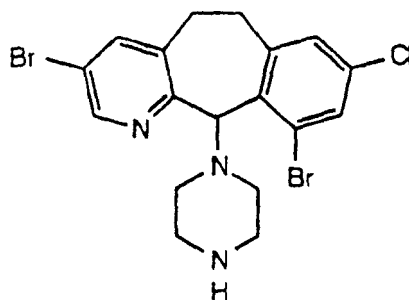
8,1 g 4. intermedier-előállítási példa szerinti címvegyületet feloldottunk toluolban, majd hozzáadtunk 17,3 ml 1 M toluolos diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot. A reakciókeveréket refluxhőmérsékletre melegítettük, majd 40 perc alatt cseppenként hozzáadtunk további 21 ml 1 M toluolos diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot. Ezt követően a reakciókeveréket körülbelül 0 °C-ra hűtöttük és hozzáadtunk 700 ml 1 M sósavoldatot. A szerves fázist elkülönítettük és félretettük. A vizes réteget metilén-dikloriddal mostuk, a szerves oldatot félretettük, majd a vizes fázist 50 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk és metilén-dikloriddal extraháltuk. A metilén-dikloridos oldatot vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. 7,30 g címvegyületet nyertünk, ami az enantiomerek racém keveréke volt.

B. lépés - az enantiomerek elválasztása

Az A. lépés szerinti racém címvegyületet preparatív királis kromatográfiával (kolonna: Chiralpack AD, 5 cm × 50 cm; eluens: 20:80 térfogatarányú izopropil-alkohol/hexán + 0,2 térfogat% di-etil-amin) elválasztva a címvegyületet (+)- és (-)-izomerét nyertük.

A (+)-izomer fizikai állandói: olvadáspont: 148,8 °C; tömegspektrum: $MH^+ = 472$; $[\alpha]_D^{25} = +65,6^\circ$ (12,93 mg/2 ml metanol).

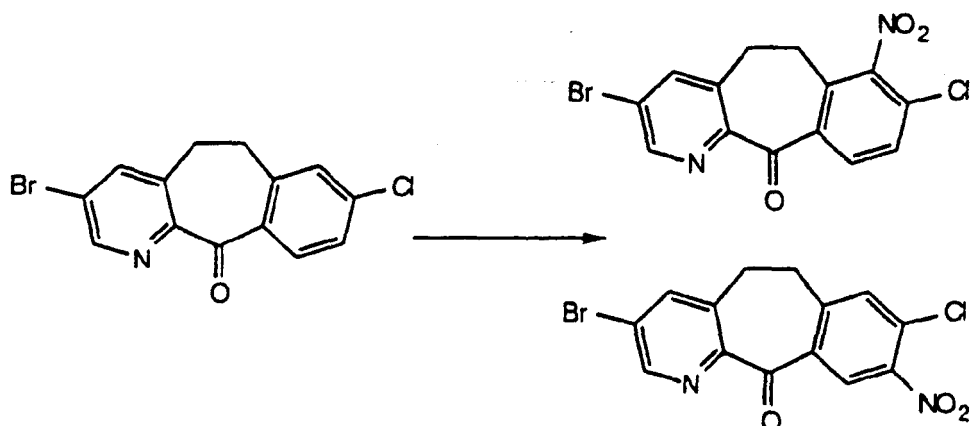
A (-)-izomer fizikai állandói: olvadáspont: 112 °C; tömegspektrum: $MH^+ = 472$; $[\alpha]_D^{25} = -65,2^\circ$ (3,65 mg/2 ml metanol).

6. intermediér-előállítási példa

[racém keverék, valamint (+)- és (-)-izomer]

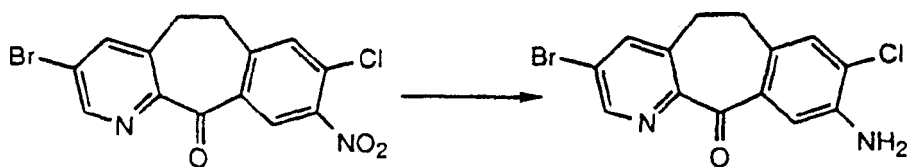
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A. lépés



40,0 g (0,124 mol) kiindulási keton és 200 ml kénsav keverékét 0 °C-ra hűtöttük, majd lassan, másfél óra alatt hozzáadtunk 13,78 g (0,136 mol) kálium-nitrátot. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre melegítettük, egy éjszakán keresztül kevertettük, majd a 4. intermediér-előállítási példa A. lépésben ismertetteknek megfelelően feldolgoztuk. A nyers terméket szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 20:80 → 30:70 → 40:60 → 50:50 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószergradienst, végül pedig etil-acetátot alkalmaztunk. 28 g 9-nitro-terméket nyertünk, ami kevés 7-nitro-származékot tartalmazott, továbbá 19 g 7-nitro- és 9-nitro-vegyületből álló keveréket izoláltunk.

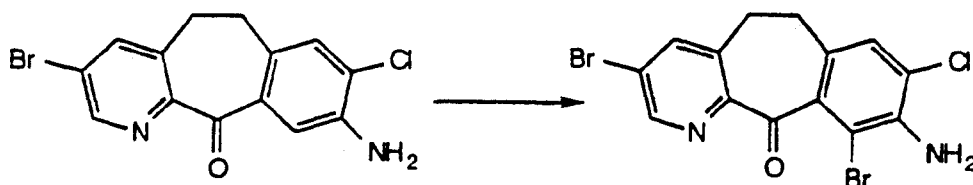
B. lépés



28 g (76,2 mmol) A. lépés szerinti 9-nitro-terméket, 400 ml 85:15 térfogatarányú etanol/víz oldószerkeveréket, 3,8 g (34,3 mmol) kalcium-kloridot és 38,29 g (0,685 mol) vasat a 4. példa

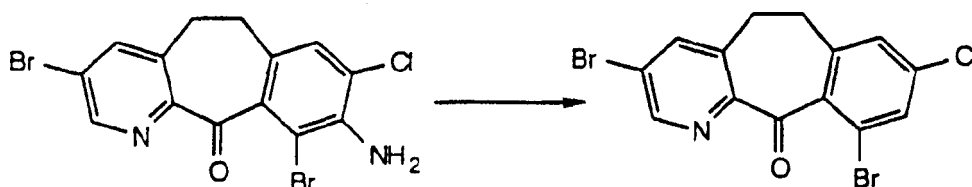
C. lépésben ismertetett eljárásnak megfelelően reagáltattunk. 24 g kívánt terméket nyertünk.

C. lépés



2,95 ml (57,8 mmol) bróm 10 ml ecetsavval készített oldatához 20 perc alatt lassan hozzáadtuk 13 g (38,5 mmol) B. lépés szerinti termék és 140 ml ecetsav keverékét. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten kevertettük, majd vákuumban betöményítettük. A maradékhoz metilén-dikloridot és vizet adtunk, majd 50 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal a pH-t 8-9-re állítottuk be. A szerves fázist vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. 11,3 g kívánt terméket nyertünk.

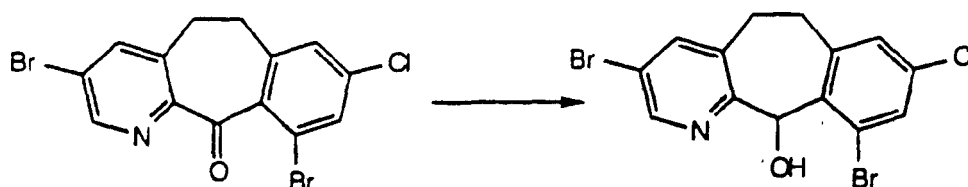
D. lépés



100 ml tömény sósavat 0 °C-ra hűtöttünk, hozzáadtunk 5,61 g (81,4 mmol) nátrium-nitritet, a keveréket 10 percen át kevertettük, majd lassan, részletekben hozzáadtunk 11,3 g (27,1 mmol) C. lépés szerinti terméket. A reakciókeveréket 2,25 órán keresztül 0-3 °C-on kevertettük, ezt követően lassan, részletekben hozzáadtunk 180 ml 50 tömeg%-os vizes foszfinsavoldatot, majd a keveréket egy éjszakán keresztül 0 °C-on állni hagytuk. Ezt követően lassan, részletekben hozzáadtunk 150 ml 50 tömeg%-os vizes ná-

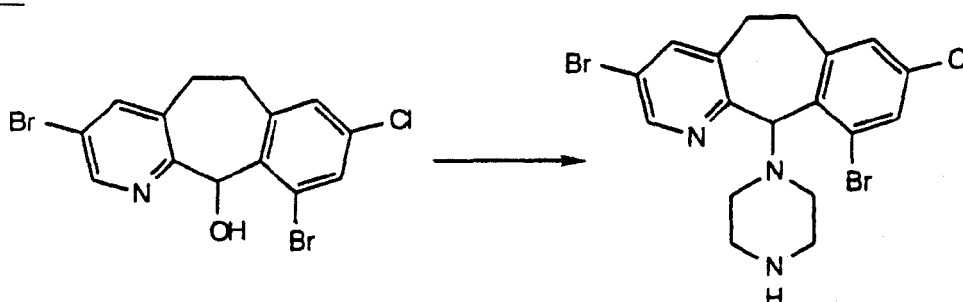
rium-hidroxid-oldatot és a pH-t 9-re állítottuk be. A keveréket metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 2:98 térfogatarányú etil-acetát/metilén-diklorid oldószerkeletet alkalmaztunk. 8,6 g kívánt terméket nyertünk.

E. lépés

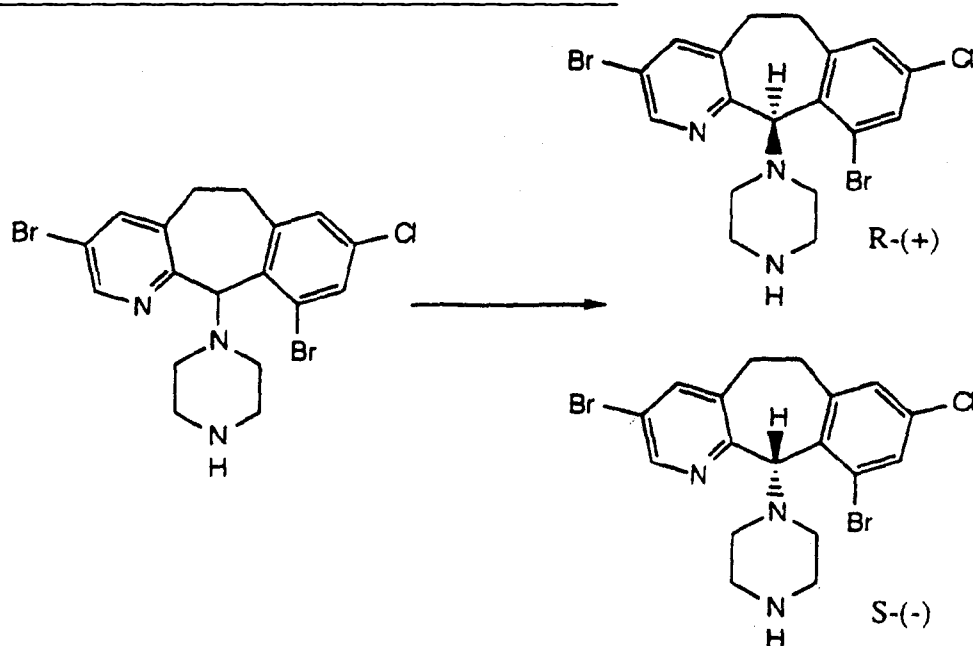


8,6 g (21,4 mmol) D. lépés szerinti termék és 300 ml metanol keverékét 0-2 °C-ra hűtöttük, hozzáadtunk 1,21 g (32,1 mmol) nátrium-[tetrahidrido-borát](1-) reagenst, majd a reakciókeveréket egy órán keresztül körülbelül 0 °C-on kevertettük. Hozzáadtunk további 0,121 g (3,21 mmol) nátrium-[tetrahidrido-borát](1-) reagenst, a reakciókeveréket 2 órán át 0 °C-on kevertettük, ezt követően egy éjszakán keresztül 0 °C-on állni hagytuk, majd vákuumban betöményítettük. A maradékot megosztottuk metilén-diklorid és víz között, a szerves fázist elkülönítettük és vákuumban 50 °C-on betöményítettük. 8,2 g kívánt terméket nyertünk.

F. lépés



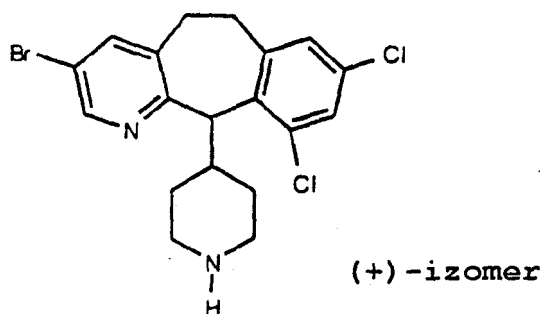
8,2 g (20,3 mmol) E. lépés szerinti termék és 160 ml metilén-diklorid keverékét 0 °C-ra hűtöttük, majd 30 perc alatt lassan, cseppenként hozzáadtunk 14,8 ml (203 mmol) szulfinil-kloridot. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre melegítettük, 4,5 órán át kevertettük, majd vákuumban betöményítettük. A maradékhoz metilén-dikloridot adtunk, a keveréket vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékhoz vízmentes tetrahydrofuránt és 8,7 g (101 mmol) piperazint adtunk, a reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd vákuumban betöményítettük. A maradékhoz metilén-dikloridot adtunk, a keveréket 0,25 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal, vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékként kapott 9,46 g nyers terméket szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként ammóniát tartalmazó 5:95 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószerkeveréket alkalmaztunk. Racemát formájában 3,59 g címvegyületet nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,43 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,86-4,65 (m, 1H), 3,57-3,40 (m, 1H), 2,98-2,55 (m, 6H), 2,45-2,20 (m, 5H).

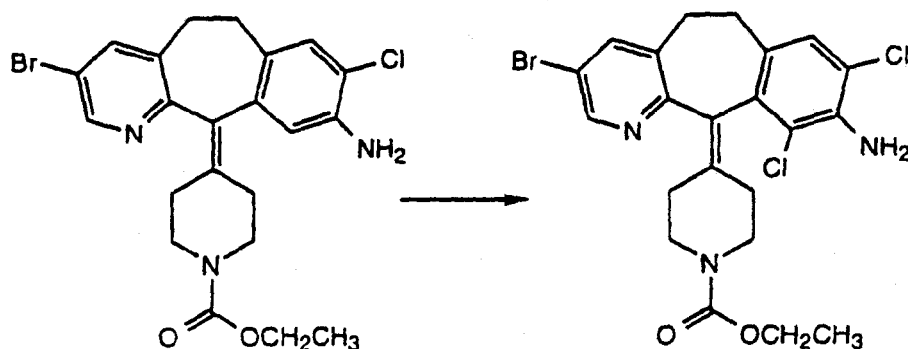
G. lépés - az enantiomerek elválasztása

5,7 g F. lépés szerinti racém címvegyületet a 6. intermedi-
er-előállítási példa D. lépésben ismertetteknek megfelelően
kromatografáltunk, amelynek során eluensként 0,2 térfogat% di-
etil-amint tartalmazó 30:70 térfogatarányú izopropil-alkohol/he-
xán oldószerkeletet alkalmaztunk. 2,88 g R-(+)-izomert és 2,77 g
S-(-)-izomert nyertünk.

A (+)-izomer fizikai állandói: tömegspektrum: $MH^+ = 472,0$;
 $[\alpha]_D^{25} = +12,1^\circ$ (10,9 mg/2 ml metanol).

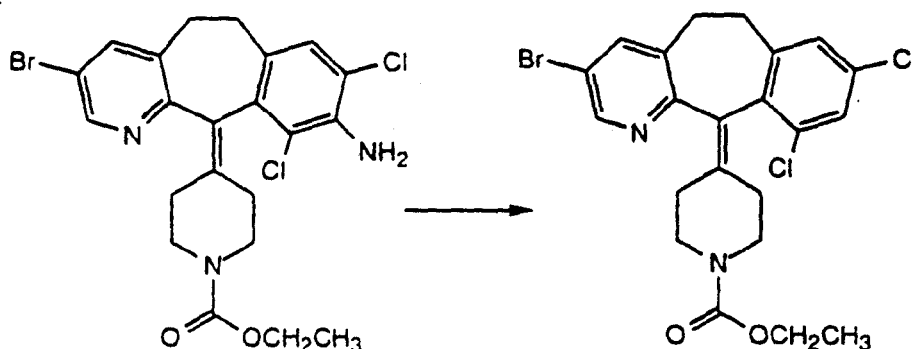
A (-)-izomer fizikai állandói: tömegspektrum: $MH^+ = 472,0$;
 $[\alpha]_D^{25} = -13,2^\circ$ (11,51 mg/2 ml metanol).

