

P 95 02490

Közzétételi
példány



72144

61.074/BE

KIVONAT

~~3~~ 3-hidroxi-antranilsav-származékok, előállításuk, hatóanyagként ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és vegyületek alkalmazása

ASTRA AKTIEBOLAG, SÖDERTÄLJE, SE

THE UNIVERSITY OF MARYLAND, BALTIMORE, MD, US

CORNELL RESEARCH FOUNDATION, ITHACA, NY, US

A bejelentés napja: 1994. 02. 24.

Elsőbbsége: 1993. 02. 26. (9300658-3) SE

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/SE94/00153

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/19316

A találmány a 3-hidroxi-antranilsav új, (I) általános képletű származékaira és gyógyszerészetileg elfogadható sóikra, a vegyületek előállítási eljárásaira, a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó új gyógyszerkészítményekre, valamint a vegyületeknek az endogén neurotoxin kinolinsav termeléséért felelős 3-hidroxi-antranilát-oxigenáz enzim gátlására történő felhasználására vonatkozik.

Az (I) általános képletben

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom,

X jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, és

Y jelentése klór-, bróm- vagy jódatom.

S. A. Nagy

A.95 024 3A

Közzétételi
példány



S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

~~61.074/BE~~

Új 3-hidroxi-antranilsav-származékok előállításuk
hatóanyagként őket tartalmazó gyógyszerkészítmények és a
vegyületek alkalmazása.

ASTRA AKTIEBOLAG, SÖDERTÄLJE, SE

THE UNIVERSITY OF MARYLAND, BALTIMORE, MD, US

CORNELL RESEARCH FOUNDATION, ITHACA, NY, US

Feltalálók:

BJÖRK Susanna Karin Maria,

SÖDERTÄLJE, SE

CARPENTIER Barry K.,

SLATERVILLE SPRINGS, NY, US

GOTTHAMMAR Kristina Brigitta,

SALTSJÖ-BOO, SE

LINDERBERG Mat Torbjörn,

SÖDERTÄLJE, SE

LUTHMAN Per Johan,

GNESTA, SE

PERSSON Kerstin Margareta Irma,

NYKVARN, SE

SCHWARZ Robert,

BALTIMORE, MD, US

A bejelentés napja: 1994. 02. 24.

Elsőbbsége: 1993. 02. 26. (9300658-3) SE

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/SE94/00153

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/19316



A találmány a 3-hidroxi-antranilsav (3-HANA) új származékaira, előállítási eljárásaikra, új gyógyszerkészítményekre, valamint a vegyületeknek az endogén neurotoxin kinolinsav (2,3-piridindikarbonsav; QUIN) termeléséért felelős 3-hidroxi-antranilát-oxigenáz enzim (3-HAO) gátlására történő felhasználására vonatkozik.

A 3-HAO a 3-hidroxi-antranilsav kinolinsavvá történő átalakulásáért felelős enzim a triptofán katabolikus anyagcseréjében. Rágcsálók agyszövetében és humán agyszövetben mind a kinolinsavat, mind pedig bioszintetikus enzimét, a 3-HAO-t a korábbiakban már azonosították. A kinolinsav egy serkentő aminosav, amely az *N*-metil-D-aszpartát (NMDA) receptoron keresztül fejti ki hatását. Az utóbbi időben megnőtt az érdeklődés a kinolinsav iránt, mivel feltételezhető, hogy endogén excitotoxin-ként szerepet játszik olyan neurodegeneratív rendellenességekben, amilyen például a Huntington-kór, a stroke/agyi ischaemia, a hypoxia, az Alzheimer-kór és a komplex AIDS demencia, valamint az epilepszia. A 3-HAO inhibitorai jelentős gyógyászati érdeklődésre tarthatnak számot az olyan betegségek esetén, amelyekben túlzottan nagy kinolinsavmennyiség figyelhető meg.

A 3-HAO aktivitás inhibitoraiként 4-szubsztituált szubsztrátanalógokat ismertettek a korábbiakban. Parli és munkatársai 1980-ban rámutattak [Parli, C. J., Krieter, P., Schmedt, B., "Metabolism of 6-chlorotryptophan to 4-chloroanthranilic acid: A potent inhibitor of 3-hydroxyanthranilic acid oxidase", Arch. Biochem. and Biophys., 203, 161-166 (1980)], hogy a 6-klór-triptofánnak egy metabolitja, a 4-klór-3-hidroxi-antra-



nilsav patkány- és sertésmájban, illetve -vesében a 3-HAO hatásos inhibitora. Később Heyes és munkatársai megerősítették [Heyes, M. P., Hutto, B., Markey, S. P., "4-Chloro-3-hydroxyanthranilate inhibits brain 3-hydroxyanthranilate oxidase", *Neurochem. Int.*, 13, 405-408 (1988)], hogy a 4-klór-3-hidroxiantranilsav a patkányagy 3-HAO-nak is potens inhibitora. Todd és munkatársai 1989-ben arról számoltak be [Todd, W. P., Carpenter, B. K. and Schwarcz, R., "Preparation of 4-halo-3-hydroxyanthranilates and demonstration of their inhibition of 3-hydroxyanthranilate oxygenase activity in rat and human brain tissue", *Prep. Biochem.*, 19, 155-165 (1989)], hogy patkányagyban, illetve humán agyban a 4-fluor-, a 4-klór- és a 4-bróm-3-hidroxiantranilsav nagyon hasonlóan blokkolja a 3-HAO hatását.

A jelen találmány olyan vegyületekre vonatkozik, amelyek a technika állásához tartozó vegyületekéhez hasonló IC₅₀ értékekkel képesek gátolni a 3-HAO enzimet, és ezen túlmenően azoknál stabilabbak.

Ennek megfelelően a találmány egy olyan (I) általános képletű vegyületre vagy ennek egy gyógyszerészetileg elfogadható sójára vonatkozik, amelynek képletében

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-cso-



port,

azzal a megkötéssel, hogy az (I) általános képletben egyidejűleg nem lehet R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, X jelentése brómatom és Y jelentése metilcsoport.

A találmány további tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyület előállítására, amelynek során

A) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

egy (II) általános képletű vegyületet – amelynek képletében X és Y jelentése a fenti A) eljárásban meghatározott – redukálunk;

B) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

egy (III) általános képletű vegyületből – amelynek képletében



R^1 , R^2 , X és Y jelentése a fenti a B) eljárásban meghatározott, és PG jelentése védőcsoport, például alkil-, benzil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-, metoxi-metil- vagy 2-metoxi-etoxi-metil-csoport – eltávolítjuk a védőcsoportot;

C) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

egy (IV) általános képletű vegyületből – amelynek képletében R^1 , R^2 , X és Y jelentése a fenti C) eljárásban meghatározott, és R^3 jelentése alkil-, benzil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-, 2-metoxi-etoxi-metil-, metoxi-metil- vagy 2,2,2-triklór-etil-csoport – eltávolítjuk az észtercsoportot;

D) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,



egy (V) általános képletű vegyületből – amelynek képletében R^1 , R^2 , X és Y jelentése a fenti D) eljárásban meghatározott, valamint R^3 és PG jelentése alkil-, benzil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-, 2-metoxi-etoxi-metil- vagy metoxi-metil-csoport – eltávolítjuk az észtercsoportot és a védőcsoportot;

E) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R^1 jelentése alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport,

R^2 jelentése hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

egy (VI) általános képletű vegyületet – amelynek képletében X és Y jelentése a fenti E) eljárásban meghatározott – alkilezünk.

Ugyancsak a találmány tárgyát képezi egy olyan gyógyszerkészítmény, amely egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozót és hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaz. A találmány körébe tartozik továbbá a találmány szerinti vegyületek felhasználása egy neurodegeneráció megelőzésére vagy kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló intermedierekre is, nevezetesen a következő vegyületekre:



(II) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy a (II) általános képletben egyidejűleg nem lehet X és Y jelentése jódatom, X jelentése brómatom és Y jelentése metilcsoport;

(III) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport, X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport, és

PG jelentése alkil-, benzil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-, 2-metoxi-etoxi-metil- vagy metoxi-metil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy a (III) általános képletben egyidejűleg nem lehet R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, X jelentése metoxicsoport, Y jelentése bróm-, klóratom vagy metoxicsoport, és PG jelentése metilcsoport;

(IV) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport, X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, al-



kil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport, és

R³ jelentése alkil-, benzil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-, 2-metoxi-etoxi-metil-, metoxi-metil- vagy 2,2,2-triklór-etil-csoport;

(V) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

R³ és PG jelentése alkil-, benzil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-, 2-metoxi-etoxi-metil- vagy metoxi-metil-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy az (V) általános képletben egyidejűleg nem lehet R¹ és R² jelentése hidrogénatom, X jelentése metoxics csoport, Y jelentése klóratom, valamint PG és R³ jelentése metilcsoport;

(VI) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,



azzal a megkötéssel, hogy a (VI) általános képletben egyidejűleg nem lehet X jelentése brómatom, és Y jelentése metilcsoport.