7. intermediar-előállítási példa

A. lépés

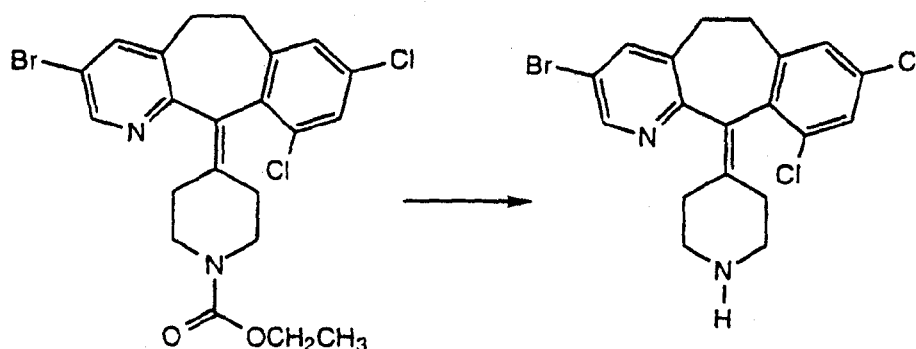
9,90 g (18,9 mmol) 4. intermediér-előállítási példa B. lépés szerinti terméket feloldottunk 150 ml metilén-diklorid és 200 ml acetonitril elegyében, az oldatot 60 °C-ra melegítettük, ezt követően hozzáadtunk 2,77 g (20,8 mmol) *N*-klór-szukcinimidet, majd a reakciókeveréket 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, miközben a reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával (VRK) követtük nyomon, amelynek során eluensként 30:70 térfogatarányú etil-acetát/víz oldószerkeveréket alkalmaztunk. Ezt követően a reakciókeverékhez hozzáadtunk további 2,35 g (10,4 mmol) *N*-klór-szukcinimidet és újabb 45 percen át folytattuk a visszafolyató hűtő alatti forralást. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtöttük, majd 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldat és metilén-diklorid keverékével extraháltuk. A metilén-dikloridos fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és 1200 ml normál fázisú szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 30:70 térfogatarányú etil-acetát/víz oldószerkeveréket alkalmaztunk. 6,24 g kívánt terméket nyertünk. Olvadáspont: 193-195,4 °C.

B. lépés



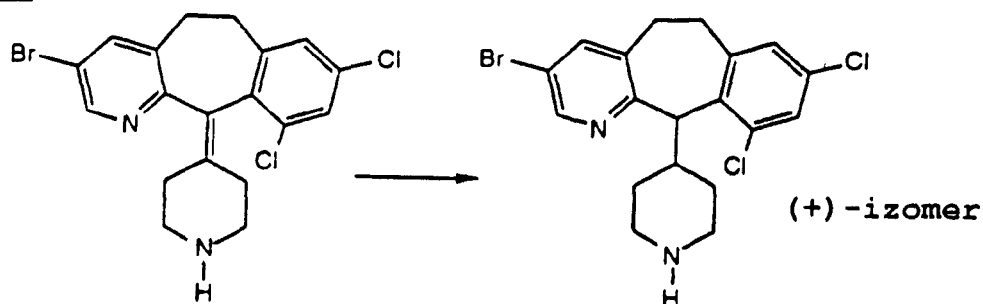
160 ml tömény sósavat -10°C -ra hűtöttünk, hozzáadtunk 2,07 g (30,1 mmol) nátrium-nitritet, a keveréket 10 percen át kevertettük, majd hozzáadtunk 5,18 g (10,1 mmol) A. lépés szerinti terméket. A reakciókeveréket 2 óra alatt -10°C -ról 0°C -ra melegítettük, ezt követően visszahűtöttük -10°C -ra, hozzáadtunk 100 ml foszfinsavat, egy éjszakán keresztül állni hagytuk, majd tört jégre öntöttük. A keveréket 50 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk, majd metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és szárazra pároltuk. A maradékot 600 ml normál fázisú szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 20:80 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. 3,98 g kívánt terméket nyertünk. Tömegspektrum: $\text{MH}^+ = 497,2$.

C. lépés



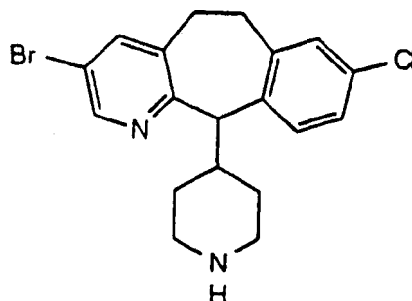
3,9 g B. lépés szerinti terméket feloldottunk 100 ml tömény sósavban, az oldatot egy éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd lehűtöttük, 50 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk és metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, az oldószert lepároltuk, a maradékot pedig nagyvákuumban szárítottuk. 3,09 g kívánt terméket nyertünk. Tömegspektrum: $MH^+ = 424,9$.

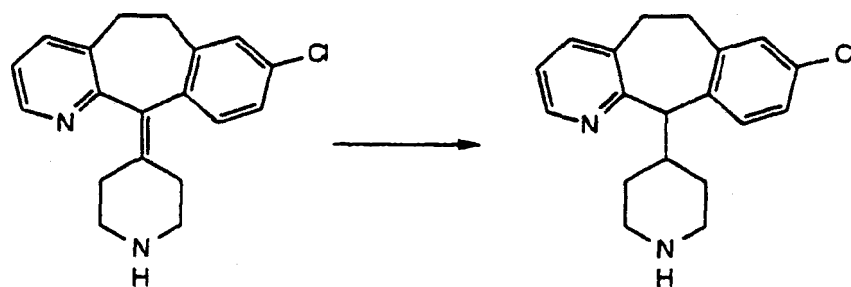
D. lépés



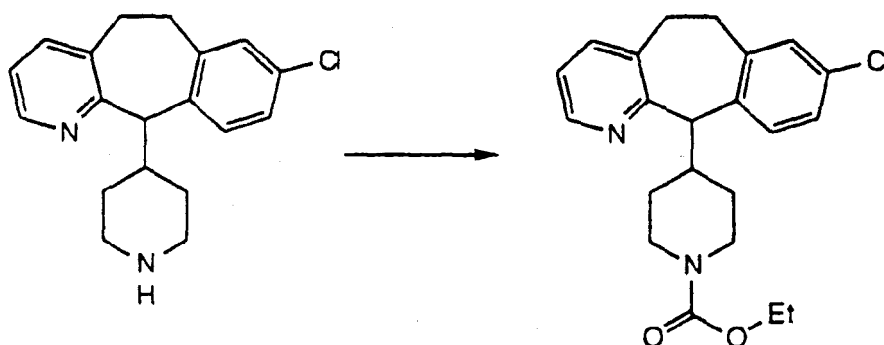
A 6. intermedier-előállítási példában ismertetetthez hasonló eljárással 1,73 g kívánt terméket nyertünk. Olvadáspont: 169,6-170,1 °C. $[\alpha]_D^{25} = +48,2^\circ$ ($c = 1$; metanol).

8. intermedier-előállítási példa



A. lépés

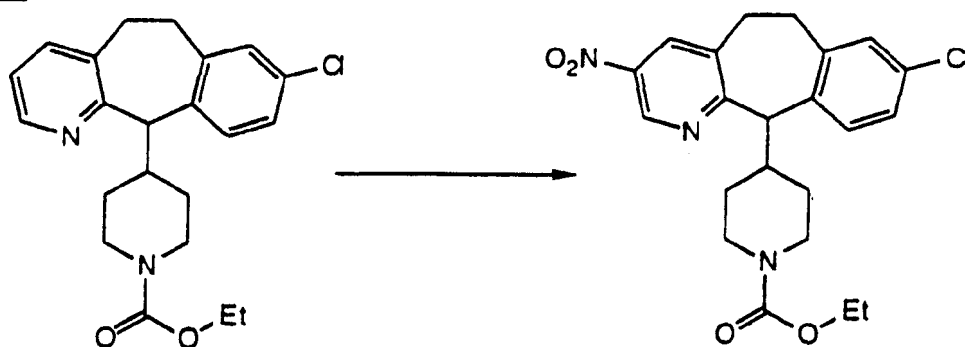
82,0 g (0,26 mol) WO 95/10516. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés 1. intermediér-előállítási példa G. lépés szerinti termék és 1 liter toluol keverékéhez hozzáadtunk 20,06 g (0,53 mol) lítium-alumínium-hidridet, a reakciókeveréket egy éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd szobahőmérsékletre hűtöttük és hozzáadtunk hozzávetőleg 1 liter di-etil-étert. Kezdődő csapadékképződésig cseppenként telített, vi-
zes nátrium-szulfát-oldatot adtunk a keverékhez, majd szűrtük. A szűrletet 30 percen át vízmentes magnézium-szulfáttal kevertetve szárítottuk, majd vákuumban betöményítettük. 83 %-os kitermelés-
sel nyertük a kívánt terméket. Tömegspektrum: $MH^+ = 313$.

B. lépés

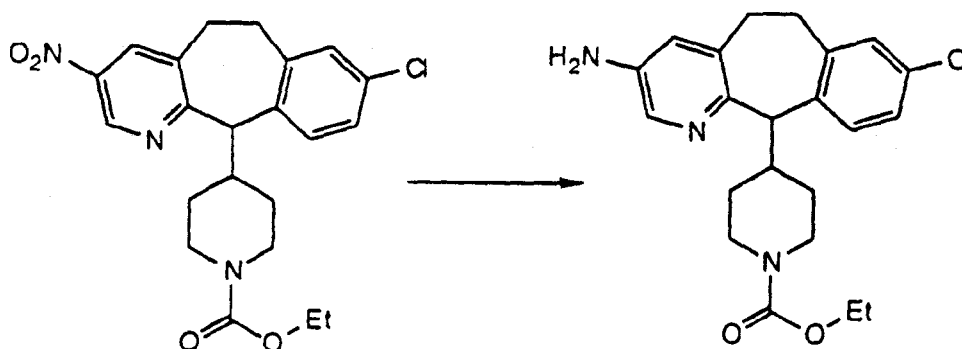
24,32 g (74,9 mmol) A. lépés szerinti termék, 500 ml toluol, 83 ml trietil-amin és 65,9 ml etil-(klór-formiát) keverékét egy éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt köve-
tően 25 °C-ra hűtöttük, 200 ml vízre öntöttük és a vizes keve-

réket etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 1:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. 15 g kívánt terméket nyertünk. Tömegspektrum: $MH^+ = 385$.

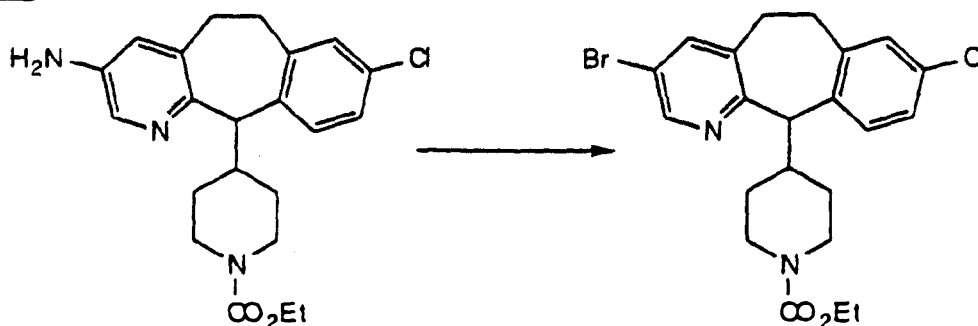
C. lépés



3,2 g (10,51 mmol) (tetrabutil-ammónium)-nitrátot feloldotunk 25 ml metilén-dikloridban, az oldathoz hozzáadtunk 2,2 g (10,51 mmol; 1,5 ml) trifluor-ecetsavanhidridet, a keveréket 0 °C-ra hűtöttük, majd csövön keresztül hozzáadtuk 3,68 g (9,56 mmol) B. lépés szerinti termék 50 ml metilén-dikloriddal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához. A reakciókeveréket 3 órán át 0 °C-on kevertettük, ezt követően egy éjszakán keresztül folytatva a keverést hagytuk 25 °C-ra melegedni, majd telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 30:70 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. 1,2 g kívánt terméket nyertünk. Tömegspektrum: $MH^+ = 430$.

D. lépés

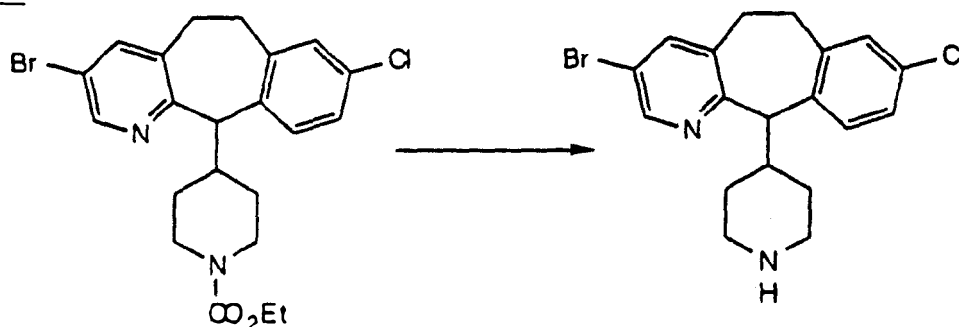
2,0 g (4,7 mmol) C. lépés szerinti termék és 150 ml 85 térfogat%-os vizes etanol keverékéhez hozzáadtunk 2,4 g (42 mmol) vasport és 0,24 g (2,1 mmol) kalcium-kloridot, a reakciókeveréket 16 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd Celite[®] rétegen forrón szűrtük és a szűrőréteget forró etanollal mostuk. A szűrletet vákuumban betöményítve 100 %-os kitermeléssel nyertük a kívánt vegyületet. Tömegspektrum: $\text{MH}^+ = 400$.

E. lépés

2,0 g (5,2 mmol) D. lépés szerinti termék és 20 ml 48 tömeg%-os vizes hidrogén-bromid-oldat keverékét $-5\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtöttük, hozzáadtunk 1,4 ml brómot, a keveréket 15 percen át $-5\text{ }^\circ\text{C}$ -on kevertettük, majd lassan hozzáadtuk 1,07 g (15,5 mmol) nátrium-nitrit 10 ml vízzel készített oldatát. A reakciókeveréket 45 percen keresztül kevertettük, majd 50 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával a pH-t körülbelül 10-re beállítva

a reakciót leállítottuk. A keveréket etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük, amelynek eredményeként a kívánt vegyületet nyertük. Tömegspektrum: $MH^+ = 465$.

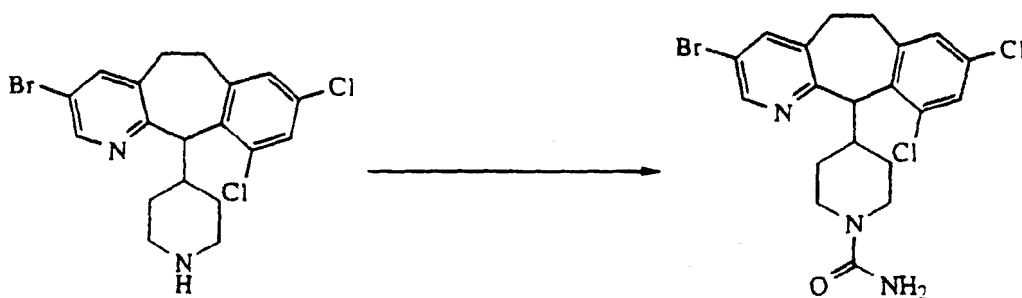
F. lépés



4,0 g E. lépés szerinti terméket a WO 95/10516. számon köz-
zétett nemzetközi szabadalmi bejelentés 358. példa A. lépésben
ismertetett eljárásnak megfelelően hidrolizáltunk. 1,39 g kívánt
vegyületet nyertünk. Tömegspektrum: $MH^+ = 392$.

1. példa

(+)-4-(3-Bróm-8,10-diklór-6,11-dihidro-5H-
-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin-11-il)-1-karbamoil-piperidin

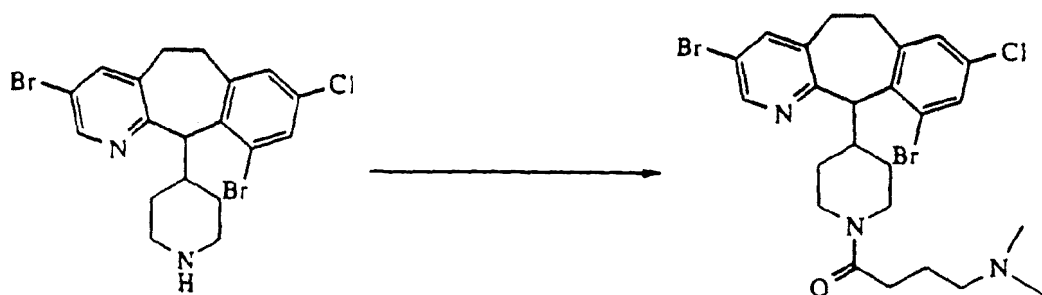


0,3 g (0,7 mmol) 7. intermedier-előállítási példa D. lépés
szerinti címvegyületet és 1,6 g (2 ml; 14,1 mmol) (trimetil-szi-
lil)-izocianátot feloldottunk 6 ml metilén-dikloridban, majd a

reakciókeveréket nitrogénatmoszférában 72 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően hozzáadtunk 20 ml telített, vízes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot, majd a keveréket metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. Fehér, szilárd anyag formájában és 0,3 g mennyiségben (97 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. Olvadáspont: 101,9-102,8 °C. $MH^+ = 470$.

2. példa

(+)-4-(3,10-Dibróm-8-klór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta-[1,2-b]piridin-11-il)-1-[4-(dimetil-amino)-butiril]-piperidin

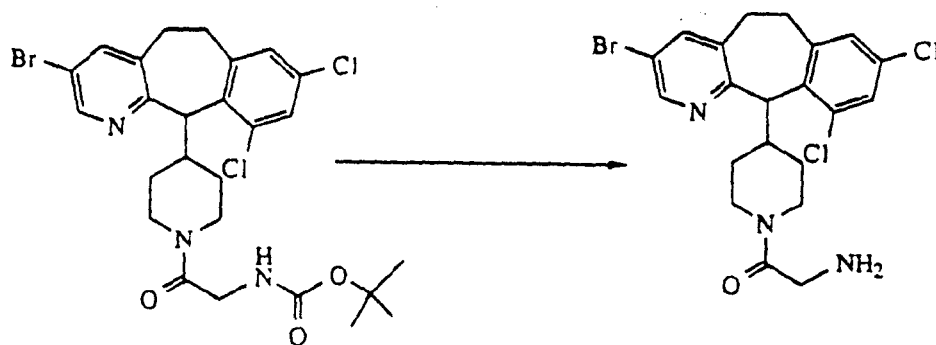


Az 5. intermedier-előállítás példája B. lépésben nyert (+)-izomert feloldottuk 7 ml *N,N*-dimetil-formamidban, az oldatot körülbelül 4 °C-ra hűtöttük, majd egymás után hozzáadtunk 0,13 g (0,83 mmol) 4-(dimetil-amino)-vajsav-hidrokloridot, 0,16 g (0,83 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot (DEC), 0,11 g (0,83 mmol) 1-hidroxi-benzotriazolt és 0,08 g (91 mM, 0,83 mmol) 4-metil-morfolint. A reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd vákuumban betöményítettük. A maradékot megosztottuk metilén-diklorid

és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között. A vizes fázist további metilén-dikloriddal extraháltuk, a metilén-dikloridos oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen oszlopkromatografáltuk, amelynek során eluensként 10:90 térfogatarányú (ammóniával telített metanol)/metilén-diklorid oldószerkeletet alkalmaztunk. Fehér, szilárd anyag formájában 0,3 g mennyiségben (81 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. Olvadáspont: 78-80 °C. $MH^+ = 584$.

3. példa

(+)-4-(3-Bróm-8,10-diklór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin-11-il)-1-glicil-piperidin



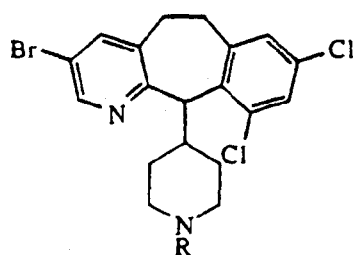
0,6 g (1,02 mmol) 26. példa szerinti címvegyületet feloldotunk 6 ml metilén-dikloridban, majd az oldathoz hozzáadtunk 6 ml trifluor-ecetsavat. A reakciókeveréket 4 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően jégre öntöttük, majd 50 vegyes%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal a pH-t 10-re állítottuk be. A keveréket metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal

mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd az oldószert rotációs vákuumbepárlóval eltávolítottuk. Fehér, szilárd anyag formájában 0,447 g címvegyületet nyertünk. Olvadáspont: 81-122 °C. $MH^+ = 484$.

A 2. példa szerinti eljárással, azonban a 4-(dimetil-amino)-vajsav-hidroklorid helyett az alábbi 1. táblázat 2. oszlopában feltüntetett karbonsavakat, valamint a (+)-4-(3,10-dibróm-8-klór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin-11-il)-piperidin helyett (+)-4-(3-bróm-8,10-diklór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin-11-il)-piperidint (7. intermediér-előállítási példa D. lépés szerinti címvegyületet) alkalmazva állíthatjuk elő az 1. táblázat 3. oszlopában felsorolt végtermékeket.

Az 1. táblázatban az R csoport az alábbi (1.0)" általános képletű vegyületre vonatkozik.

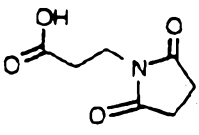
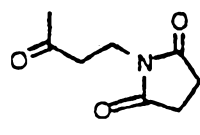
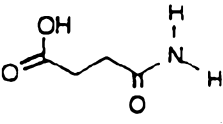
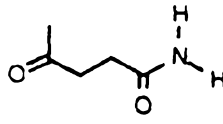
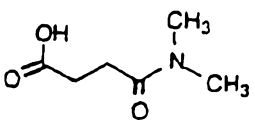
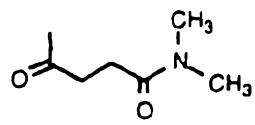
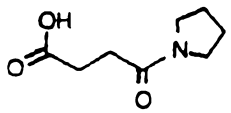
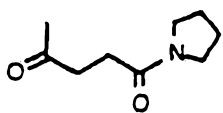
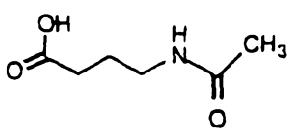
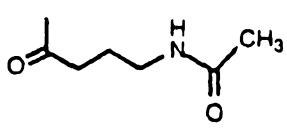
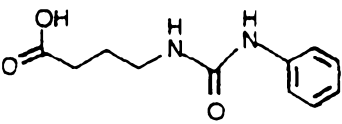
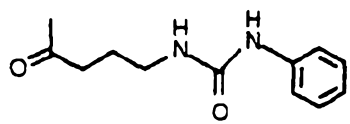
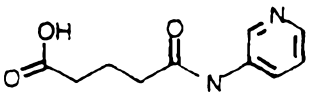
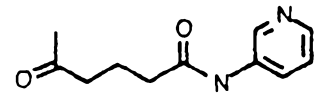
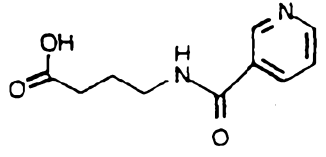
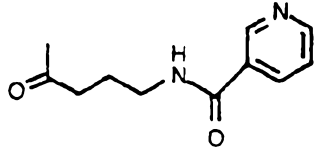
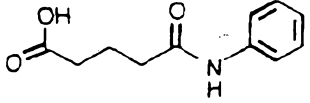
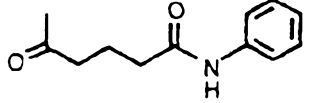
1. táblázat



(1.0)''

Példa	Karbonsav	-R	Fizikai áll.
4.			szilárd op.: 80-81 °C MS MH ⁺ = 512
5.			szilárd op.: 84-85 °C MS MH ⁺ = 526
6.			szilárd op.: 78-79 °C MS MH ⁺ = 540
7.			üveg MS MH ⁺ = 554
8.			szilárd op.: 72-75 °C MS MH ⁺ = 554
9.			szilárd op.: 102-104 °C MS MH ⁺ = 566
10.			szilárd op.: 75-76 °C MS MH ⁺ = 552

1. táblázat (folytatás)

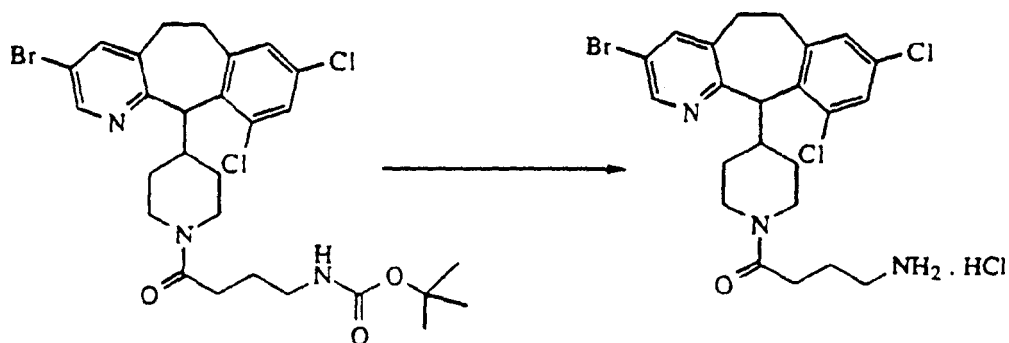
Példa	Karbonsav	-R	Fizikai áll.
11.			szilárd op.: 124-125 °C MS MH ⁺ = 580
12.			szilárd op.: 134-135 °C MS MH ⁺ = 526
13.			szilárd op.: 78-79 °C MS MH ⁺ = 554
14.			szilárd op.: 85-86 °C MS MH ⁺ = 580
15.			szilárd op.: 92-94 °C MS MH ⁺ = 554
16.			szilárd op.: 115-117 °C MS MH ⁺ = 554
17.			szilárd op.: 109-110 °C MS MH ⁺ = 617
18.			szilárd op.: 111-112 °C MS MH ⁺ = 617
19.			szilárd op.: 77-78 °C MS MH ⁺ = 616

1. táblázat (folytatás)

Példa	Karbonsav	-R	Fizikai áll.
20.			szilárd MS MH ⁺ = 650
21.			szilárd MS MH ⁺ = 630
22.			szilárd op.: 66-67 °C MS MH ⁺ = 630
23.			szilárd MS MH ⁺ = 620
24.			szilárd op.: 130-131 °C MS MH ⁺ = 617
25.			szilárd op.: 93-99 °C MS MH ⁺ = 612 [α] _D ²⁴ = 48,2° (c=0,23; CH ₂ Cl ₂)
26.			szilárd op.: 103-117 °C MS MH ⁺ = 584
40.			szilárd op.: 72-73 °C MS MH ⁺ = 541
41.			szilárd MS MH ⁺ = 555

27. példa

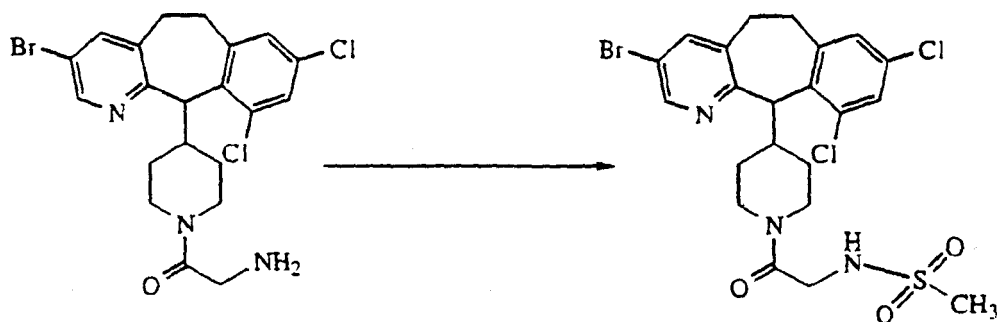
(+)-1-(4-Amino-butiril)-4-(3-bróm-8,10-diklór-6,11-dihidro-5H-
-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin-11-il)-piperidin



A címvegyületet a 25. példa szerinti címvegyületből, lényegében a 3. példában ismertetett eljárással állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy trifluor-ecetsav helyett ebben az esetben dioxános hidrogén-klorid-oldatot alkalmaztunk. Fehér, szilárd anyagként nyertük a címvegyületet. Olvadáspont: 112-118 °C. MH = 512. $[\alpha]_D^{24} = 64,0^\circ$ (c = 0,14; etanol).

28. példa

(+)-4-(3-Bróm-8,10-diklór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta-
[1,2-b]piridin-11-il)-1-[(mezil-amino)-acetil]-piperidin

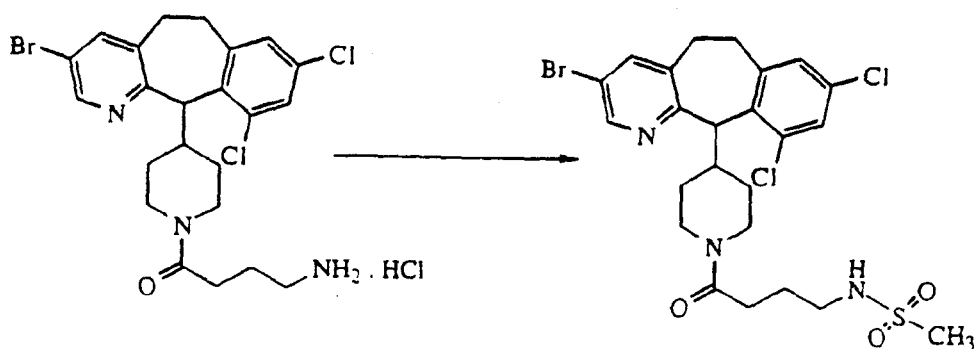


0,15 g (0,31 mmol) 3. példa szerinti címvegyületet feloldot-

tunk 1,5 ml metilén-dikloridban, az oldathoz hozzáadtunk előbb 102 μ l 4-metil-morfolint, ezt követően pedig 36 μ l (0,47 mmol; 1,5 ekvivalens) mezil-kloridot, majd a reakciókeveréket egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettük. A metilén-dikloridos fázist kétszer telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, végül a metilén-dikloridot rotációs vákuumbepárlóval eltávolítottuk. A maradékot szilikagéloszlopon tisztítottuk, amelynek során eluensként 30:70 térfogatarányú etil-acetát/metilén-diklorid oldószerkeletet alkalmaztunk. Fehér, szilárd anyag formájában 0,109 g címvegyületet nyertünk. Olvadáspont: 120-140 °C. $MH^+ = 562$.

29. példa

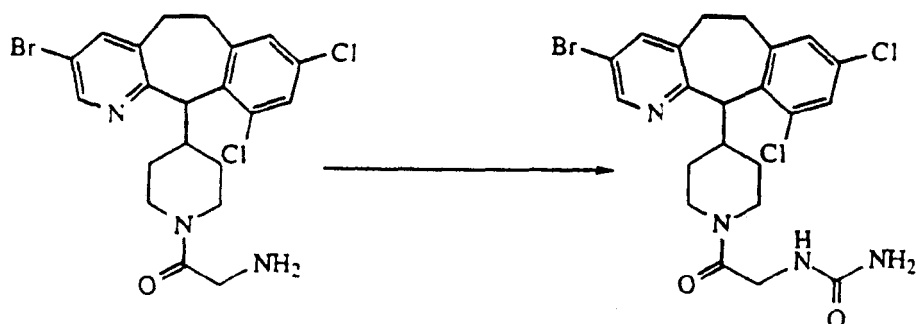
(+)-4-(3-Bróm-8,10-diklór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin-11-il)-1-[4-(mezil-amino)-butiril]-piperidin



A címvegyületet a 27. példa szerinti címvegyületből, lényegében a 28. példában ismerttetett eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Fehér, szilárd anyag formájában nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 110-113 °C. $MH = 590$.

30. példa

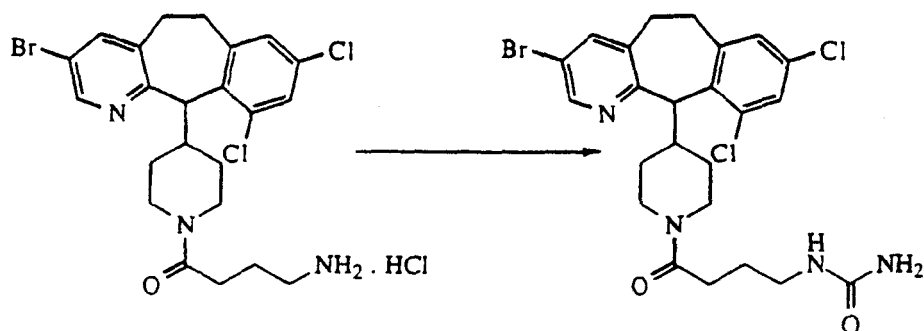
(+)-4-(3-Bróm-8,10-diklór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta-
[1,2-b]piridin-11-il)-1-(ureido-acetil)-piperidin



A címvegyületet a 3. példa szerinti címvegyületből, lényegében az 1. példában ismertetett eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Fehér, szilárd anyag formájában nyertük a kívánt terméket. $MH^+ = 527$.

31. példa

(+)-4-(3-Bróm-8,10-diklór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta-
[1,2-b]piridin-11-il)-1-(4-ureido-butiril)-piperidin

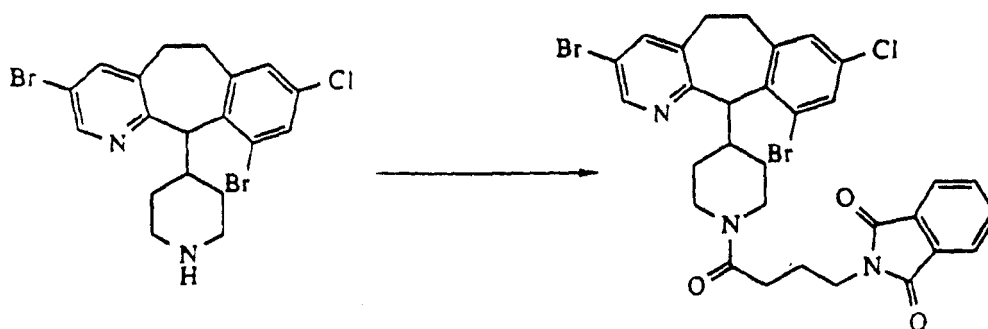


0,05 g (0,091 mmol) 27. példa szerinti címvegyületet feloldottunk 1 ml vízben, az oldathoz hozzáadtunk 0,055 g (0,9 mmol) karbamidot, ezt követően a reakciókeveréket egy éjszakán keresztül körülbelül 78 °C-on melegítettük, majd megosztottuk 1 M vi-

zes nátrium-hidroxid-oldat és metilén-diklorid között. A metilén-dikloridos fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot szilikagéllemezeken kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 5:95 térfogatarányú (ammóniával telített metanol)/metilén-diklorid oldószerelegyet alkalmaztunk. Világossárga por formájában nyertük a címvegyületet. $MH^+ = 555$. Olvadáspont: 182-190 °C.