A leírásban és az igénypontokban alkalmazott kifejezések definíciói a következők:

Amennyiben más megjegyzést nem teszünk, az "alkilcsoport" kifejezés egy egyenes vagy elágazó, rövid szénláncú alkilcsoportot, előnyösen egy 1-6 szénatomos alkilcsoport jelent. Az ilyen rövid szénláncú alkilcsoportok példái közé tartoznak a következők: metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, valamint az egyenes és elágazó láncú pentil- és hexilcsoportok.

Amennyiben más megjegyzést nem teszünk, az "arilcsoport" kifejezés egy olyan fenil-, furil- vagy tienilcsoportot jelöl, amelyben a gyűrű adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicssoporttal vagy halogénatommal szubsztituált.

Amennyiben más megjegyzést nem teszünk, az "alkil-tio-csoport" kifejezés egy egyenes vagy elágazó, rövid szénláncú alkil-tio-csoportot, előnyösen egy 1-6 szénatomos alkil-tio-csoportot jelent. Az ilyen rövid szénláncú alkil-tio-csoportok példái közé tartoznak a következők: metil-tio-, etil-tio-, propil-tio-, izopropil-tio-, butil-tio-, izobutil-tio-, szek-butil-tio-, terc-butil-tio-, valamint az egyenes és elágazó láncú pentil-tio- és hexil-tio-csoportok.

Amennyiben más megjegyzést nem teszünk, az "aril-tio-csoport" kifejezés egy olyan fenil-tio-csoportot jelöl, amelyben a



fenilgyűrű adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicssoporttal vagy halogénatommal szubsztituált.

Amennyiben más megjegyzést nem teszünk, az "aril-oxi-csoport" kifejezés egy olyan fenoxicssoportot jelöl, amelyben a fenilgyűrű adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicssoporttal vagy halogénatommal szubsztituált.

Amennyiben más megjegyzést nem teszünk, a "halogénatom" kifejezés fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot jelent.

Jelenlegi ismereteink szerint a legelőnyösebb találmány szerinti megoldás a 4,6-dibróm-3-hidroxi-antranilsav és a 4,6-diklór-3-hidroxi-antranilsav alkalmazására vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületeket a neurodegeneráció megelőzésével vagy kezelésével kapcsolatban, különösen az olyan állapotokkal kapcsolatban használhatjuk fel, amilyen a stroke, az agyi ischaemia, a hypoxia, az epilepszia, továbbá a neurodegeneratív betegségek, például az Alzheimer-kór, a multi-infarctus dementia, a Huntington-kór, valamint a komplex AIDS demencia.

Az alábbiakban részleteiben ismertetjük az (I) általános képletű vegyületek előállítási eljárásait.

Előállítási eljárások

Az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport, X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogén-



atom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

a következő eljárások valamelyikével állíthatjuk elő.

A. eljárás: az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

például úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – amelynek képletében X és Y jelentése a fenti A) eljárásban az (I) általános képletnél meghatározott – egy alkalmas katalizátor, például palládium/szén, Raney-nikkel vagy platina(IV)-szulfid jelenlétében, megfelelő oldószerben, például etanolban vagy etil-acetátban hidrogénnel redukálunk. A redukció végrehajthatjuk ón(II)-kloriddal, hidrazin-hidráttal vagy $Na_2S_2O_5$ -tal egy megfelelő oldószerben, például etanolban végzett reakció útján is.

B. eljárás: az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogén-



atom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

úgy állíthatjuk elő, hogy egy (III) általános képletű vegyületből – amelynek képletében R^1 , R^2 , X és Y jelentése a fenti a B. eljárásban az (I) általános képletnél meghatározott, és PG jelentése alkil-, benzil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-, metoxi-metil- vagy 2-metoxi-etoxi-metil-csoport – például egy Lewis-savval, így bór-bromiddal vagy trimetil-szilil-jodiddal eltávolítjuk a védőcsoportot, illetve a vegyületet nátrium-alkántioláttal, nátrium-aril-tioláttal, lítium-alkántioláttal vagy lítium-aril-tioláttal reagáltatjuk, majd a pH értékét beállítva kinyerjük a 3-hidroxi-antranilsav-származékot. Abban az esetben, ha PG jelentése 2-metoxi-etoxi-metil-csoport, a védőcsoport eltávolítását tetrabutil-ammónium-fluoridnak (TBAF) vagy cézium-fluoridnak egy megfelelő oldószerben, például *N,N*-dimetil-propilén-karbamidban (1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidrido-2(1*H*)-pirimidinonban; DMPU) vagy *N,N*-dimetil-formamidban (DMF) emelt hőmérsékleten történő alkalmazásával hajthatjuk végre. A benzilcsoportot például hidrogén és katalizátorként palládium/szén vagy platina(IV)-szulfid alkalmazásával végzett hidrogenolízis útján távolíthatjuk el. A 2,2,2-triklór-etil-csoport eltávolítását ecetsavban alkalmazott cinkkel hajthatjuk végre.

C. eljárás: az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-,



aril- vagy aril-alkil-csoport,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

úgy állíthatjuk elő, hogy egy (IV) általános képletű vegyületből – amelynek képletében R^1 , R^2 , X és Y jelentése a fenti C. eljárásban az (I) általános képletnél meghatározott, és R^3 jelentése alkil-, benzil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-, 2-metoxi-etoxi-metil-, metoxi-metil- vagy 2,2,2-triklór-etil-csoport – szobahőmérsékleten vagy emelt hőmérsékleten, egy alkalmas oldószerben, például metanolban egy bázissal, például kálium-hidroxiddal eltávolítjuk az észtercsoportot, illetve illetve a vegyületet nátrium-alkántioláttal, nátrium-aril-tioláttal, lítium-alkántioláttal, lítium-aril-tioláttal vagy trimetil-szilil-jodiddal reagáltatjuk, majd a pH értékét beállítva kinyerjük a 3-hidroxi-antranilsav-származékot. Abban az esetben, ha R^3 jelentése 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-csoport, az észtercsoport eltávolítását tetrabutil-ammónium-fluoridnak (TBAF) egy megfelelő oldószerben, például *N,N*-dimetil-propilén-karbamidban történő alkalmazásával hajthatjuk végre. Abban az esetben, ha R^3 jelentése benzilcsoport, az észtercsoportot például hidrogén és katalizátorként palládium/szén vagy platina-(IV)-szulfid alkalmazásával végzett hidrogenolízis útján távolíthatjuk el. A 2,2,2-triklór-etil-észtert ecetsavban alkalmazott cinkkel hasíthatjuk.



D. eljárás: az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

úgy állíthatjuk elő, hogy egy (V) általános képletű vegyületből – amelynek képletében R^1 , R^2 , X és Y jelentése a fenti D. eljárásban az (I) általános képletnél meghatározott, valamint R^3 és PG jelentése alkil-, benzil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-, 2-metoxi-etoxi-metil- vagy metoxi-metil-csoport – például nátrium-alkántioláttal, nátrium-aril-tioláttal, lítium-alkántioláttal, lítium-aril-tioláttal vagy trimetil-szilil-jodiddal eltávolítjuk az észtercsoportot és a védőcsoportot, majd a pH értékét beállítva kinyerjük a 3-hidroxi-antranilsav-származékot. Abban az esetben, ha R^3 jelentése 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-csoport, az észtercsoport eltávolítását tetrabutyl-ammonium-fluorid alkalmazásával hajthatjuk végre. Abban az esetben, ha R^3 jelentése benzilcsoport, az észtercsoportot például hidrogén és katalizátorként palládium/szén vagy platina(IV)-szulfid alkalmazásával végzett hidrogenolízis útján távolíthatjuk el.

E. eljárás: az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében



R^1 jelentése alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport,

R^2 jelentése hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

egy (VI) általános képletű vegyületből – amelynek képletében X és Y jelentése a fenti E. eljárásban az (I) általános képletnél meghatározott – úgy állíthatjuk elő, hogy egy, az R^1 csoportnak megfelelő aldehiddel és egy redukálószerrel, például nátrium-[ciano-trihidrido-borát](1-)-gyel és hidrogén-kloriddal, egy alkalmas oldószerben, például acetonitrilben, vízben vagy metanolban redukatív alkilezést hajtunk végre. Az N-alkil- és az N,N-dialkil-származékokat például kromatográfiás úton választjuk egy egymástól.

Intermedierek

II/a. eljárás: az olyan (II) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

úgy állíthatjuk elő, hogy egy (VII) általános képletű vegyüle-



tet – amelynek képletében X és Y jelentése a II/a. eljárásban a (II) általános képletnél meghatározott – például salétromsavval egy alkalmas oldószerben, például nitro-metánban, metilén-dikloridban vagy vízben, illetve salétromsav és kénsav keverékével nitrálunk.

II/b. eljárás: az olyan (II) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

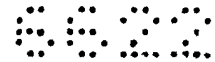
úgy állíthatjuk elő, hogy egy (VIII) általános képletű vegyületből – amelynek képletében X és Y jelentése a II/b. eljárásban a (II) általános képletnél meghatározott, és PG jelentése alkil-, benzil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-, 2-metoxi-etoxi-metil- vagy metoxi-metil-csoport – például a B. eljárás szerint eltávolítjuk a védőcsoportot.

II/c. eljárás: az olyan (II) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

X jelentése bróm-, klór- vagy jódatom, és

Y jelentése alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

úgy állíthatjuk elő, hogy egy (IX) általános képletű vegyületet – amelynek képletében Y jelentése a fenti II/c. eljárásban a



(II) általános képletnél meghatározott – szobahőmérsékleten vagy emelt hőmérsékleten, jégecetben például brómmal vagy klórral halogénezünk. A (IX) általános képletű vegyületek alternatív módon szobahőmérsékleten vagy emelt hőmérsékleten, trifluor-ecetsavban brómmal vagy jóddal és higany(II)-(trifluor-acetát)-tal is halogénezhethők.

II/d. eljárás: az olyan (II) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

X jelentése alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport, és

Y jelentése bróm-, klór- vagy jódatom,

úgy állíthatjuk elő, hogy egy (X) általános képletű vegyületet – amelynek képletében X jelentése az II/d. eljárásban a (II) általános képletnél meghatározott – például a II/c. eljárás szerint halogénezünk.

II/e. eljárás: az olyan (II) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XI) általános képletű vegyületből – amelynek képletében X és Y jelentése a II/e. eljárásban a (II) általános képletnél meghatározott, és R^3 jelentése alkil-,



benzil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-, 2-metoxi-etoxi-metil-, metoxi-metil- vagy 2,2,2-triklór-etil-csoport – például a C. eljárás szerint eltávolítjuk az észtercsoportot.

II/f. eljárás: az olyan (II) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

X és Y jelentése bróm-, klór- vagy jódatom,

úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XX) képletű vegyületet például a II/c. eljárás szerint halogénezünk.

III/a. eljárás: az olyan (III) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

PG jelentése alkil-, benzil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-, 2-metoxi-etoxi-metil- vagy metoxi-metil-csoport,

úgy állíthatjuk elő, hogy egy (VIII) általános képletű vegyületet – amelynek képletében X, Y és PG jelentése a III/a. eljárásban a (III) általános képletnél meghatározott – például az A. eljárás szerint redukálunk.

III/b. eljárás: az olyan (III) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, alkil-, alkil-tio-, fluor-alkil-csoport, klór-, fluoratom vagy triflu-



or-metoxi-csoport, és
PG jelentése alkil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil- vagy metoxi-metil-csoport,
úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XII) általános képletű vegyületet – amelynek képletében X, Y és PG jelentése a III/b. eljárásban a (III) általános képletnél meghatározott, DMG jelentése *terc*-butil-karbonil-, *terc*-butoxi-karbonil- vagy trifluor-acetil-csoport, és W jelentése hidrogénatom vagy brómatom – alkalmas oldószerben, például tetrahidrofuránban, alacsony hőmérsékleten egy alkil-lítiummal reagáltatunk. Az aril-lítium-származékok ezt követően szilárd szén-dioxiddal reagáltatjuk, megsavanyítjuk, majd a DMG csoportot emelt hőmérsékleten, vizes sósavoldattal eltávolítjuk.

III/c. eljárás: az olyan (III) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R^1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport,

R^2 jelentése hidrogénatom,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi- vagy trifluor-metoxi-csoport, és

PG jelentése alkil-, benzil-, 2-metoxi-etoxi-metil- vagy metoxi-metil-csoport,

úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XIII) általános képletű vegyületet – amelynek képletében X, Y, R^1 és PG jelentése a III/c. eljárásban a (III) általános képletnél meghatározott – alkalmas



oldószerben, például vízben vagy dioxánban hidrogén-peroxiddal és nátrium-hidroxiddal reagáltatunk. Ezt követően a pH-t beállítva kinyerjük a 3-hidroxi-antranilsav-származékot.

III/d. eljárás: az olyan (III) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

PG jelentése alkil-, benzil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-, 2-metoxi-etoxi-metil- vagy metoxi-metil-csoport,

például úgy állíthatjuk elő, hogy egy (V) általános képletű vegyületből – amelynek képletében R^1 , R^2 , X, Y és PG jelentése a III/d. eljárásban a (III) általános képletnél meghatározott – például a C. eljárás szerint eltávolítjuk az észtercsoportot.

III/e. eljárás: az olyan (III) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,



PG jelentése alkil- vagy benzilcsoport,
például úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XVIII) általános képletű vegyületet – amelynek képletében R^1 , R^2 , X, Y és PG jelentése a III/e. eljárásban a (III) általános képletnél meghatározott, és Z jelentése brómatom, jódatom vagy (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-csoport – egy bázist, például trietil-amint tartalmazó alkalmas oldószerben, például *N,N*-dimetil-formamidban vagy dioxánban palládium(II)-acetát, szén-monoxid, 1,3-bisz(difenil-foszfino)-propán és víz keverékével reagáltatunk.

IV/a. eljárás: az olyan (IV) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport, és

R^3 jelentése alkil-, benzil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-, 2-metoxi-etoxi-metil-, metoxi-metil- vagy 2,2,2-tri-klór-etil-csoport,

úgy állíthatjuk elő, hogy egy (IX) általános képletű vegyületet – amelynek képletében X, Y és R^3 jelentése a IV/a. eljárásban a (IV) általános képletnél meghatározott – például az A. eljárás szerint redukálunk.

IV/b. eljárás: az olyan (IV) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-,



aril- vagy aril-alkil-csoport,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport, és

R^3 jelentése alkil-, benzil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-, 2-metoxi-etoxi-metil-, metoxi-metil- vagy 2,2,2-tri-klór-etil-csoport,

úgy állíthatjuk elő, hogy egy (V) általános képletű vegyületből – amelynek képletében R^1 , R^2 , X, Y és R^3 jelentése a IV/b. eljárásban a (IV) általános képletnél meghatározott, és PG jelentése alkil-, benzil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-, 2-metoxi-etoxi-metil- vagy metoxi-metil-csoport, mimellett PG jelentése eltér R^3 jelentésétől – például a B. eljárás szerint eltávolítjuk a védőcsoportot.

IV/c. eljárás: az olyan (IV) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport,

R^2 jelentése alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport, és

R^3 jelentése alkil-, benzil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-me-

til-, 2-metoxi-etoxi-metil-, metoxi-metil- vagy 2,2,2-tri-
klór-etil-csoport,
úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XIV) általános képletű vegyületet – amelynek képletében X, Y és R^3 jelentése a IV/c. eljárásban a (IV) általános képletnél meghatározott – például az E. eljárás szerint alkilezünk.

V/a. eljárás: az olyan (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

R^3 és PG jelentése alkil-, benzil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-, 2-metoxi-etoxi-metil- vagy metoxi-metil-csoport,
úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XV) általános képletű vegyületet – amelynek képletében X, Y, PG és R^3 jelentése az V/a. eljárásban az (V) általános képletnél meghatározott – például az A. eljárás szerint redukálunk.

V/b. eljárás: az olyan (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-cso-



port,

R^3 és PG jelentése alkil-, benzil- vagy 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-csoport,

úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XVI) általános képletű vegyület – amelynek képletében X, Y, R^3 és PG jelentése az V/b. eljárásban az (V) általános képletnél meghatározott, és R^4 jelentése terc-butil-, terc-butoxi- vagy trifluor-metil-csoport – például egy savval, így vizes sósavoldattal vagy trifluor-ecet-savval hidrolizálunk, majd a pH beállítása után kinyerjük az antranilsav-származékot.

V/c. eljárás: az olyan (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport,

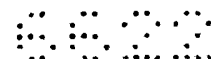
R^2 jelentése alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

R^3 és PG jelentése alkil-, benzil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-, 2-metoxi-etoxi-metil- vagy metoxi-metil-csoport,

úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XVII) általános képletű vegyület – amelynek képletében X, Y, R^3 és PG jelentése az V/c. eljárásban az (V) általános képletnél meghatározott – például az E. eljárás szerint alkilezünk.

V/d. eljárás: az olyan (V) általános képletű vegyületeket, ame-



lyek képletében

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, fluor-, klóratom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

R^3 és PG jelentése alkil- vagy benzilcsoport,

úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XVIII) általános képletű vegyületet – amelynek képletében R^1 , R^2 , X, Y és PG jelentése az V/d. eljárásban az (V) általános képletnél meghatározott, és Z jelentése brómatom, jódatom vagy [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi-csoport – egy bázist, például trietil-amint tartalmazó alkalmas oldószerben, például *N,N*-dimetil-formamidban vagy dioxánban palládium(II)-acetát, szén-monoxid, 1,3-bisz(difenil-foszfino)-propán és egy, az R^3 csoportnak megfelelő alkohol keverékével reagáltatunk.