32. példa

(+)-4-(3,10-Dibróm-8-klór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta-[1,2-b]piridin-11-il)-1-(4-ftálimido-butiril)-piperidin

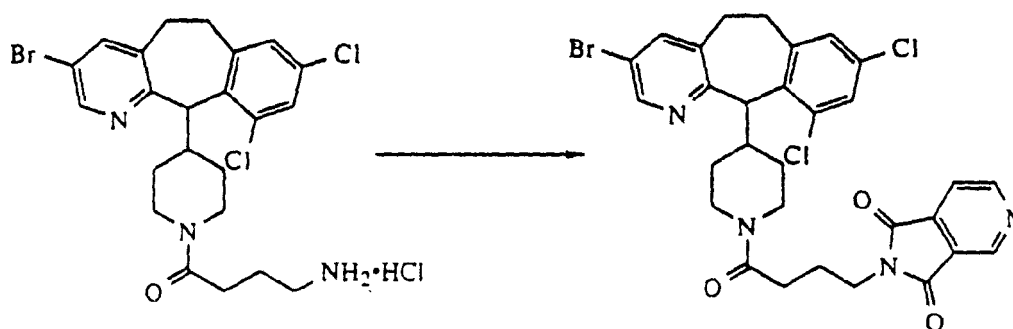


100 mg (0,21 mmol) 5. intermediér-előállítás példája B. lépés szerinti (+)-enantiomert feloldottunk 2 ml *N,N*-dimetil-formamid-ban, majd az oldathoz hozzáadtunk 43 mg (0,32 mmol) 1-hidroxibenzotriazol-hidrátot, 0,02 ml (0,32 mmol) 4-ftálimido-vajsavat, 0,04 ml (0,32 mmol) 1-metil-morfolint és 61 mg (0,32 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot. A reakciókeveréket 65 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd 10 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatra öntöttük. A vizes keveréket metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldat

dattal és vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 2,5:97,5 térfogatarányú (ammóniával telített metanol)/metilén-diklorid oldószerkeletet alkalmaztunk. Fehér, szilárd anyag formájában 107 mg címvegyületet nyertünk. Olvadáspont: 100,5-101,8 °C. $MH^+ = 686$.

33. példa

4-(3-Bróm-8,10-diklór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta-
[1,2-b]piridin-11-il)-1-{4-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-pirroló-
[3,4c]piridin-2-il)-butiril)-piperidin

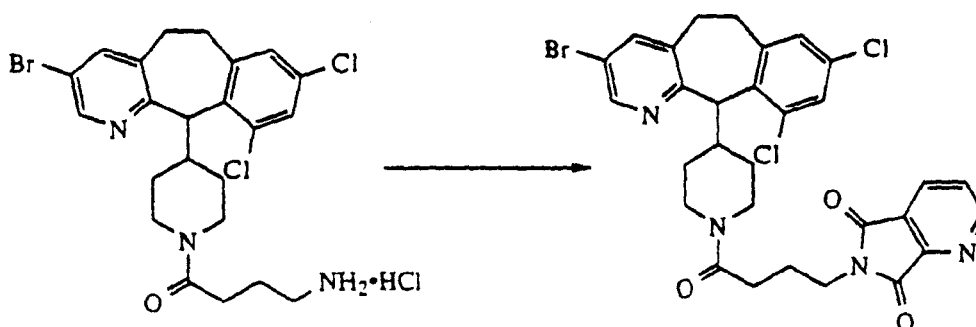


93,3 mg (0,171 mmol) 27. példa szerinti címvegyületet feloldottunk 0,75 ml *N,N*-dimetil-formamidban, majd az oldathoz hozzáadtunk 50 μ l (0,36 mmol) trietil-amint és 30,4 mg (0,204 mmol) 3,4-piridindikarbonsavanhidridet. A reakciókeveréket 4,5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően 30 percen át 40-50 °C-on melegítettük, majd szárazra pároltuk. A maradékot 1 ml ecetsavanhidridben szuszpendáltuk, a szuszpenziót 24 órán keresztül 85-95 °C-on melegítettük, majd a keveréket szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk 2 ml *N,N*-dimetil-formamid és 0,5 ml víz elegyében, az oldatot fél órán át gőzfürdön melegí-

tettük, majd keverés közben hozzáadtuk 170,3 mg nátrium-hidrogén-karbonát 10 ml vízzel készített oldatához. Az így nyert szuszpenziót szűrtük, a kiszűrt anyagot vízzel mostuk, majd 16 órán át vákuumban 50 °C-on szárítottuk. Fehér, szilárd anyag formájában 81,9 mg címvegyületet nyertünk. Olvadáspont: 105,9-112,2 °C. $MH^+ = 643$.

34. példa

4-(3-Bróm-8,10-diklór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta-
[1,2-b]piridin-11-il)-1-(4-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-pirroló-
[3,4b]piridin-2-il)-butiril)-piperidin

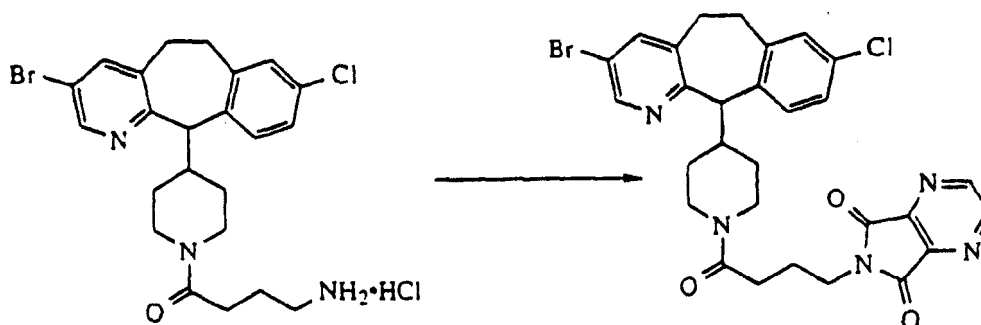


104 mg (0,191 mmol) 27. példa szerinti címvegyületet feloldottunk 0,75 ml *N,N*-dimetil-formamidban, majd az oldathoz hozzáadtunk 50 µl (0,36 mmol) trietil-amint és 301,6 mg (0,212 mmol) 2,3-piridindikarbonsavanhidridet. A reakciókeveréket 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd szárazra pároltuk. A maradékot 1 ml ecetsavanhidridben szuszpendáltuk, a szuszpenziót 2 órán át 70-80 °C-on melegítettük, majd a keveréket szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk 1,5 ml forró *N,N*-dimetil-formamidban, majd az oldatot hozzáadtuk 146 mg nátrium-hidrogén-karbonát 10 ml vízzel készített oldatához. A képződött

csapadékot kiszűrtük, vízzel mostuk, majd 16 órán át vákuumban 50 °C-on szárítottuk. Fehér, szilárd anyag formájában 74,0 mg címvegyületet nyertünk. Olvadáspont: 126,0-135,2 °C (fűtési sebesség: 2-3 °C/perc). $MH^+ = 643$.

35. példa

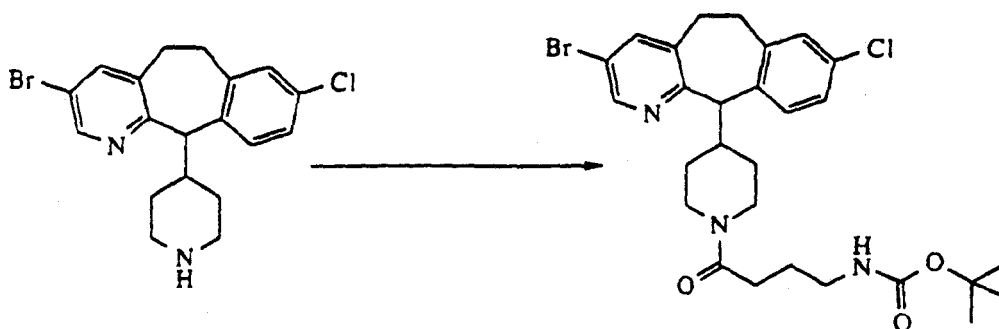
4-(3-Bróm-8-klór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-
piridin-11-il)-1-(4-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-pirrolo[3,4b]-
pirazin-2-il)-butiril)-piperidin



100 mg (0,19 mmol) 37. példa szerinti címvegyület, 44,0 mg (0,241 mmol) 2,3-pirazindikarbonsavanhidrid, 55 µl trietil-amin és 0,75 ml *N,N*-dimetil-formamid alkalmazásával megismételtük a 33. példa szerinti eljárást. Fehér, szilárd anyag formájában nyertük a címvegyületet. Olvadáspont: 124,0-125,5 °C. $MH^+ = 610$.

36. példa

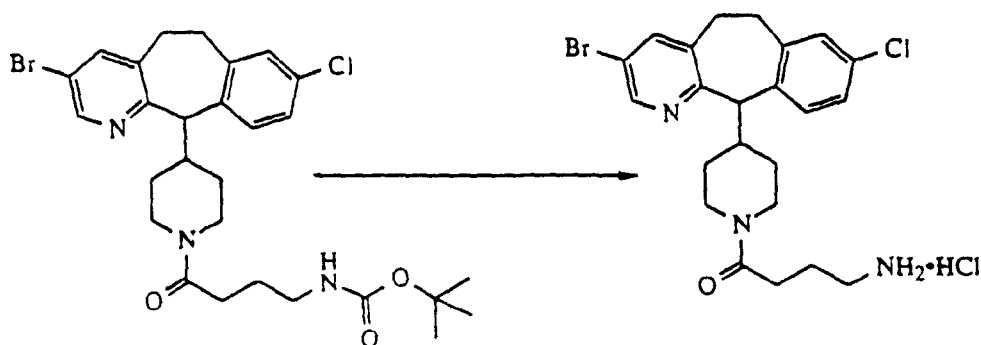
(±)-4-(3-Bróm-8-klór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta-
[1,2-b]piridin-11-il)-1-(4-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-
-butiril)-piperidin



A címvegyületet a 8. intermediér-előállítási példa címvegyületéből, a 27. példa kiindulási anyagának előállítási eljárása szerint állítottuk elő. Olvadáspont: 90,3-93,4 °C. $MH^+ = 578$.

37. példa

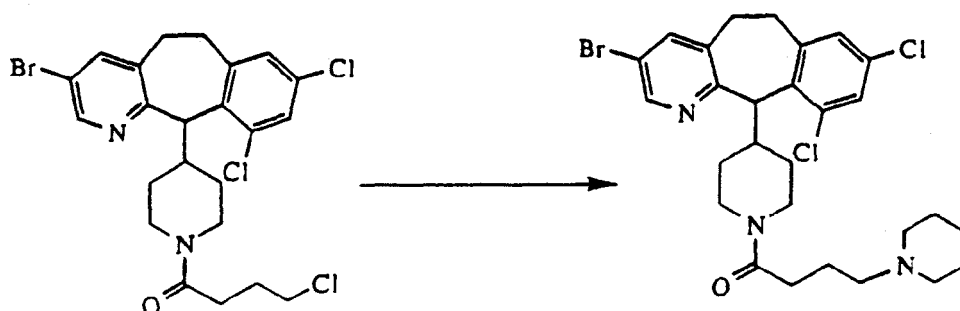
(±)-1-(4-Amino-butiril)-4-(3-bróm-8-klór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin-11-il)-piperidin



A címvegyületet a 36. példa címvegyületéből, a 27. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Halványsárga, szilárd anyag formájában nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 50,8-55,5 °C. $MH^+ = 478$.

38. példa

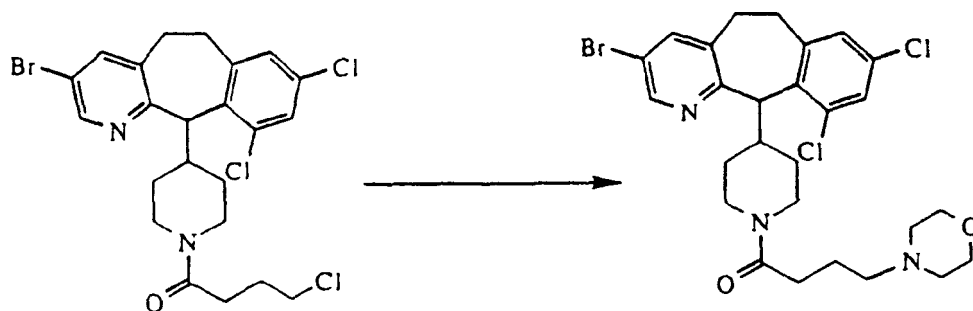
(+)-4-(3-Bróm-8,10-diklór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin-11-il)-1-(4-piperidino-butiril)-piperidin



0,1 g (0,17 mmol) 3. intermediér-előállítási példa szerinti címvegyületet és 0,1 ml (1,04 mmol) piperidint feloldottunk 5 ml metilén-dikloridban, majd az oldatot 48 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Az illékony oldószert eltávolítottuk, a maradékként kapott nyers terméket pedig preparatív szilikagéllel mezen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 20:80 térfogatarányú (ammóniával telített metanol)/metilén-diklorid oldószerelegyet alkalmaztunk. 0,02 g címvegyületet nyertünk. FAB-MS: $MH^+ = 580$.

39. példa

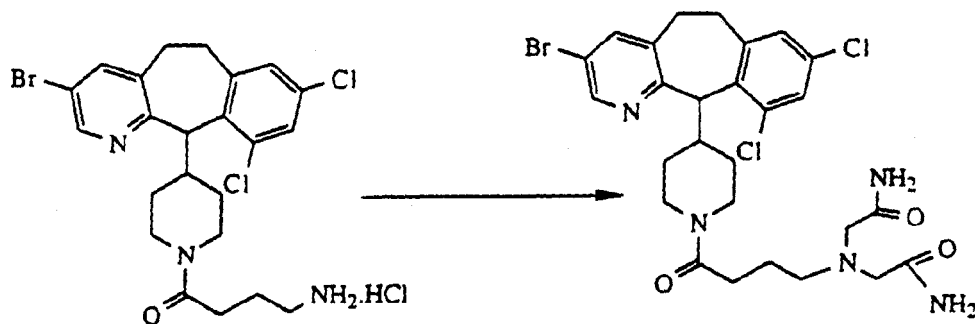
(+)-4-(3-Bróm-8,10-diklór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin-11-il)-1-(4-morfolino-butiril)-piperidin



A címvegyületet a 38. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy piperidin helyett ebben az esetben morfolint alkalmaztunk. Szilárd anyag formájában

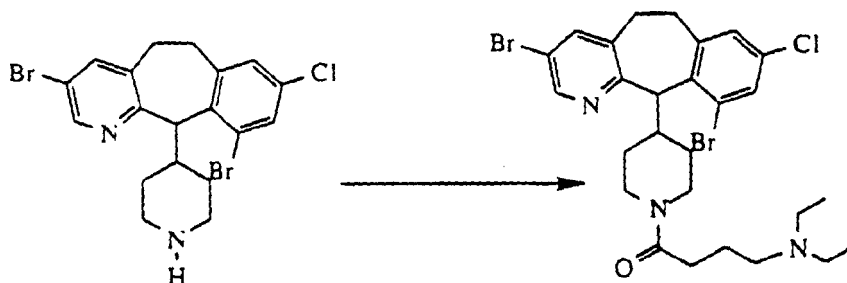
nyertük a kívánt terméket. FAB-MS: $MH^+ = 582$.

42. példa



0,1 g (0,18 mmol) 27. példa szerinti címvegyületet, 0,04 g (0,3 mmol) bróm-acetamidot és kálium-karbonátot feloldottunk 2 ml *N,N*-dimetil-formamidban, a reakciókeveréket 18 órán át állni hagytuk, majd vákuumban betöményítettük. A maradékot feloldottuk etil-acetátban, az oldatot vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. Fehér, szilárd anyag formájában nyertük a címvegyületet. Olvadáspont: 110-123 °C. $MH = 626$. $[\alpha]_D^{24} = +30,6^\circ$ ($c = 0,17$; metilén-diklorid).