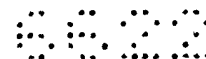
V/e. eljárás: az olyan (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom,

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, alkil-, alkil-tio-, fluor-alkil-csoport, fluor-, klóratom vagy trifluor-metoxi-csoport,

PG jelentése alkil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil- vagy metoxi-metil-csoport,

úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XII) általános képletű vegyületet – amelynek képletében X, Y és PG jelentése az V/e. eljárás-



rásban az (V) általános képletnél meghatározott, DMG jelentése terc-butyl-karbonil-, terc-butoxi-karbonil- vagy trifluor-acetil-csoport, és Z jelentése hidrogénatom vagy brómatom – alkalmas oldószerben, például tetrahydrofuranban, alacsony hőmérsékleten egy alkil-lítiummal reagáltatunk. Az aril-lítium-származékot ezt követően metil- vagy benzil-klór-formiáttal reagáltatjuk, majd a DMG csoportot emelt hőmérsékleten, vizes sósavoldattal eltávolítjuk.

VI/a. eljárás: az olyan (VI) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – amelynek képletében X és Y jelentése a VI/a. eljárásban a (VI) általános képletnél meghatározott – például az A. eljárás szerint redukálunk.

VI/b. eljárás: az olyan (VI) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XIX) általános képletű vegyület-



ből – amelynek képletében X és Y jelentése a VI/b. eljárásban a (VI) általános képletnél meghatározott, és PG jelentése alkil-, benzil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-, 2-metoxi-etoxi-metil- vagy metoxi-metil-csoport – például a B. eljárás szerint eltávolítjuk a védőcsoportot.

VI/c. eljárás: az olyan (VI) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XVI) általános képletű vegyületből – amelynek képletében X és Y jelentése a VI/c. eljárásban a (VI) általános képletnél meghatározott, és R^3 jelentése alkil-, benzil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-, 2-metoxi-etoxi-metil-, metoxi-metil- vagy 2,2,2-triklór-etil-csoport – például a C. eljárás szerint eltávolítjuk az észtercsoportot.

VI/d. eljárás: az olyan (VI) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

X és Y jelentése egymástól függetlenül alkoxi-, aril-oxi-, alkil-, alkil-tio-, aril-tio-, fluor-alkil-csoport, halogénatom, ciano-, metil-szulfonil-oxi-, (trifluor-metil)-szulfonil-oxi-, trifluor-metoxi- és (trifluor-metil)-tio-csoport,

úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XVII) általános képletű vegyületből – amelynek képletében X és Y jelentése a VI/d. eljárás



rásban a (VI) általános képletnél meghatározott, valamint PG és R³ jelentése alkil-, benzil-, 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-, 2-metoxi-etoxi-metil- vagy metoxi-metil-csoport – például a D. eljárás szerint eltávolítjuk az észtercsoportot és a védőcsoportot.

ELŐÁLLÍTÁSI PÉLDÁK

1. példa (A. eljárás)

A 4,6-dibróm-3-hidroxi-antranilsav előállítása

4,6-Dibróm-3-hidroxi-2-nitro-benzoészav

10,47 g (0,57 mol) 3-hidroxi-2-nitro-benzoészav, 9,85 g (0,57 mol) nátrium-acetát és 100 ml ecetsav hűtött keverékéhez kevertetés közben cseppenként hozzáadtunk 6,15 ml (0,12 mol) brómot. A keveréket 68 órán keresztül 60 °C hőmérsékleten kevertettük, majd szobahőmérsékletre hűtöttük és a sókat kiszűrtük. A szűrletet bepároltuk és a maradékot feloldottuk etil-acetát és víz keverékében, majd a keveréket 2 M sósavoldattal megsavanyítottuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd bepároltuk. A maradékként nyert 18,9 g nyers terméket előbb gyorskromatográfiás (flash chromatography) úton (szilikagél, toluol/ecetsav), majd metanolból történő kristályosítással tisztítottuk. Ennek eredményeként a címvegyületet 5,37 g mennyiségben nyertük. Olvadáspont: 201-202 °C (bomlás közben). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,20 (s, 1H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 164,42, 146,93, 139,10, 130,48, 116,17, 108,14. MS (EI, 70 eV): m/z

(rel. int.) 339, 341, 343 (M^+ , 49, 98, 46).

4,6-Dibróm-3-hidroxi-antranilsav

4,09 g (12 mmol) 3,6-dibróm-3-hidroxi-2-nitro-antranilsav, 160 mg (0,62 mmol) platina(IV)-szulfid és 150 ml etanol keverékét atmoszferikus nyomáson és szobahőmérsékleten 45 órán keresztül hidrogéneztek. A keveréket szűrtük és a szűrletet bepároltuk. A maradékként nyert 3,69 g nyers terméket gyorskromatográfiás úton (szilikagél, toluol/etil-acetát) tisztítottuk. Az így nyert anyagot metanolban feloldottuk és aktív szénnel derítettük, majd metanol és víz elegyéből kristályosítottuk. Ennek eredményeként a címvegyületet 2,51 g mennyiségben nyertük. Olvadáspont: 162-164,5 °C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6,96 (s, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 167,69, 140,56, 139,95, 121,81, 117,23, 112,53, 110,45. MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 309, 311, 313 (M^+ , 36, 72, 34).

2. példa (A. eljárás)

A 4-bróm-3-hidroxi-6-metoxi-antranilsav előállítás

4-Bróm-3-hidroxi-6-metoxi-benzoészav

1,24 g (7,40 mmol) 3-hidroxi-6-metoxi-benzoészav [Ellis, R. C., Whalky, W. B., Ball, K., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, (13) 1377-1382 (Eng), (1976)] és 100 ml ecetsav keverékét a teljes oldódásig 60 °C hőmérsékleten melegítettük. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtöttük, majd cseppenként hozzáadtunk 0,38 ml (7,4 mmol) brómot. A reakciókeveréket 3 órán keresztül ke-



vertettük, ezt követően csökkentett nyomás alatt bepároltuk, és így 1,74 g nyers terméket nyertünk. Ezt az anyagot szilikagél-kromatográfiás úton (1:10 térfogatarányú ecetsav/toluol) tisztítottuk, amelynek eredményeként 1,5 g mennyiségben nyertük a címvegyületet. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7,38 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,84 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ 168,95, 154,07, 149,60, 121,31, 119,63, 119,02, 116,57, 57,68.

4-Bróm-3-hidroxi-6-metoxi-2-nitro-benzoészav

361 mg (4,25 mmol) nátrium-nitrátot feloldottunk 4 ml vízben, majd az oldathoz hozzáadtunk 18 mg (0,04 mmol) lantan-(III)-nitrát-víz (1/6)-ot és 4 ml 12 M sósavat. Az oldatot 0 °C hőmérsékletre hűtöttük, majd 10 perc alatt részletekben hozzáadtuk a 4-bróm-3-hidroxi-6-metoxi-benzoészav 20 ml dietil-éterrel készített szuszpenzióját. Miután a hőmérséklet lassan szobahőmérsékletre emelkedett, a keveréket 7 órán keresztül kevertettük. A reakciókeveréket megosztottuk 20 ml víz és háromszor 30 ml metilén-diklorid között, a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és csökkentett nyomás alatt bepároltuk. A maradékként nyert termékkeveréket szilikagélen kromatografálva (1:2:8 térfogatarányú ecetsav/etil-acetát/toluol) tisztítottuk, amelynek eredményeként 0,6 g mennyiségben kaptuk a címvegyületet. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7,57 (s, 1H), 3,85 (s, 3H). MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 291/293 (M^+ , 21/19).

4-Bróm-3-hidroxi-6-metoxi-antranilsav

52 mg (0,18 mmol) 4-bróm-3-hidroxi-6-metoxi-2-nitro-ben-



zoesavat feloldottunk 7 ml etanolban, majd az oldathoz hozzáadtunk 2 mg platina(IV)-szulfidot. A keveréket atmoszferikus nyomáson és szobahőmérsékleten 18 órán keresztül hidrogéneztek. A keveréket szűrtük és a szűrletet csökkentett nyomás alatt bepároltuk. A maradékként nyert 50 mg nyers terméket szilkagélen kromatografálva (1:2:8 térfogatarányú ecetsav/etil-acetát/toluol) tisztítottuk. Ennek eredményeként a HPLC szerint 95 %-os tisztaságú címvegyületet 30 mg mennyiségben nyertük. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 6,40 (s, 1H), 3,88 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ 170,82, 154,76, 145,58, 137,80, 115,54, 102,08, 101,61, 57,62. MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 261/263 (M^+ , 80/79).

3. példa (A. eljárás)

A 6-fluor-3-hidroxi-4-propil-antranilsav-hidroklorid előállítás

Allil-{5-[(terc-butil-dimetil-szilil)-oxi]-2-fluor-fenil}-éter

65 g (0,27 mol) 5-[(terc-butil-dimetil-szilil)-oxi]-2-fluor-fenolt [Sinhababum A. K., Kawase, M., Borchardt, R. T., Tetrahedron Letters, 28, (36) 4139-4142 (1987)] 200 ml acetonban 40 ml (0,46 mol) allil-bromiddal és 50 g (0,36 mol) kálium-karbonáttal refluxhőmérsékleten 6 órán keresztül reagáltattunk. Az oldószert lepároltuk, majd a maradékot megosztottuk 500 ml víz és 500 ml dietil-éter között. A vizes fázist 250 ml dietil-éterrel extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. Ennek eredményeként nyers termék formájában 75 g allil-{5-[(terc-butil-di-



metil-szilil)-oxil]-2-fluor-fenil}-étert nyertünk. A nyers terméknek egy mintáját eluensként 5:95 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkelegy alkalmazásával szilikagélen oszlopkromatografálva tisztítottuk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,91 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz és $J_2 = 11,1$ Hz, 1H), 6,46 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz és $J_2 = 7,2$ Hz, 1H), 6,37-6,32 (m, 1H), 6,12-5,89 (m, 1H), 5,42 (dm, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,30 (dm, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,56 (dt, $J_1 = 1,6$ Hz és $J_2 = 3,7$ Hz, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,18 (s, 6H). MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 282 (M^+ , 7).

Allil-(2-fluor-5-metoxi-fenil)-éter

70 g (0,17 mol) 70 %-os tisztaságú allil-{5-[(terc-butil-dimetil-szilil)-oxil]-2-fluor-fenil}-étert 300 ml *N,N*-dimetil-formamidban 28,8 g (0,50 mol) kálium-fluoriddal és 52,5 g (0,37 mol) metil-jodiddal szobahőmérsékleten 75 percen keresztül reagáltattunk. A keverékhez ezt követően 27,6 g (0,20 mol) kálium-karbonátot adtunk, a reakciókeveréket egy éjszakán át szobahőmérsékleten, majd 4 órán keresztül 60 °C hőmérsékleten kevertettük. Az oldószer lepárlása után nyert maradékot megosztottuk víz és dietil-éter között, a szerves fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. Nyers termék formájában 42,4 g allil-(2-fluor-5-metoxi-fenil)-étert nyertünk. A nyers terméknek egy mintáját eluensként 1:9 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkelegy alkalmazásával szilikagélen oszlopkromatografálva tisztítottuk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,98 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz és $J_2 = 11,0$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J_1 = 2,9$ Hz és $J_2 = 7,1$ Hz, 1H), 6,38



(dt, $J_1 = 3,0$ Hz és $J_2 = 9,0$ Hz, 1H), 6,16-5,95 (m, 1H), 5,42 (dm, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,31 (dm, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,58 (dt, $J_1 = 1,5$ Hz és $J_2 = 5,4$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H). MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 182 (M^+ , 84).

4-Allil-2-fluor-5-metoxi-fenol

32,4 g (0,11 mol) 60 %-os tisztaságú allil-(2-fluor-5-metoxi-fenil)-étert feloldottunk 150 ml etilén-glikolban, majd az oldatot 16 órán keresztül 160 °C hőmérsékleten melegítettük. A reakciókeverékhez 1 liter vizet és 100 ml 2 M sósavoldatot adtunk, ezt követően pedig egyszer 500 ml és kétszer 250 ml di-etil-éterrel extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat egyszer 500 ml és egyszer 250 ml 0,7 M nátrium-hidroxid-oldattal extraháltuk. A vizes fázist 350 ml 2 M sósavoldattal megsavanyítottuk, majd háromszor 250 ml dietil-éterrel extraháltuk. Ezt követően a szerves fázist 100 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. Ennek eredményeként 24,5 g nyers terméket nyertünk. Ezt az anyagot szilikagélen oszlopkromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 1:9 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. A 4-allil-2-fluor-5-metoxi-fenolt 5,16 g mennyiségben nyertük. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,85 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,0-5,85 (m, 1H), 5,05 (m, 3H), 5,00 (m, 1H), 3,78 (s, 3H). MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 182 (M^+ , 84).

2-Fluor-5-metoxi-4-propil-fenol

5,16 g (28,3 mmol) 4-allil-2-fluor-5-metoxi-fenolt feloldottunk 150 ml etanolban, majd 250 mg 5 %-os palládium/szén katalizátort adtunk az oldathoz. A keveréket 6 órán keresztül szobahőmérsékleten és atmoszferikus nyomáson hidrogéneztek, majd további 100 mg 5 %-os palládium/szén katalizátort adtunk a keverékhez és 3 órán át folytattuk a reakciót. Ezt követően kiszűrtük a katalizátort és a szűrletet bepárooltuk. Olaj formájában és 4,52 g mennyiségben nyertük a 2-fluor-5-metoxi-4-propilfenolt. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9,53 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,46 (m, $J = 7,5$ Hz, 2H), 0,84 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 153,21, 144,84 (d, $J = 230$ Hz), 142,70 (d, $J = 13$ Hz), 120,41 (d, $J = 5$ Hz), 116,46 (d, $J = 19$ Hz), 101,25, 55,62, 30,68, 22,61, 13,71. MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 184 (M^+ , 69).

2-Fluor-5-metoxi-4-propil-fenil-triflát

4,52 g (24,5 mmol) 2-fluor-5-metoxi-4-propil-fenolt feloldottunk 100 ml metilén-dikloridban, majd az oldathoz 6,84 ml (49,1 mmol) trietil-amint és 5 mg (0,04 mmol) 4-(*N,N*-dimetil-amino)-piridint adtunk, majd az oldatot -70 °C hőmérsékletre hűtöttük. A lehűtött oldathoz 20 perc alatt cseppenként hozzáadtunk 6,19 ml (36,8 mmol) trifluor-metánszulfonsavanhidridet adtunk, és a reakciókeveréket további 20 percen keresztül -70 °C hőmérsékleten tartottuk. Ezt követően 100 ml metilén-dikloridot adtunk hozzá, és az oldatot 50 ml vízzel és kétszer 50 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd magnézium-



-szulfát felett szárítottuk. Az oldószert lepárolva 8,2 g nyers terméket nyertünk. Az anyagot eluensként metilén-dikloridot alkalmazva 70 g szilikagélen szűrtük keresztül, ezt követően pedig szilikagélen gyorskromatografálva (1:2 térfogatarányú metilén-diklorid/hexán) tisztítottuk. Ennek eredményeként olaj formájában és 6,08 g mennyiségben nyertük a 2-fluor-5-metoxi-4-propil-fenil-triflátot. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7,36 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,52 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,52 (m, $J = 7,5$ Hz, 2H), 0,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 153,62 (d, $J = 242$ Hz), 133,63 (d, $J = 15$ Hz), 132,96 (d, $J = 6$ Hz), 118,15 (q, $J = 320$ Hz), 117,75 (d, $J = 20$ Hz), 106,18, 56,51, 31,00, 21,92, 31,00, 21,92, 13,63. MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 316 (M^+ , 100).

Metil-2-fluor-5-metoxi-4-propil-benzoát

3,00 g (9,5 mmol) 2-fluor-5-metoxi-4-propil-fenil-triflátot, 2,91 ml (20,9 mmol) trietil-amint és 7,0 ml (173 mmol) metanolt feloldottunk 30 ml *N,N*-dimetil-formamidban, majd az oldatot átöblítettük szén-monoxiddal. Ezt követően 151 mg (0,37 mmol) 1,3-bisz(difenil-foszfino)-propánt és 84 mg (0,37 mmol) palládium(II)-acetátot adtunk az oldathoz. A reakciókeveréket 70 °C hőmérsékleten és atmoszferikus nyomáson 4,5 órán keresztül kevertettük, szűrtük és a szűrletet bepároltuk, majd a maradékot xilollal együtt ismét bepároltuk. Az oldószer eltávolítása után nyert maradékot megosztottuk dietil-éter és 2 M nátrium-hidroxid-oldat között. A szerves fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárít-

tottuk és az oldószert lepároltuk. Az így nyert 2,3 g nyers terméket gyors oszlopkromatográfia útján (szilikagél, 1:2 térfogatarányú metilén-diklorid/hexán) tisztítottuk. Ennek eredményeként olaj formájában és 1,46 g mennyiségben nyertük a metil-2-fluor-5-metoxi-4-propil-benzoátot. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7,28 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,53 (m, $J = 7,6$ Hz, 2H), 0,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 164,01 (d, $J = 4$ Hz), 155,21 (d, $J = 251$ Hz), 152,95, 138,30 (d, $J = 8$ Hz), 117,93 (d, $J = 24$ Hz), 115,26 (d, $J = 11$ Hz), 111,75, 55,88, 52,20, 31,32, 21,83, 13,66. MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 226 (M^+ , 100).