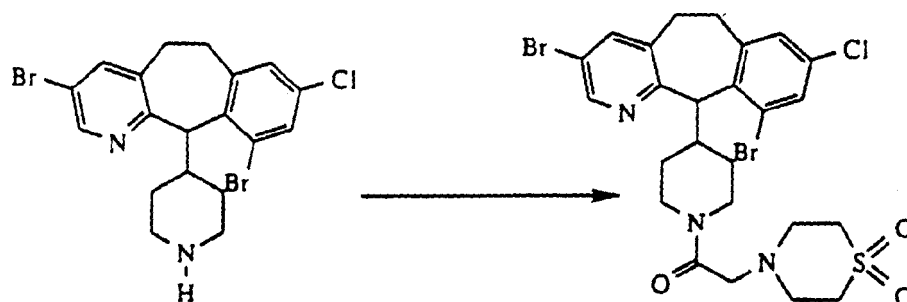
43. példa



A címvegyületet a 2. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy 4-(dimetil-amino)-vaj-

sav helyett ebben az esetben 4-(diethyl-amino)-vajsavat alkalmaztunk. Olvadáspont: 69,6-70,1 °C.

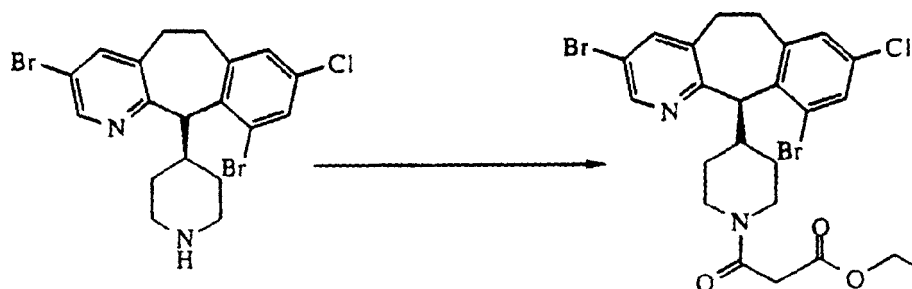
44. példa



A címvegyületet a 2. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a 4-(dimetil-amino)-vajsav helyett ebben az esetben *S,S*-dioxo-tiomorfolint alkalmaztunk.

45. példa

(+)-4-(3,10-Dibrom-8-klór-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6]ciklohepta-[1,2-*b*]piridin-11-il)-1-[(etoxi-karbonil)-acetil]-piperidin

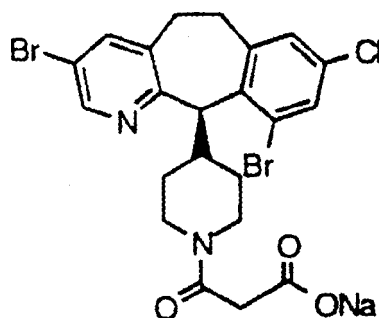


0,4 g (0,85 mmol) 5. intermediér-előállítás példája B. lépés szerinti (+)-izomert feloldottunk 10 ml *N,N*-dimetil-formamidban, az oldatot körülbelül 4 °C-ra hűtöttük, majd egymás után hozzá-

adtunk 0,19 g (1,1 mmol) monoetil-malonát-kálium-sót, 0,2 g (1,1 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot, 0,15 g (1,1 mmol) 1-hidroxi-benzotriazolt és 0,11 g (0,12 µl, 1,1 mmol) 4-metil-morfolint. A reakciókeveréket egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd vákuumban betöményítettük. A maradékot megosztottuk metilén-diklorid és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között, majd a vizes fázist további metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen oszlopkromatografáltuk, amelynek során eluensként 1:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeveréket alkalmaztunk. Fehér, szilárd anyag formájában és 0,41 g mennyiségben (82 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. Olvadáspont: 86-87 °C. $MH^+ = 585$.

46. példa

(+)-Nátrium-{[4-(3,10-dibrom-8-klór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin-11(R)-il)-piperidino]-
-karbonil}-acetát

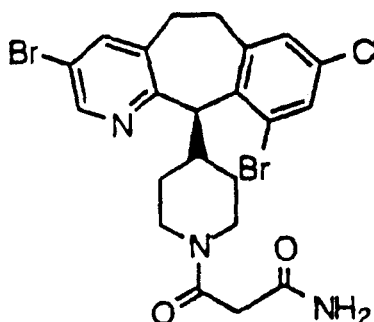


0,34 g (0,58 mmol) 45. példa szerinti terméket feloldottunk 10 ml abszolút etanolban. Az oldathoz hozzáadtunk előbb 0,7 ml

vizet, majd 0,03 g (0,7 mmol) nátrium-hidroxidot. Ezt követően a reakciókeveréket 16 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd az oldószereket rotációs vákuumbepárlóval eltávolítottuk. Fehér, szilárd anyag formájában 0,34 g mennyiségben (100 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. Olvadáspont: 230 °C (bomlik). $MH^+ = 556$.

47. példa

(+)-4-(3,10-Dibróm-8-klór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta-[1,2-b]piridin-11(R)-il)-1-(karbamoil-acetil)-piperidin

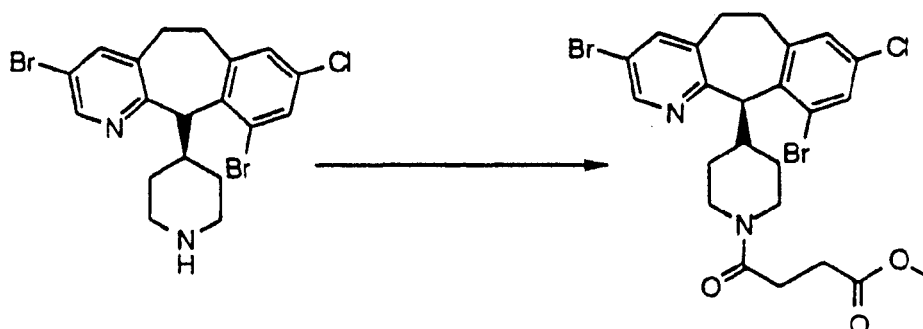


0,4 g (0,72 mmol) 46. példa szerinti terméket feloldottunk 10 ml *N,N*-dimetil-formamidban, az oldatot körülbelül 4 °C-ra hűtöttük, majd egymás után hozzáadtunk 0,05 g (0,94 mmol) ammónium-kloridot, 0,17 g (0,94 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etyl-karbodiimid-hidrokloridot, 0,13 g (0,94 mmol) 1-hidroxibenzotriazolt és 0,09 g (0,1 µl, 0,094 mmol) 4-metil-morfolint. A reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd vákuumban betöményítettük. A maradékot megosztottuk metilén-diklorid és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között. A vizes fázist további metilén-dikloriddal extraháltuk, ezt követően a metilén-dikloridos oldatokat egyesí-

tettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagéloszlopon kromatografáltuk, amelynek során eluensként 1:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Fehér, szilárd anyag formájában és 0,22 g mennyiségben (55 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. Olvadáspont: 143-144 °C. $MH^+ = 556$.

48. példa

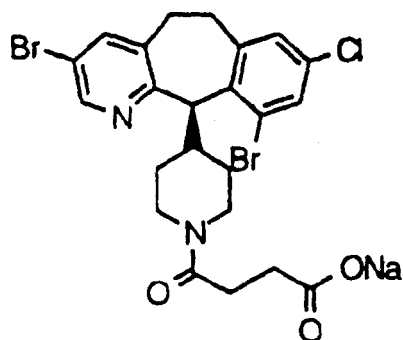
(+)-4-(3,10-Dibróm-8-klór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin-11(R)-il)-1-[3-(metoxi-karbonil)-propionil]-piperidin



A címvegyületet a megfelelő dikarbonsav-monoészter alkalmazásával, a 45. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Fehér, szilárd anyag formájában 72 %-os kitermeléssel nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 78-79 °C. $MH^+ = 584$.

49. példa

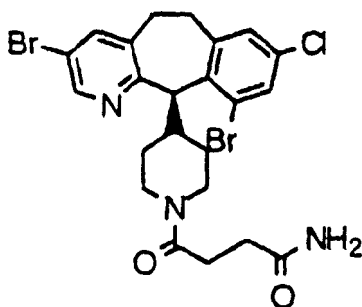
(+)-Nátrium-3-{[4-(3,10-dibróm-8-klór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin-11(R)-il)-piperidino]-karbonil}-propionát



A címvegyületet a 48. példa termékéből a 46. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Fehér, szilárd anyag formájában 94 %-os kitermeléssel nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 270 °C (bomlik). $MH^+ = 570$.

50. példa

(+)-4-(3,10-Dibrom-8-klór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta-[1,2-b]piridin-11(R)-il)-1-(3-karbamoil-propionil)-piperidin

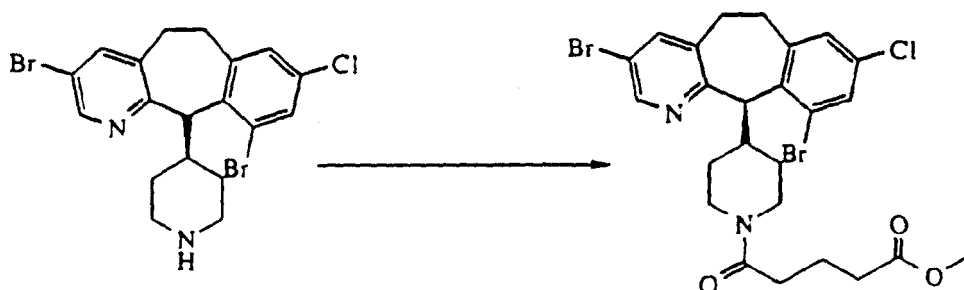


A címvegyületet a 49. példa termékéből a 47. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Fehér, szilárd anyag formájában 45 %-os kitermeléssel nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 134-135 °C. $MH^+ = 570$.

51. példa

(+)-4-(3,10-Dibrom-8-klór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta-

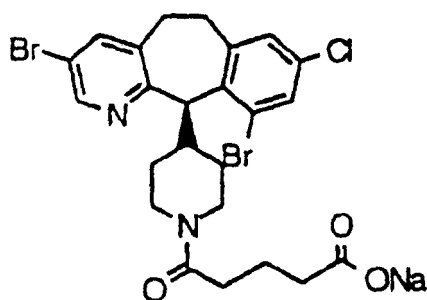
[1,2-b]piridin-11(R)-il)-1-[4-(metoxi-karbonil)-butiril]-
-piperidin



A címvegyületet a megfelelő dikarbonsav-monoészter alkalmazásával, a 45. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Fehér, szilárd anyag formájában 94 %-os kitermeléssel nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 74-75 °C. $MH^+ = 599$.

52. példa

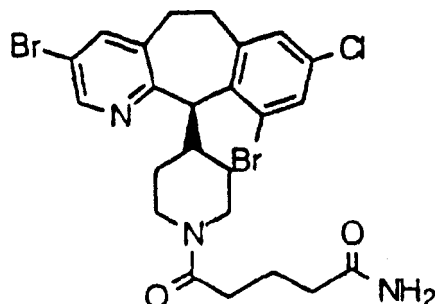
(+)-Nátrium-4-{[4-(3,10-dibrom-8-klór-6,11-dihidro-5H-
-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin-11(R)-il)-piperidino]-
-karbonil}-butirát



A címvegyületet az 51. példa termékéből a 46. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Fehér, szilárd anyag formájában 93 %-os kitermeléssel nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 282 °C (bomlik). $MH^+ = 584$.

53. példa

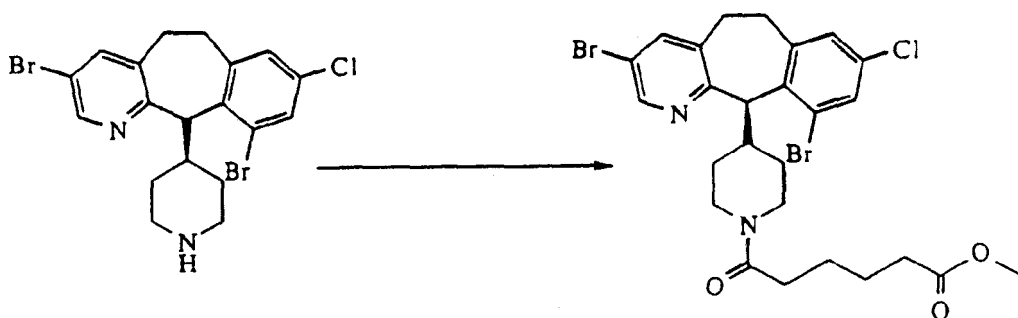
(+)-4-(3,10-Dibróm-8-klór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta-
[1,2-b]piridin-11(R)-il)-1-(4-karbamoil-butiril)-piperidin



A címvegyületet az 52. példa termékéből a 47. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Fehér, szilárd anyag formájában 61 %-os kitermeléssel nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 124-125 °C. $MH^+ = 584$.

54. példa

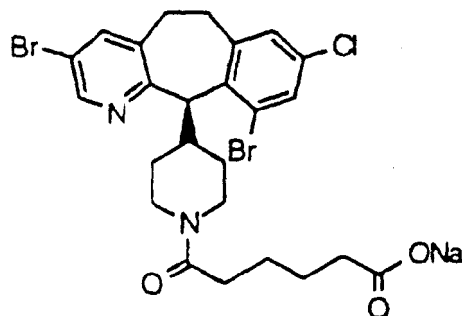
(+)-4-(3,10-Dibróm-8-klór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta-
[1,2-b]piridin-11(R)-il)-1-[5-(metoxi-karbonil)-valeril]-
-piperidin



A címvegyületet a megfelelő dikarbonsav-monoészter alkalmazásával, a 45. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Fehér, szilárd anyag formájában 92 %-os kitermeléssel nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 84-85 °C. $MH^+ = 613$.

55. példa

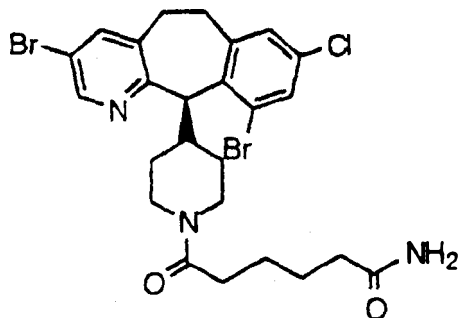
(+) -Nátrium-5-([4-(3,10-dibrom-8-klór-6,11-dihidro-5H-
-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin-11(R)-il)-piperidino]-
-karbonil)-valerát



A címvegyületet az 54. példa termékéből a 46. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Fehér, szilárd anyag formájában 97 %-os kitermeléssel nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 135-136 °C. $MH^+ = 598$.

56. példa

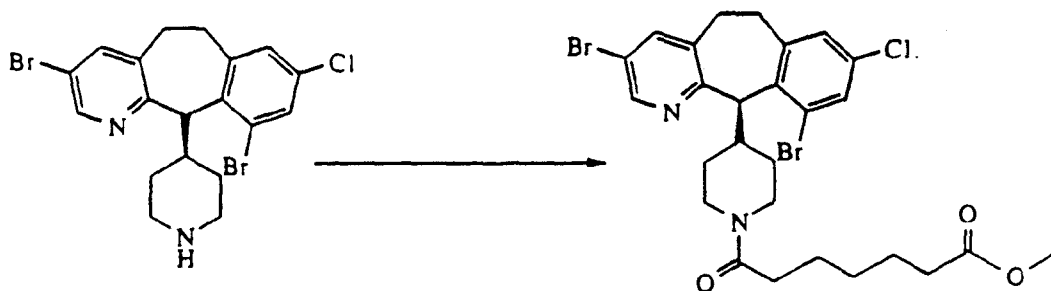
(+) -4-(3,10-Dibrom-8-klór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta-
[1,2-b]piridin-11(R)-il)-1-(5-karbamoil-valeril)-piperidin



A címvegyületet az 55. példa termékéből a 47. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Fehér, szilárd anyag formájában 38 %-os kitermeléssel nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 119-120 °C. $MH^+ = 598$.

57. példa

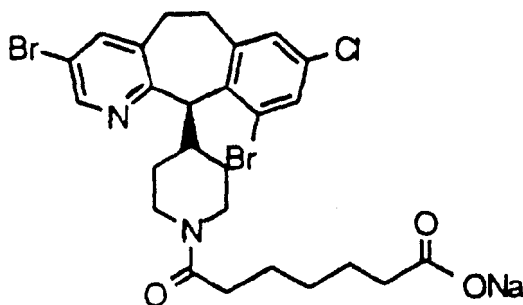
(+)-4-(3,10-Dibróm-8-klór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta-
[1,2-b]piridin-11(R)-il)-1-[6-(metoxi-karbonil)-kaproil]-
-piperidin



A címvegyületet a megfelelő dikarbonsav-monoészter alkalmazásával, a 45. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Olaj formájában 97 %-os kitermeléssel nyertük a kívánt terméket. $MH^+ = 627$.

58. példa

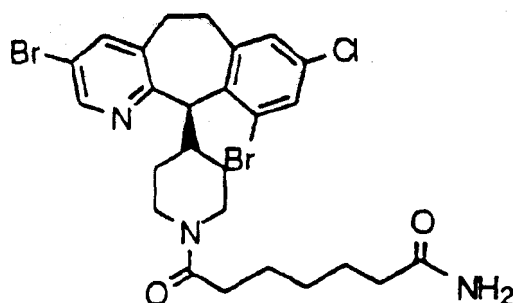
(+)-Nátrium-6-([4-(3,10-dibróm-8-klór-6,11-dihidro-5H-
-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin-11(R)-il)-piperidino]-
-karbonil)-hexanoát



A címvegyületet az 57. példa termékéből a 46. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Fehér, szilárd anyag formájában 82 %-os kitermeléssel nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 142-143 °C. $MH^+ = 613$.