2-Fluor-5-hidroxi-4-propil-benzoésav

1,27 g (5,63 mmol) metil-2-fluor-5-metoxi-4-propil-benzoátot feloldottunk 20 ml metilén-dikloridban, majd az oldatot -20 °C hőmérsékletre hűtöttük. A lehűtött oldathoz 1,64 ml (16,9 mmol) bór-bromidot adtunk, és keverék hőmérsékletét lassan, 4,5 óra alatt 0 °C-ra emeltük. Hozzáadtunk 20 ml metilén-dikloridot és 25 ml 2 M nátrium-hidroxid-oldatot, és a keveréket egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettük. Hozzáadtunk 20 ml vizet, a fázisokat elválasztottuk, 20 ml metilén-dikloriddal extraháltuk és tömény sósavval pH 1-re savanyítottuk, amelynek eredményeként kicsapódott a sav. A keverékhez etil-acetátot adtunk, majd a fázisokat elválasztottuk. A vizes fázist további 50 ml etil-acetáttal extraháltuk, ezt követően az egyesített szerves fázisokat 20 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal



mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. Ennek eredményeként 1,09 g mennyiségben nyertük a 2-fluor-5-hidroxi-4-propil-benzoésavat. Olvadáspont: 134,5-135,5 °C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 12,88 (széles, 1H), 9,57 (széles, 1H), 7,23 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 11,6$ Hz), 2,48 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,53 (m, $J = 7,5$ Hz, 2H), 0,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 164,96 (d, $J = 3$ Hz), 154,38 (d, $J = 248$ Hz), 150,84 (d, $J = 2$ Hz), 135,82 (d, $J = 7$ Hz), 117,44 (d, $J = 24$ Hz), 116,28 (d, $J = 11$ Hz), 116,22, 31,38, 21,79, 13,65. MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 198 (M^+ , 38).

6-Fluor-4-hidroxi-2-nitro-4-propil-benzoésav

500 mg (2,52 mmol) 2-fluor-5-hidroxi-4-propil-benzoésavat 40 °C hőmérsékleten feloldottunk 50 ml nitro-metánban, majd 120 μl (2,52 mmol) 90 %-os salétromsavat adtunk az oldathoz. A reakciókeveréket 10 percen keresztül 40 °C hőmérsékleten, majd 2 órán át szobahőmérsékleten végeztük, ezt követően az oldószert lepároltuk. A maradékot feloldottuk 150 ml etil-acetátban, 10 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk és szárazra pároltuk. Ennek eredményeként 640 mg nyers terméket nyertünk. Az anyagot szilikagéllel, eluensként 50:1 térfogatarányú etil-acetát/ecetsav oldószerelegyet alkalmazva gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, és így a tiszta 6-fluor-3-hidroxi-2-nitro-4-propil-benzoésavat 294 mg mennyiségben kaptuk. Olvadáspont: 128,0-129,0 °C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 10,2 (széles, 1H), 7,39 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,63 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,55 (m, $J = 7,5$ Hz, 2H), 0,89 (t, $J = 7,4$



Hz, 3H). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ 162,49, 151,66 (d, $J = 245$ Hz), 143,69, 138,74 (d, $J = 5$ Hz), 138,17 (d, $J = 8$ Hz), 120,25 (d, $J = 23$ Hz), 113,82 (d, $J = 21$ Hz), 31,44, 2192, 13,60. MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 243 (M^+ , 88).

6-Fluor-3-hidroxi-4-propil-antranilsav-hidroklorid

274 mg (1,13 mmol) 6-fluor-3-hidroxi-2-nitro-4-propil-benzoésavat feloldottunk 25 ml dioxán és 40 ml víz elegyében, majd az oldathoz 25 mg 5 %-os palládium/szén katalizátort adtunk. A keveréket 3 órán keresztül szobahőmérsékleten és atmoszferikus nyomáson hidrogéneztek, ezt követően további 10 mg katalizátort adtunk hozzá, a hidrogénezést egy éjszakán át folytattuk, majd kiszűrtük a katalizátort, a szűrlethez további 10 ml dioxánt és újabb 30 mg katalizátort adtunk és a reakciót 3 órán keresztül folytattuk. A katalizátort kiszűrtük és a szűrletből az oldószeret lepároltuk. A maradékként nyert 205 mg nyers terméket szilikagélen végzett gyorskromatográfiával tisztítottuk, amelynek során eluensként 50:1 térfogatarányú etil-acetát/ecetsav oldószerkeletet alkalmaztunk. Az ennek eredményeként nyert 105 mg csaknem tiszta vegyületet feloldottuk 1,5 ml tetrahidrofuranban, majd 3 ml 3 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldat hozzáadásával kicsaptuk a hidrokloridsót. A sót háromszor 3 ml dietil-éterrel mostuk, majd vákuum alatt szárítottuk. Ennek eredményeként 88 mg mennyiségben nyertük a 6-fluor-3-hidroxi-4-propil-antranilsav-hidrokloridot. Olvadáspont: 173 °C (bomlás közben). ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 8,27 (széles, 5H), 6,23 (d, $J = 12,5$ Hz), 2,48 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,49 (m, $J = 7,5$ Hz, 2H), 0,86



(t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ 167,40, 155,73 (d, $J = 246$ Hz), 139,64 (d, $J = 4$ Hz), 138,11, 133,93 (d, $J = 10$ Hz), 103,91 (d, $J = 24$ Hz), 100,91 (d, $J = 16$ Hz), 31,68, 22,11, 13,82. MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 213 (M^+ , 59).

4. példa (A. eljárás)

A 4,6-diklór-3-hidroxi-antranilsav előállítása

4,6-Diklór-3-hidroxi-2-nitro-benzoészav

280 mg (1,35 mmol) 4,6-diklór-3-hidroxi-2-nitro-benzoészavat [108 526. számú európai szabadalmi bejelentés] 45 °C hőmérsékleten feloldottunk 35 ml nitro-metánban. Az oldathoz hozzáadtunk 63 μl (1,35 mmol) 90 %-os salétromsavat, majd 4 órán keresztül 45 °C hőmérsékleten melegítettük, ezt követően pedig az oldószert lepároltuk. A maradékot megosztottuk 100 ml etil-acetát és 5 ml víz között, a szerves fázist 5 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékként nyert 327 mg nyers terméket szilikagélen oszlopkromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 50:1 térfogatarányú etil-acetát/ecetsav oldószerelegyet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 232 mg mennyiségben nyertük a 4,6-diklór-3-hidroxi-2-nitro-benzoészavat. Olvadáspont: 186 °C (bomlás közben). ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 7,88 (s, 1H). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ 163,76, 147,25, 139,03, 133,06, 128,06, 126,28, 118,23. MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 253/251 (M^+ , 34/49).



4,6-Diklór-3-hidroxi-antranilsav-hidroklorid

223 mg (0,88 mmol) 4,6-diklór-3-hidroxi-2-nitro-benzoésavat feloldottunk 50 ml etanolban, majd az oldathoz hozzáadtunk 30 mg 10 %-os palládium/szén katalizátort. A keveréket egy órán keresztül szobahőmérsékleten és atmoszferikus nyomáson hidrogéneztek, ezt követően a katalizátort kiszűrtük, majd az oldószert lepároltuk. A maradékként nyert 205 mg nyers terméket szilikagélen oszlopkromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 50:1 térfogatarányú etil-acetát/ecetsav oldószerkeletet alkalmaztunk. Az így kapott anyagot 0,5 ml metanol és 1,5 ml víz elegyéből átkristályosítottuk. Szilikagélen ismételt oszlopkromatográfiát végeztünk, amelynek során eluensként 400:1 térfogatarányú etil-acetát/ecetsav oldószerkeletet használtunk. Ezt követően a szabad amint feloldottuk 0,6 ml tetrahidrofuránban, majd 1 ml 3 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldat és 1 ml dietil-éter hozzáadásával kicsaptuk a hidrokloridot. Ennek eredményeként 32 mg mennyiségben nyertük a 4,6-diklór-3-hidroxi-antranilsav-hidrokloridot. Olvadáspont: 231 °C (bomlás közben). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7,0 (széles, 5H), 6,68 (s, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 167,15, 140,27, 139,05, 122,49, 121,88, 116,24, 113,99. MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 223/221 (M^+ , 42/65).

5. példa (A. eljárás)

A 4-bróm-6-fluor-3-hidroxi-antranilsav előállítás

6-Fluor-3-metoxi-benzoésav



1,0 g (7,1 mmol) 4-fluor-3-metil-anizolt feloldottunk 16 ml piridin és 32 ml víz elegyében. Az oldathoz hozzáadtunk 3,4 g (21 mmol) kálium-permanganátot, majd a reakciókeveréket 3 órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk, ezt követően pedig egy éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagytuk. A reakciókeveréket szűrtük és a szűrletet metilén-dikloriddal extraháltuk. A vizes fázist sósavval megsavanyítottuk, amelynek eredményeként a termék kicsapódott. A 6-fluor-3-metoxi-benzooesavat 440 mg mennyiségben nyertük. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7,44-7,47 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 2H), 3,86 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ 167,55, 158,35 (d, $J = 192$ Hz), 156,30, 121,65 (d, $J = 8,7$ Hz), 120,63 (d), 118,94 (d, $J = 24,4$ Hz), 117,03, 56,59.

6-Fluor-3-hidroxi-benzooesav

500 mg (2,94 mmol) 6-fluor-3-metoxi-benzooesavat összekevertünk 20 ml frissen desztillált 48 %-os hidrogén-bromid-oldattal, majd a keveréket 14 órán keresztül 100°C hőmérsékleten melegítettük. A vizet és a hidrogén-bromidot lepároltuk, és a maradékként nyert 462 mg nyers terméket további tisztítás nélkül használtuk fel. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7,28-7,29 (m, 1H), 6,92-7,12 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ 167,80, 157,26 (d, $J = 249$ Hz), 154,77, 122,52 (d, $J = 10,4$ Hz), 120,49 (d, $J = 11$ Hz), 118,77 (d, $J = 19$ Hz), 118,58.

6-Fluor-3-hidroxi-2-nitro-benzooesav

100 mg (0,64 mmol) 6-fluor-3-hidroxi-benzooesavat feloldottunk 10 ml nitro-metánban, majd az oldatot 0°C hőmérsékletre



hűtöttük. A lehűtött oldathoz hozzáadtunk 31 μl (0,64 mmol) 90 %-os salétromsavat, és a reakciókeveréket 4 órán keresztül 0 °C hőmérsékleten, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagytuk. A reakciókeveréket bepároltuk és a maradékot szilikagélen gyorskromatografálva (toluol/etil-acetát/ecetsav) tisztítottuk. A terméket 22 mg mennyiségben nyertük. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7,32 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J_1 = 9,3$ Hz, $J_2 = 4,4$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ 164,97, 153,68 (d, $J = 247$ Hz), 148,78, 122,67, 122,56, 122,45, 122,13.

4-Bróm-6-fluor-3-hidroxi-2-nitro-benzoészav

22 mg (0,11 mmol) 6-fluor-3-hidroxi-2-nitro-benzoészavat feloldottunk 2 ml ecetsavban. Az oldathoz hozzáadtunk 10 mg (0,12 mmol) nátrium-acetátot és 10 μl (0,19 mmol) brómot, majd a reakciókeveréket 14 órán keresztül szobahőmérsékleten állni hagytuk. A reakciókeverék hőmérsékletét 50 °C-ra emeltük és a reakciót ezen a hőmérsékleten további 4 órán keresztül folytattuk. A bepárlás után nyert maradékot feloldottuk vízben, majd a pH beállítása után a vizes fázist etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist vízzel mostuk, majd bepároltuk. A maradékként kapott nyers terméket szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként toluol/etil-acetát/ecetsav oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként a terméket 23 mg mennyiségben nyertük. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 8,0 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H). MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 279/281 (M^+ , 40/38).

4-Bróm-5-fluor-3-hidroxi-antranilészav



22 mg (0,78 mmol) 4-bróm-6-fluor-3-hidroxi-2-nitro-benzoesavat feloldottunk 10 ml etanolban, majd az oldathoz hozzáadtunk 2 mg platina(IV)-szulfidot. A keveréket 14 órán keresztül szobahőmérsékleten és atmoszferikus nyomáson hidrogéneztek. Ezt követően a keveréket szűrtük, majd a szárletet bepároltuk. A maradékként kapott nyers terméket szilikagélen gyorskromatografálva (toluol/etil-acetát/ecetsav) tisztítottuk, amelynek eredményeként a terméket 4 mg mennyiségben nyertük. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 6,44 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H). MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 249/251 (M^+ , 93/90).

6. példa (B. eljárás)

A 3-hidroxi-4-klór-6-(trifluor-metil)-antranilsav előállítás

1-Klór-2-metoxi-3-nitro-5-(trifluor-metil)-benzol

5,3 g (22 mmol) 2-klór-6-nitro-4-(trifluor-metil)-fenolt [2 733 682. számú német szövetségi köztársasági szabadalmi bejelentés] feloldottunk 120 ml acetonban. Az oldathoz hozzáadtunk 6,1 g (44 mmol) kálium-karbonátot és 4,3 ml (44 mmol) dimetil-szulfátot, majd a keveréket 3 órán keresztül 80°C hőmérsékleten melegítettük. Az oldószert lepároltuk és a maradékként kapott nyers terméket feloldottuk etil-acetátban. Az oldatot két alkalommal 2 M nátrium-hidroxid-oldattal és két alkalommal telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. Maradékként 7,9 g mennyiségben egy barna olajat nyertünk. Az olajat szilikagélen oszlopkromatografálva tisztítottuk,

amelynek során eluensként 100:100:1 térfogatarányú etil-acetát/toluol/ecetsav oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként a címvegyületet sárga olaj formájában és 3,9 g mennyiségben nyertük. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,99 (d, $J = 2,08$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 2,08$ Hz, 1H), 4,09 (s, 3H). MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 257/255 (M^+ , 17/49).

3-Klór-2-metoxi-5-(trifluor-metil)-anilin

3,46 g (13,5 mmol) 1-klór-2-metoxi-3-nitro-5-(trifluor-metil)-benzolt feloldottunk 74 ml metanolban. Az oldathoz hozzáadtunk 13 ml (26 mmol) 2M sósavoldatot és 0,44 g 10 %-os palládium/szén katalizátort. A keveréket 90 percen keresztül atmoszferikus nyomáson és szobahőmérsékleten hidrogéneztek, majd a katalizátort kiszűrtük és a szűrletet bepárooltuk. A maradékként kapott nyers terméket szilikagélen végzett gyorskromatográfiával tisztítottuk, amelynek során eluensként előbb 1:2 térfogatarányú metilén-diklorid/hexán, ezt követően pedig 100:0,1 térfogatarányú etil-acetát/ammónium-hidroxid-oldat oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként a címvegyületet olaj formájában és 3,08 g mennyiségben nyertük. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,00 ($J = 1,8$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 1,95$ Hz, 1H), 4,11 (széles s, 2H), 3,87 (s, 3H). MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 227/225 (M^+ , 17/58).

3-(Izonitrozo-acetamido)-1-klór-2-metoxi-5-(trifluor-metil)-benzol

334 mg (2,02 mmol) klorál-hidrátot feloldottunk 6 ml víz-



ben. Az oldathoz hozzáadtuk 350 mg (1,55 mmol) 3-klór-2-metoxi-5-(trifluor-metil)-anilin 2 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készített oldatát, valamint 2 ml vizet és 0,14 ml (1,7 mmol) 12 M sósavat. A reakciókeveréket 15 percen keresztül 95 °C hőmérsékleten kevertettük. A keverékhez hozzáadtunk 431 mg (6,21 mmol) hidroxil-amin-hidrokloridot, majd a keverést 160 percen keresztül 95 °C hőmérsékleten folytattuk. A keveréket bepároltuk, a maradékot xilollal együtt ismét bepároltuk, majd az így nyert maradékot megosztottuk etil-acetát és víz között. A vizes fázist telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal pH 7 értékre semlegesítettük, és ezt követően két alkalommal etil-acetáttal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A maradékként kapott 448 mg nyers terméket szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során 1:20 → 1:4 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkelet-gradienst alkalmaztunk. Ennek eredményeként a címvegyületet fehér por formájában és 146 mg mennyiségben nyertük. ¹H-NMR (CD₃OD): δ 8,57 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 3,94 (s, 3H). MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 298/296 (M⁺, 18/61).

6-Klór-7-metoxi-4-(trifluor-metil)-izatin

188 mg (0,63 mmol) 3-(izonitrozo-acetamido)-1-klór-2-metoxi-5-(trifluor-metil)-benzolt feloldottunk 4 ml tömény kénsavban, majd az oldatot 75 percen keresztül 83 °C hőmérsékleten kevertettük. A reakciókeveréket 75 ml jeges vízre öntöttük. A keveréket kétszer 50 ml etil-acetáttal extraháltuk, nátrium-



-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A maradék-ként kapott 220 mg nyers terméket szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során 1:4 \longrightarrow 4:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkelet-gadienst alkalmaztunk. Ennek eredményeként a sárga címvegyületet 13 mg mennyiségben és az NMR szerint tautomer keverék formájában nyertük. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7,41 és 7,35 (2s, 1H), 3,95 és 3,90 (2s, 3H). MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 281/279 (M^+ , 24/77).