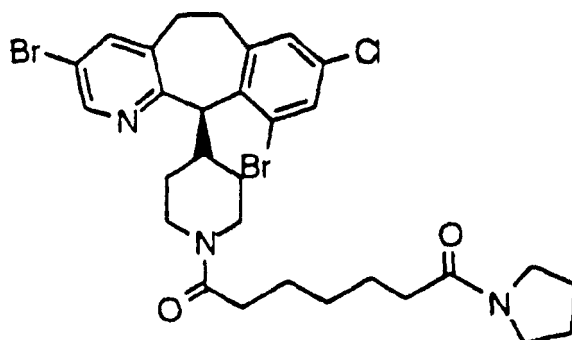
59. példa

(+)-4-(3,10-Dibrom-8-klór-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta-
[1,2-b]piridin-11(R)-il)-1-(6-karbamoil-kaproil)-piperidin



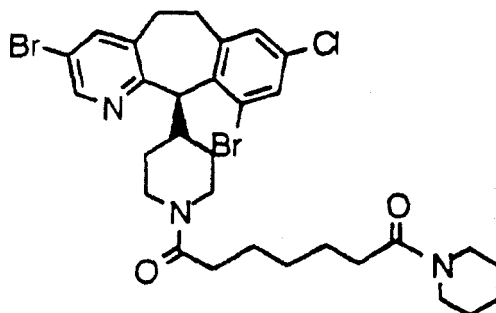
A címvegyületet az 58. példa termékéből a 47. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Fehér, szilárd anyag formájában 30 %-os kitermeléssel nyertük a kívánt terméket. Olvadáspont: 96-97 °C. $MH^+ = 612$.

60. példa



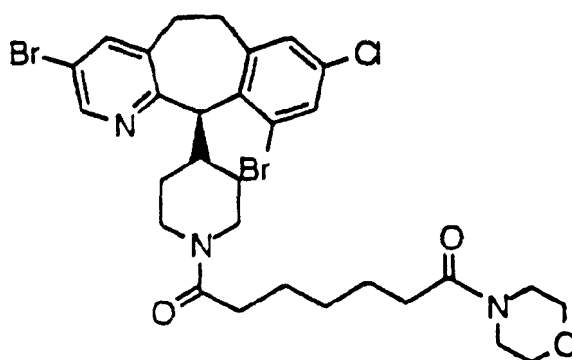
A címvegyületet az 58. példa termékéből, a megfelelő amin alkalmazásával a 47. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő.

61. példa



A címvegyületet az 58. példa termékéből, a megfelelő amin alkalmazásával a 47. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő.

62. példa



A címvegyületet az 58. példa termékéből, a megfelelő amin alkalmazásával a 47. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő.

GYÓGYSZERÉSZETI DÓZISFORMA PÉLDÁK

A. PÉLDA

Tabletták

Szám	Összetevő	mg/tabletta	mg/tabletta
1.	hatóanyag	100	500
2.	US gyógyszerkönyvi laktóz	122	113
3.	tisztított vízzel készült 10 %-os paszta formájában lévő élelmiszer minőségű kukoricakeményítő	30	40
4.	élelmiszer minőségű kukoricakeményítő	45	40
5.	magnézium-sztearát	<u>3</u>	<u>7</u>
	Összesen:	300	700

Előállítási eljárás

Az 1. és 2. számú összetevőt alkalmas keverőben 10-15 percen keresztül összekeverjük. Szükséges esetben a nedves szemcséket egy durva [például 0,63 cm-es (1/4")] szitán átjuttatva felaprítjuk. A nedves szemcséket megszáritjuk. Szükséges esetben a megszáritott szemcséket átszitáljuk, majd összekeverjük a 4. számú komponenssel; a keverést 10-15 percen keresztül végezzük. Ezt követően hozzáadjuk az 5. számú összetevőt és a keveréket további 1-3 percen át kevertetjük. A keveréket egy alkalmas tabletázógépen megfelelő méretű és tömegű tablettákká préseljük.

B. PÉLDA

Kapszulák

Szám	Összetevő	mg/tabletta	mg/tabletta
1.	hatóanyag	100	100
2.	US gyógyszerkönyvi laktóz	106	123
3.	élelmiszer minőségű kukoricakeményítő	40	70
4.	magnézium-sztearát	<u>7</u>	<u>7</u>
	Összesen:	253	700

Előállítási eljárás

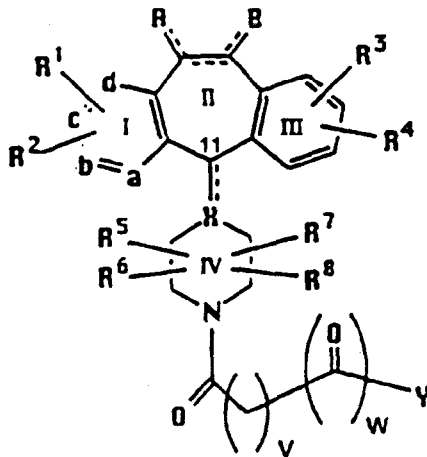
Az 1., 2. és 3. számú összetevőket alkalmas keverőben 10-15 percen keresztül összekevertük. A keverékhez hozzáadtuk a 4. számú komponenst, majd a kevertetést további 1-3 percen át folytattuk. Az így nyert keveréket egy megfelelő kapszulázógépben

alkalmas kétrészes kemény zselatin kapszulákba töltöttük.

Jóllehet a fentiekben a találmányt egyedi megoldásokon keresztül mutattuk be, az ezen a területen jártas szakember nyilvánvaló, hogy lehetőség van az említettek mellett számos további alternatíva, módosítás és változtatás mevalósítására. Valamennyi ilyen jellegű alternatív, módosítás és változtatás a találmány oltalmi körébe tartozik.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az



általános képletű vegyületek — amely képletben

X jelentése nitrogénatom, metincsoport vagy szénatom, utóbbi akkor, ha a 11-es helyzetben kettős kötés van;

a, b, c és d közül egynek a jelentése nitrogénatom vagy =NR^9 általános képletű csoport, ahol

R^9 jelentése oxido-, metilcsoport vagy $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{CO}_2\text{H}$ általános képletű csoport, ahol

n értéke 1, 2 vagy 3,

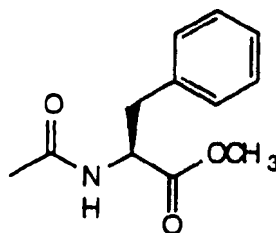
valamint a, b, c és d közül a többinek a jelentése =CR^1 vagy =CR^2 általános képletű csoport; vagy

a, b, c és d mindegyikének jelentése egymástól függetlenül =CR^1 vagy =CR^2 általános képletű csoport;

R^1 és R^2 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, halogénatom, trifluor-metil-csoport, -OR^{10} általános képletű csoport, például metoxics csoport, -COR^{10} , -SR^{10} általános képletű csoport, például metil-tio- és benzil-tio-csoport, $\text{-S(O)}_t\text{R}^{11}$ általános képletű csoport, ahol

t értéke 0, 1 vagy 2, például metil-szulfinil- vagy me-

til-szulfonil-csoport,
 tiocianátocsoport, $-N(R^{10})_2$, $-NR^{10}R^{11}$ általános képletű csoport,
 nitrocsoport, $-OC(O)R^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$ általános képletű csoport,
 cianocsoport, $-NHC(O)R^{10}$, $-NHSO_2R^{10}$, $-CONHR^{10}$ általános képletű csoport,
 (2-hidroxi-etil)-karbamoil-csoport, $-NR^{10}COOR^{11}$ általános képletű csoport,



képletű csoport, $-SR^{11}C(O)OR^{11}$ általános képletű csoport,
 például [(metoxi-karbonil)-metil]-tio-csoport, $-SR^{11}N(R^{12})_2$ általános képletű csoport, amelyben
 R^{12} mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogén-atom és $-C(O)OR^{11}$ általános képletű csoport, például
 {2-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-etil}-tio- vagy (2-amino-etil)-tio-csoport,
 (1-benzotriazolil)-oxi-csoport, (5-tetrazolil)-tio-csoport vagy szubsztituált (5-tetrazolil)-tio-csoport, például alkilcsoporttal szubsztituált (5-tetrazolil)-tio-csoport, így (1-metil-5-tetrazolil)-tio-csoport, alkinilcsoport, adott esetben halogénatommal, $-OR^{10}$ vagy $-COOR^{10}$ általános képletű csoporttal szubsztituált alkenil- vagy alkilcsoport;
 R^3 és R^4 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogén-atom vagy az R^1 és R^2 jelentésében meghatározott szubsztituensek bármelyike, vagy
 R^3 és R^4 együtt egy telített vagy telítetlen, 5-7 szénatomos, a

benzolgyűrűhöz, azaz a III. gyűrűhöz kondenzált gyűrűt képez;

R^5 , R^6 , R^7 és R^8 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, trifluor-metil-csoport, $-COR^{10}$ általános képletű csoport, alkil- vagy arilcsoport, ahol az alkil- vagy arilcsoport adott esetben $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_tR^{11}$, $-NR^{10}COOR^{11}$, $-N(R^{10})_2$ általános képletű csoporttal, nitrocsoporttal, $-COR^{10}$, $-OCOR^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-CO_2R^{10}$ vagy $-OPO_3R^{10}$ általános képletű csoporttal szubsztituált, vagy

R^5 és R^6 együtt oxocsoportot vagy tioxocsoportot képez és/vagy

R^7 és R^8 együtt oxocsoportot vagy tioxocsoportot képez;

R^{10} jelentése hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aralkilcsoport (például benzilcsoport);

R^{11} jelentése alkil- vagy arilcsoport;

--- jelentése az 5-ös és 6-os szénatomok között egyes vagy kettős kötés;

A és B jelentése egymástól függetlenül halogénatom, $-R^{10}$, $-OR^{11}$, $-OCO_2R^{11}$ vagy $-OC(O)R^{10}$ általános képletű csoport, ha az 5-ös és 6-os szénatom közötti szaggatott vonal kettős kötést jelent, vagy

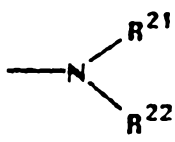
A és B jelentése egymástól függetlenül két hidrogénatom, két $-(OR^{11})_2$ általános képletű csoport, egy hidrogén- és egy halogénatom, két halogénatom, egy alkilcsoport és egy hidrogénatom, két alkilcsoport, egy hidrogénatom és egy $-OC(O)R^{10}$ általános képletű csoport, egy hidrogénatom és egy $-OR^{10}$ általános képletű csoport, oxocsoport, egy arilcsoport és egy hidrogénatom, $=NOR^{10}$ általános képletű csoport vagy $-O-(CH_2)_p-O-$ általános képletű csoport, amelyben

p értéke 2, 3 vagy 4,

ha az 5-ös és 6-os szénatom közötti szaggatott vonal egyes kötést jelent;

v értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5;

w értéke 0 vagy 1;

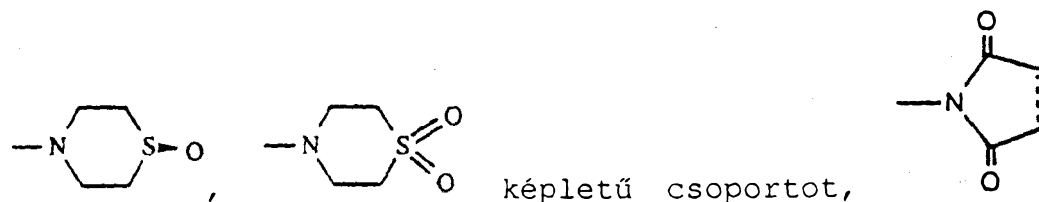
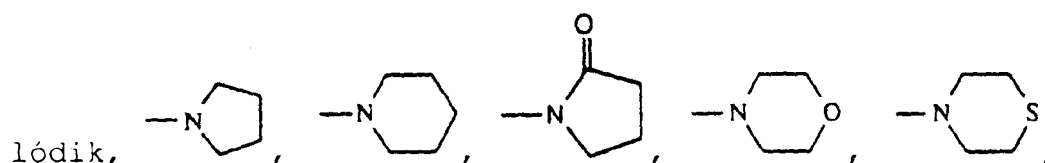
Y jelentése 1-6 szénatomos alkoxicsoport,  vagy $-OM^+$

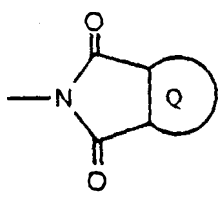
általános képletű csoport, ahol

M^+ jelentése alkálifém-kation,

R^{21} és R^{22} mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, karbamoil-, -metil-, fenil-, benzilcsoport, 1-6 szénatomos alkil-, -szulfonil-csoport, anilino-, acilcsoport, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, piridil-, klór-fenil-, karbamoil-, di(1-6 szénatomos alkil)-karamoil-, fenil-karamoil-, benzoilcsoport, vagy

R^{21} és R^{22} azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcso-

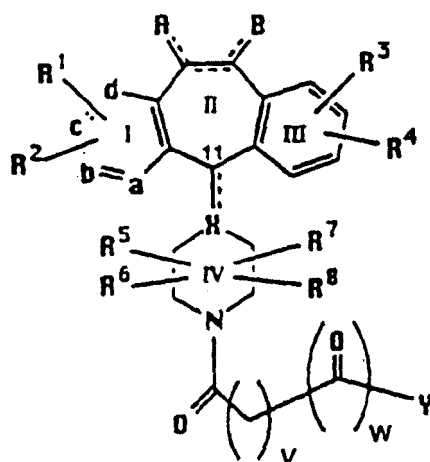


vagy  általános képletű csoportot képez, ahol

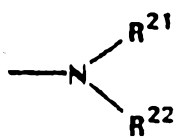
--- jelentése adott esetben kémiai kötés, és

Q jelentése benzolgyűrű vagy heterociklusos gyűrű — vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti



általános képletű vegyületek, amelyekben v értéke 0, 1, 2, 3

vagy 4; w értéke 0; és Y jelentése  általános képletű csoport.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében a jelentése nitrogénatom; valamint R¹, R², R³ és R⁴ mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom.

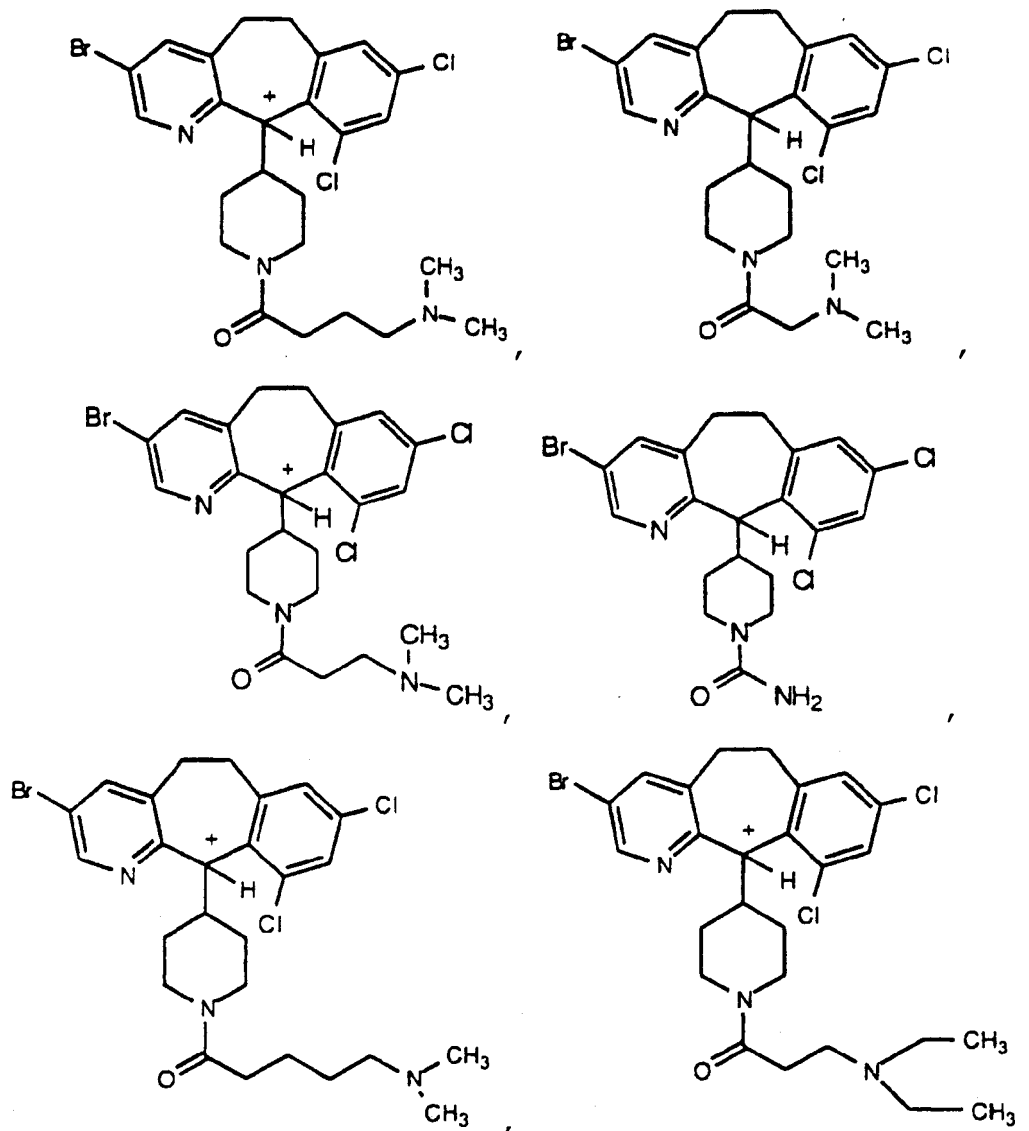
4. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R¹ jelentése hidrogénatom; R² jelentése brómatom; valamint R³ és R⁴ mindegyikének jelentése egymástól függetlenül bróm- vagy klór-atom.

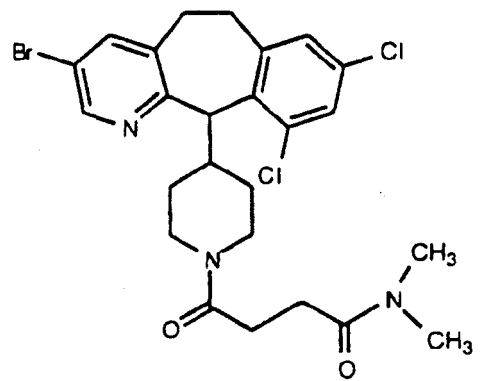
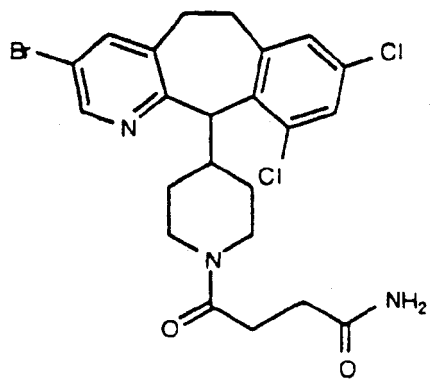
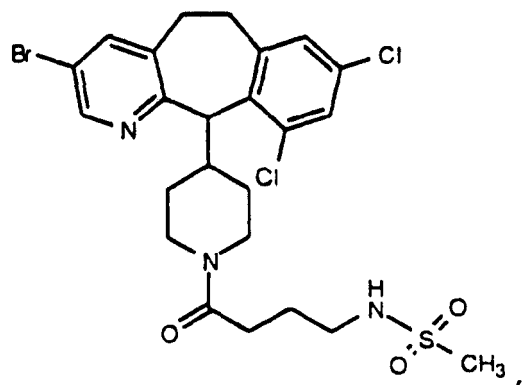
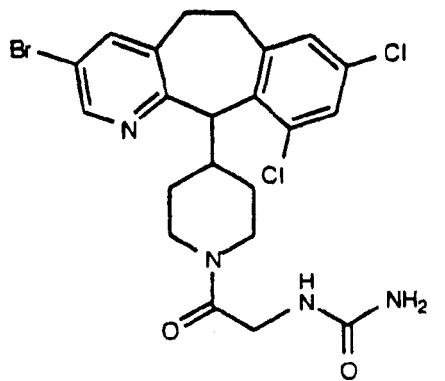
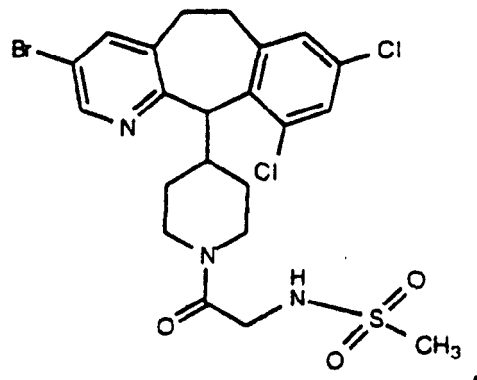
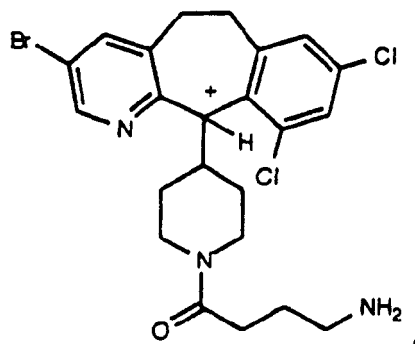
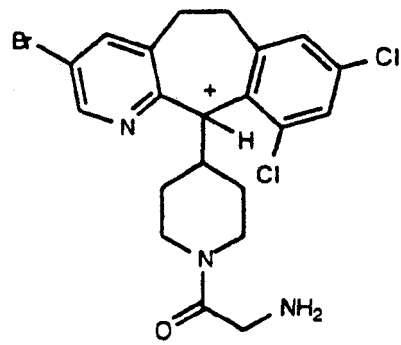
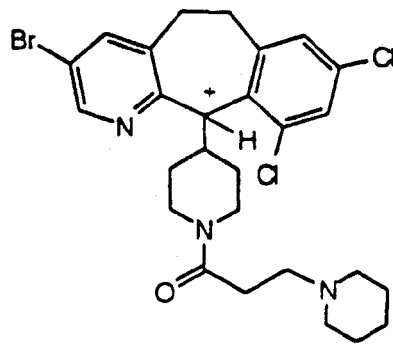
5. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében X jelentése metincsoport.

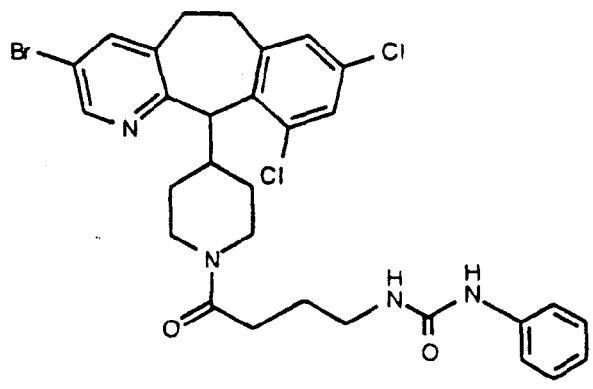
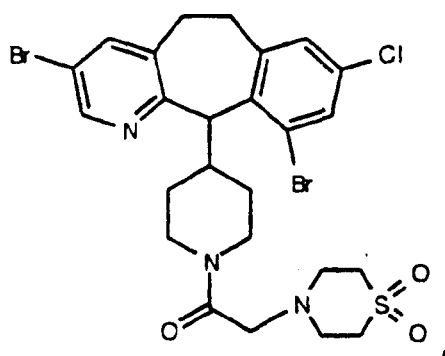
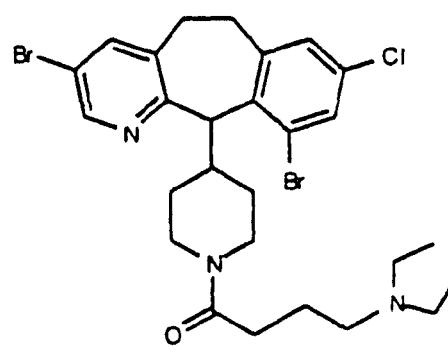
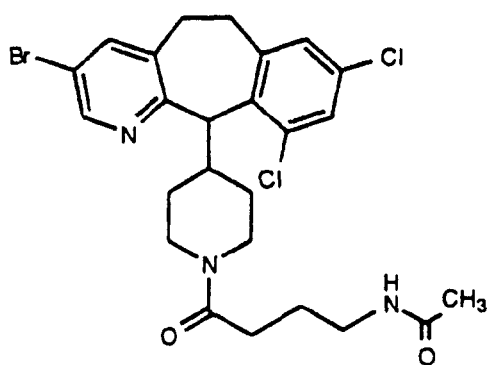
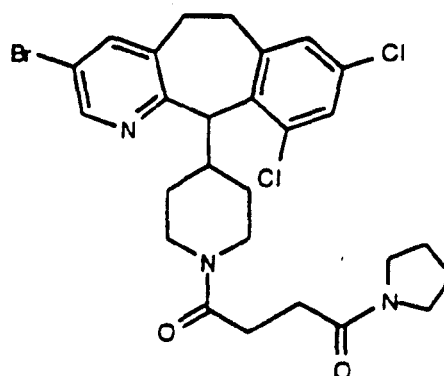
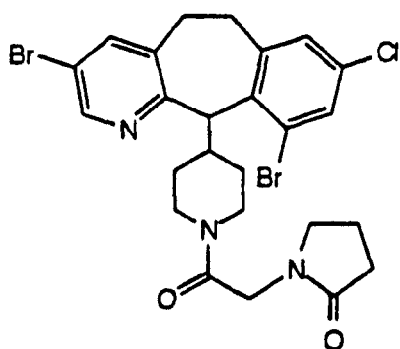
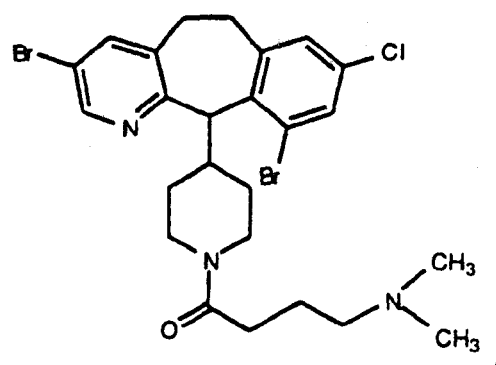
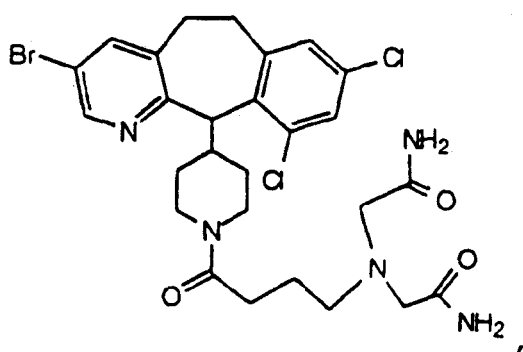
6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R³ jelentése klóratom; és R⁴ jelentése brómatom.

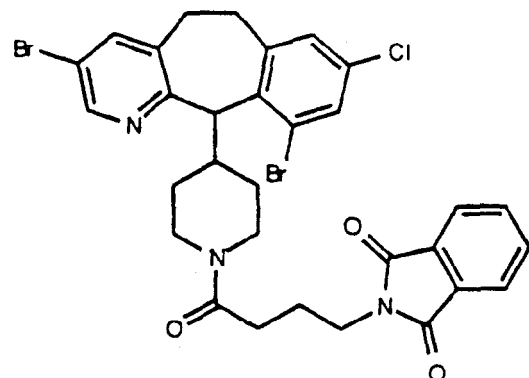
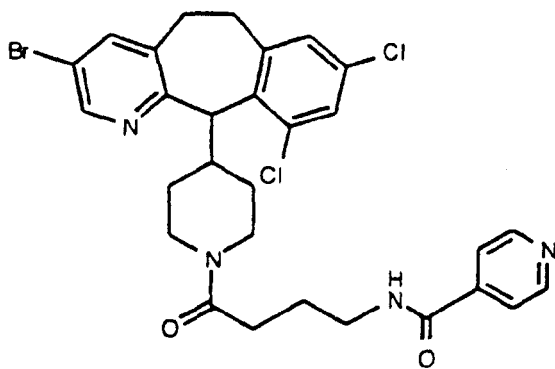
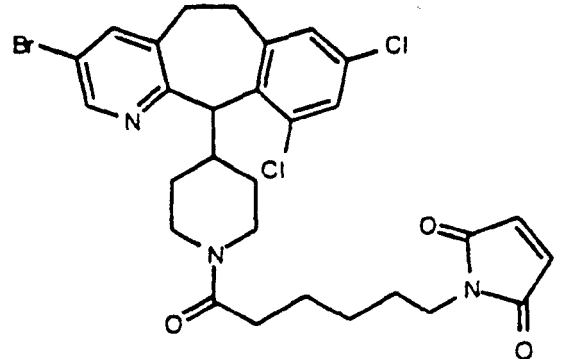
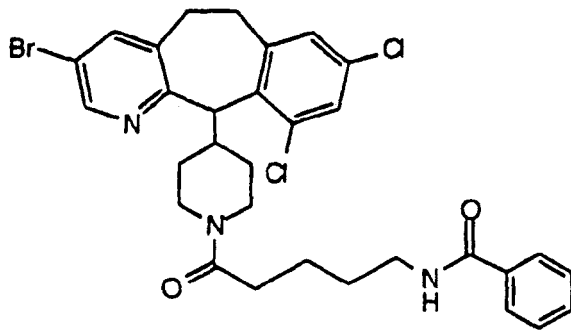
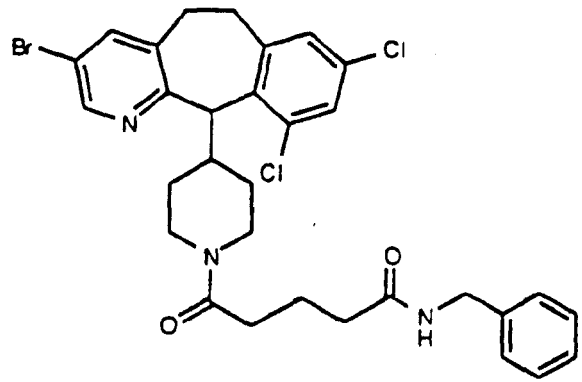
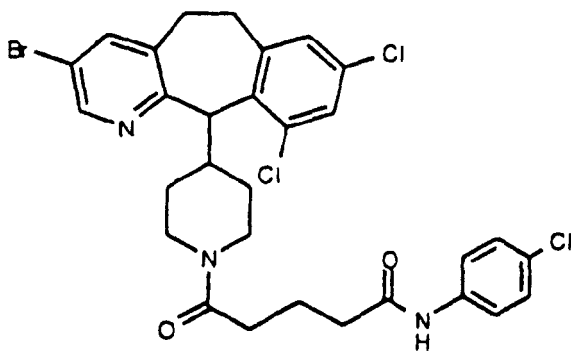
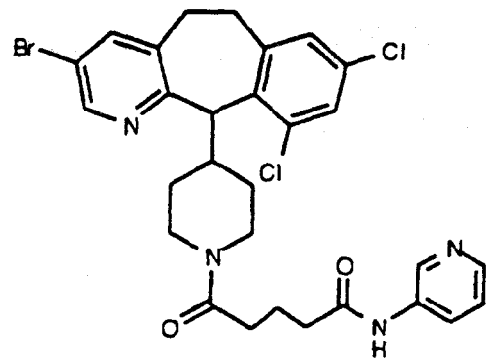
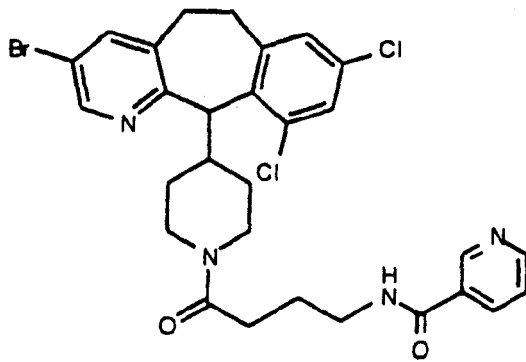
7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében
- w értéke 0;
- v értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5;
- R^2 jelentése brómatom;
- R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül klór- vagy brómatom;
- R^5 , R^6 , R^7 és R^8 mindegyikének jelentése hidrogénatom;
- X jelentése metincsoport; és
- Y jelentése 1-6 szénatomos alkoxicsoport, aminocsoport vagy $-OM^+$ általános képletű csoport.

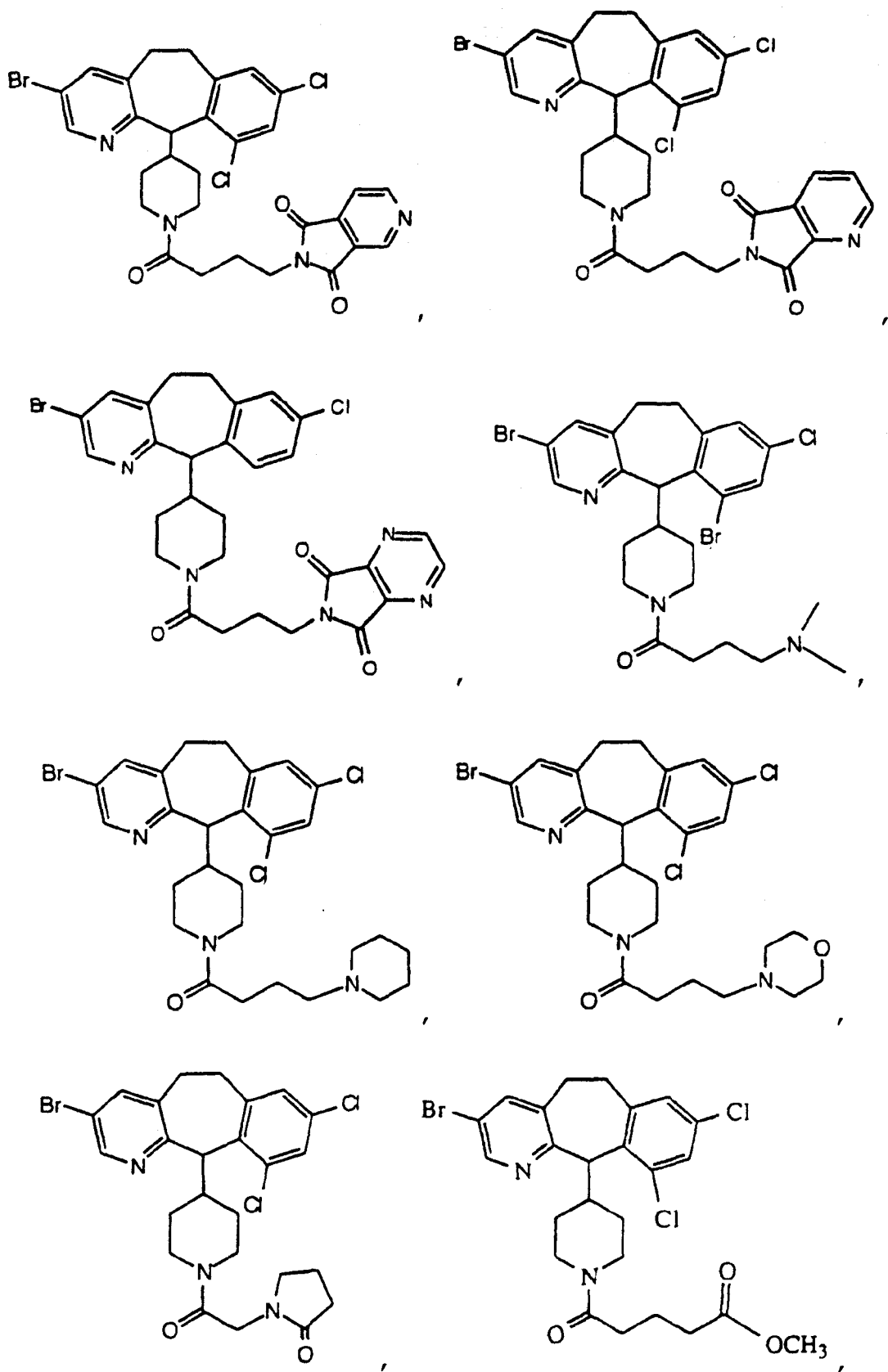
8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek a következők közül kiválasztva:

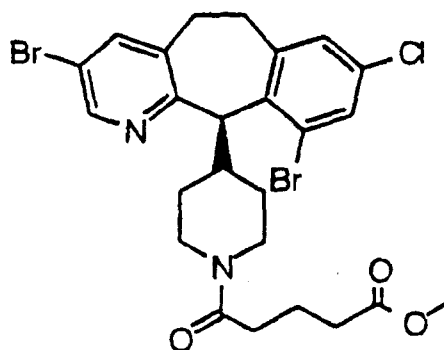
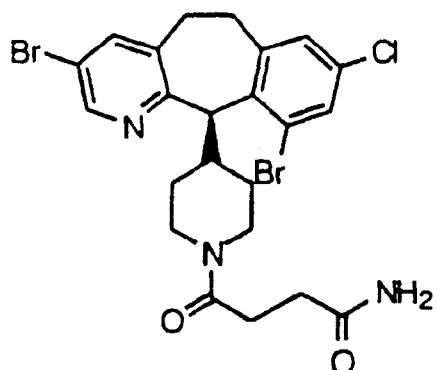
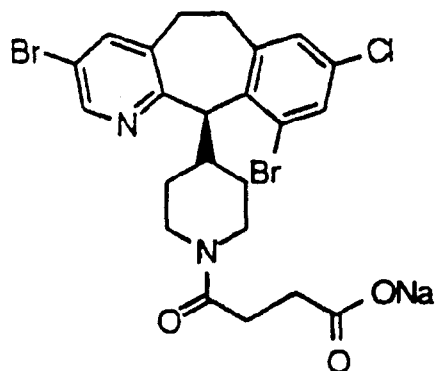
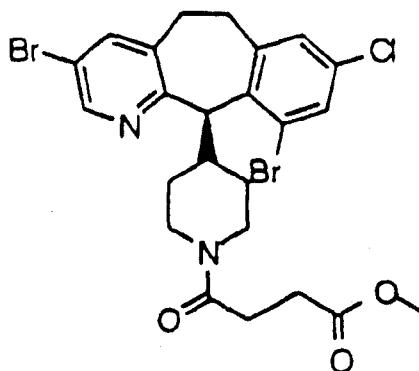
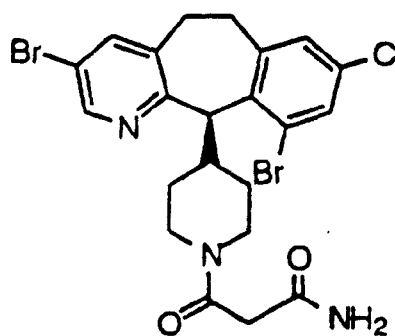
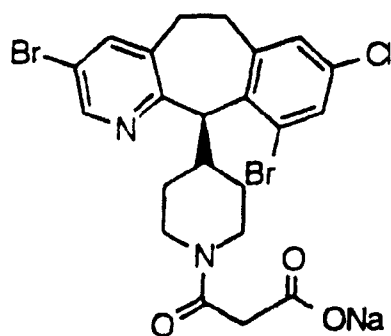
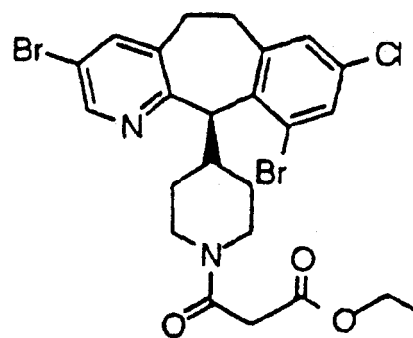
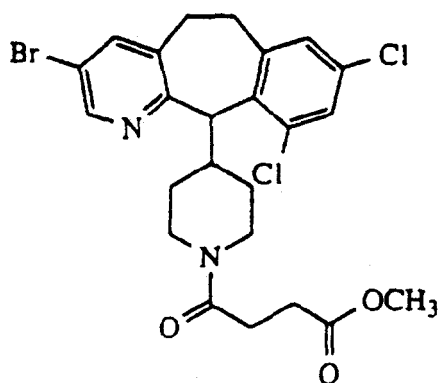


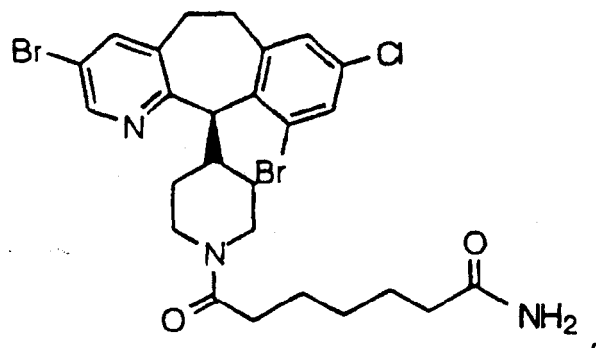
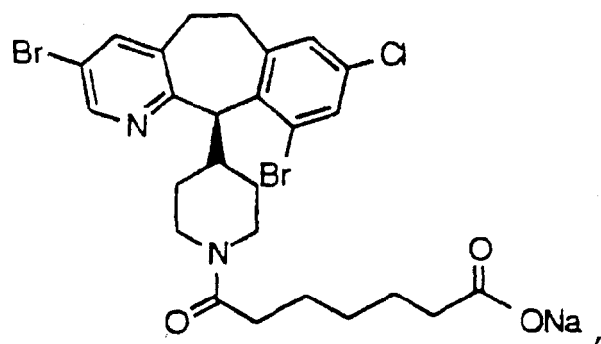
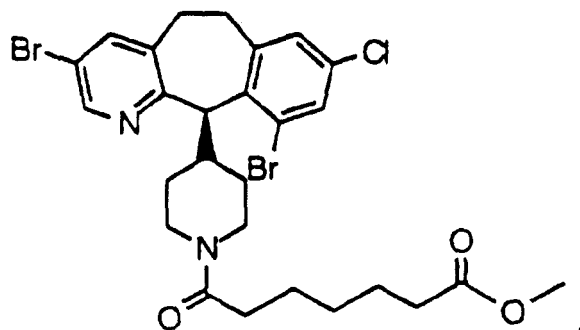
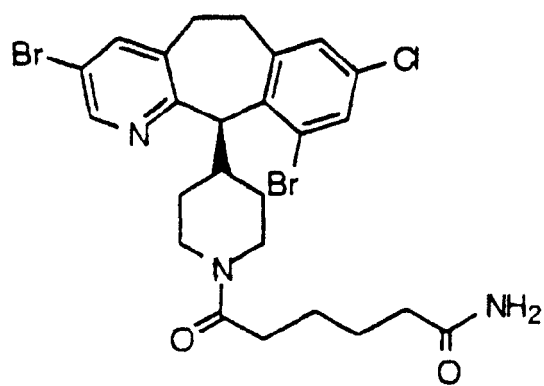
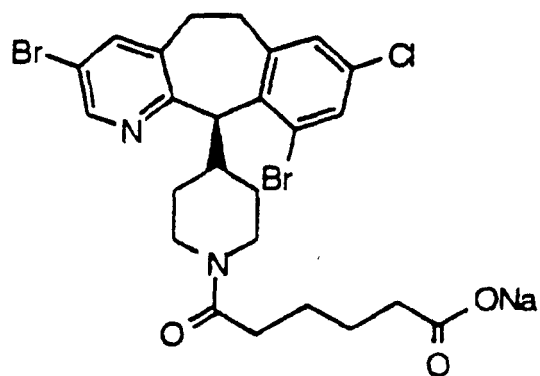
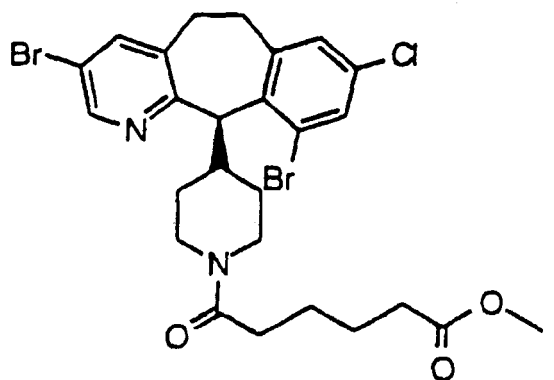
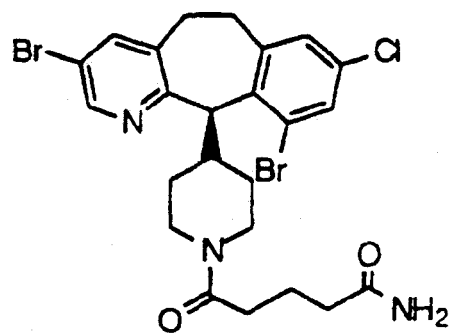
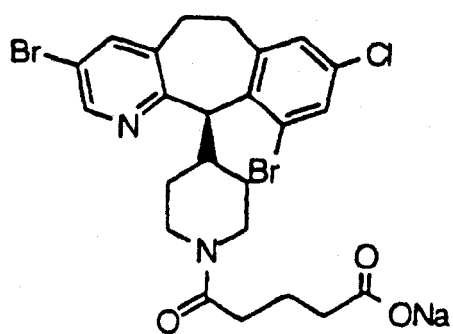


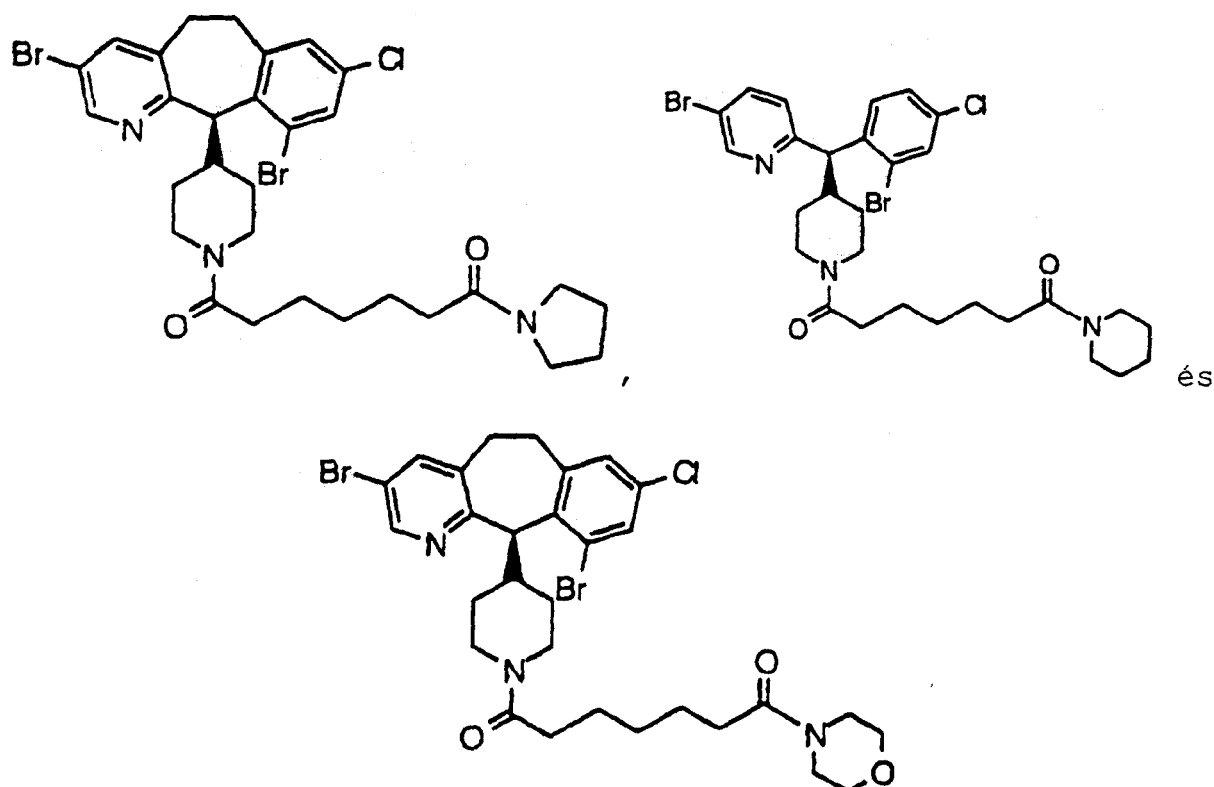












vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

9. Eljárás aktivált ras onkogént kifejező tumorsejtek kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy egy 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét beadjuk.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a kezelendő sejtek hasnyálmirigy-tumor-sejtek, emlőrák-sejtek, prosztatarák-sejtek, tüdőrák-sejtek, myeloid leukaemia tumorsejtek, pajzsmirigy follicularis rák-sejtek, myelodysplasticus tumorsejtek, epidermalis carcinoma tumorsejtek, hólyag carcinoma tumorsejtek vagy vastagbél-tumorsejtek.

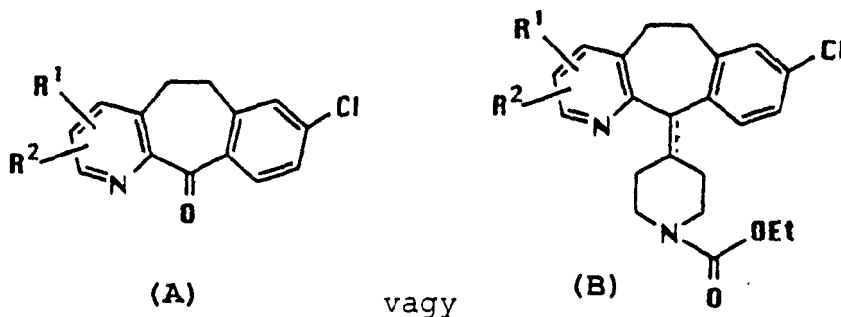
11. A 9. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a gátlás olyan tumorsejtek növekedésére irányul, amelyekben a Ras protein egy másik, a Ras géntől eltérő génben történő onkogén mutáció eredményeként aktiválódik.

12. Eljárás farnezil-protein transzferáz gátlására, **azzal jellemezve**, hogy beadjuk egy 1. igénypont szerinti vegyület

hatásos mennyiségét.

13. Gyógyszerkészítmény sejtek abnormális növekedésének gátlására, amely egy 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét tartalmazza egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálva.

14. Eljárás egy



általános képletű vegyületnek a megfelelő 7- vagy 9-nitro-szár-mazékká történő átalakítására, **azzal jellemezve**, hogy

- (a) egy (A) vagy (B) általános képletű vegyületet egy vizes sav-val kombinálunk;
- (b) a reakciókeveréket -20 °C és -40 °C közötti hőmérsékletre hűtjük; és
- (c) a (b) lépés szerinti hőmérsékleten kálium-nitrátot adunk a reakciókeverékhez.

Kajzlop mellett

Uel.

A meghatalmazott:

Bellezy László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323