4-Klór-3-metoxi-6-(trifluor-metil)-antranilsav

13 mg (0,046 mmol) 6-klór-7-metoxi-4-(trifluor-metil)-izantint feloldottunk 0,20 ml (0,13 mmol) 0,68 M nátrium-hidroxid-oldat és 0,20 ml víz elegyében, majd az oldatot +7 °C hőmérsékletre hűtöttük. A lehűtött oldathoz egy perc alatt cseppenként hozzáadtuk 14 μl (0,14 mmol) 30 %-os hidrogén-peroxid 0,49 ml (0,33 mmol) 0,68 M nátrium-hidroxid-oldattal készített oldatát. A reakciókeveréket 75 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően további 10 μl hidrogén-peroxidot adtunk +7 °C hőmérsékleten a keverékhez, majd a keverést további két órán keresztül szobahőmérsékleten folytattuk. Ekkor 54 μl (0,94 mmol) ecetsavat adtunk a keverékhez, de nem történt precipitáció. A keverékhez 2 ml etil-acetátot adtunk, majd telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat hozzáadásával a pH értékét 6-ra emeltük. A vizes fázist három alkalommal etil-acetáttal extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat bepároltuk és a maradékot toluollal együtt két alkalommal ismét bepároltuk. A maradékot szilikagélen gyorskromatografálva tisztí-

tottuk, amelynek során 100:0 \longrightarrow 100:1 térfogatarányú etil-acetát/ecetsav oldószerkelegy-gradienst alkalmaztunk. Ennek eredményeként a címvegyületet 5 mg mennyiségben nyertük. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 6,98 (s, 1H), 3,87 (s, 3H). MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 271/269 (M^+ , 17/48).

3-Hidroxi-4-klór-6-(trifluor-metil)-antranilsav

5 mg (0,019 mmol) 4-klór-3-metoxi-6-(trifluor-metil)-antranilsavat feloldottunk 1 ml dietil-éterben, majd az oldathoz hozzáadtunk 20 μl 2 M sósavoldatot. Az oldatot bepároltuk, és a maradékot toluollal együtt ismét bepároltuk. A maradékot feloldottuk 2 ml metilén-dikloridban, -60°C hőmérsékletre hűtöttük, majd az oldathoz hozzáadtunk 9 μl (0,092 mmol) bór-bromidot, és a reakciókeveréket ezt követően 3 percen keresztül -60°C hőmérsékleten, 3 órán át 1°C -on, majd 6 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. További 4 μl (0,04 mmol) bór-bromidot adtunk -35°C hőmérsékleten a keverékhez, ezt követően pedig szobahőmérsékleten folytatuk újabb 2 órán keresztül a keverést. A reakciókeveréket -20°C hőmérsékletre hűtöttük, majd 2 ml jéghideg telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatra öntöttük, és az így nyert keveréket egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Hozzáadtunk 2 ml metilén-dikloridot, majd a pH értékét 5-re állítottuk be. A fázisokat elválasztottuk, és a vizes fázist három alkalommal etil-acetáttal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A maradékként kapott nyers terméket szilikagéloszlopon tisztítottuk, amelynek során elu-



ensként 100:0 \longrightarrow 100:1 térfogatarányú etil-acetát/ecetsav oldószerkelegy-gradienst alkalmaztunk. Ennek eredményeként a címvegyületet 3 mg mennyiségben izoláltuk. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 6,97 (s, 1H). MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 257/255 (M^+ , 0,16/0,54).

7. példa (E. eljárás)

A 4,6-dibróm-N-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-butil]-3-hidroxi- -antranilsav előállítása

1-(4-bróm-butil)-2,4-dimetoxi-benzol

100 ml vízmentes tetrahydrofuranhoz 7,17 g (50 mmol) kereskedelmi forgalomban beszerezhető réz(I)-bromidot és 8,68 g (100 mmol) vízmentes lítium-bromidot adtunk. Erőteljes rázás után egy sötétzöld oldatot nyertünk. Ennek az oldatnak 11,5 milliliterét (5,75 mmol) hozzáadtuk 74,8 g (346 mmol) 1,4-dibróm-bután 90 ml tetrahydrofuranal készített keverékéhez. A keveréket 40 °C hőmérsékletre melegítettük, majd 45 perc alatt hozzáadtuk 115 mmol standard módszerekkel előállított (2,4-dimetoxi-fenil)-magnézium-bromid 100 ml tetrahydrofuranal készített oldatát. A hőmérsékletet mindvégig 50 °C alatt tartottuk. A beadagolás után a keveréket további egy órán keresztül 50 °C hőmérsékleten kevertettük. A reakciókeveréket a 30 °C hőmérséklet eléréséig hűlni hagytuk, majd 200 ml jeges vízre öntöttük. Tízperces intenzív keverés után sötétkékké vált a keverék, amelyet ezt követően kétszer 250 ml dietil-éterrel extraháltunk, magnézium-szulfát felett szárítottunk és bepároltunk. Az 1,4-



-dibróm-bután feleslegét kidesztilláltuk, és a maradékot 95:5 térfogatarányú hexán/etil-acetát eluens alkalmazásával rövid szilikagéloszlopon szűrtük keresztül. Bepárlás után a címvegyületet színtelen folyadék formájában és 23,0 g mennyiségben nyertük. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,44-6,39 (m, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,42 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,56 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 159,13, 158,24, 129,90, 122,56, 103,74, 98,44, 55,30, 55,22, 33,87, 32,47, 28,56 (két átfedő szénatom). MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 274/272 (M^+ , 100/96), 151 (54), 121 (43), 91 (14).

4-(2,4-Dimetoxi-fenil)-butiraldehid

11,0 g (41,2 mmol) 1-(4-bróm-butil)-2,4-dimetoxi-benzol, 6,75 g (80,3 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát, 9,03 g (60,2 mmol) nátrium-jodid és 80 ml dimetil-szulfoxid keverékét 1,5 órán keresztül 105 °C hőmérsékleten kevertettük. A reakciókeveréket hagytuk némileg lehűlni, majd 240 ml jeges vizet adtunk hozzá. Az így kapott keveréket kétszer 200 ml dietil-éterrel extraháltuk, az egyesített szerves fázist 50 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt betöményítettük. A maradékot szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelynek során eluensként 80:20 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószer-elegyet alkalmaztunk. Ennek eredményeként a címvegyületet színtelen folyadék formájában és 3,56 g mennyiségben nyertük. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9,74 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 7,9$ Hz,



1H), 6,45-6,40 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,59 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,44-2,39 (m, 2H), 1,90 (kvintett, $J = 7,4$ Hz, 2H). ^{13}C -NMR (CDCl₃): δ 202,91, 159,32, 158,28, 130,14, 121,90, 103,78, 98,44, 55,28, 55,16, 43,25, 28,80, 22,50. MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 208 (M^+ , 31), 164 (44), 151 (100), 121 (76), 91 (16).

4,6-Dibróm-N-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-butil]-3-hidroxi-antranil-sav

93 mg (0,30 mmol) 4,6-dibróm-3-hidroxi-antranilsav és 128 mg (0,90 mmol) nátrium-szulfát 10 ml metanollal készített keverékéhez hozzáadtuk 62 mg (0,30 mmol) 4-(2,4-dimetoxi-fenil)-butiraldehid 2 ml vízmentes metanollal készített oldatát. A reakciókeveréket 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. 30 mg (0,48 mmol) nátrium-[ciano-trihidrido-borát](1-) hozzáadása után a keveréket további 2 órán keresztül kevertettük. Ezt követően 1 ml jégcetet adtunk a keverékhez, majd az oldószert lepároltuk. A maradékot megosztottuk 40 ml etil-acetát és 5 ml víz között. A fázisokat szétválasztottuk, majd a vizes fázist szilárd nátrium-kloriddal telítettük és kétszer 20 ml etil-acetáttal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradék etil-acetátból végzett átkristályosításával 24 mg kristályos terméket nyertünk. Az anyalúgot szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelynek során eluensként 60:40:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán/jégcet oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként további 17 mg terméket kaptunk. A



két termékrészletet egyesítettük, majd 14 ml 60:40 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkelegetből átkristályosítottuk, és így a címvegyületet fehér kristályok formájában és 28 mg mennyiségben nyertük. Bomláspon: >150 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,06 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 8,2 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,46 (m, 4H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ 168,29, 158,72, 157,78, 142,66, 138,29, 129,68, 122,93 (két átfedő szénatom), 121,91, 111,38, 109,64, 104,26, 98,27, 55,20, 55,01, 44,93, 29,48, 28,53, 26,76. MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 505/503/501 (M⁺, 1/2/1), 461/459/457 (21/42/23), 281/279/277 (26/54/32).

8. példa (E. eljárás)

A 4,6-dibróm-3-hidroxi-N-[(2-tienil)-metil]-antranilsav

előállítás

4,6-Dibróm-3-hidroxi-N-[(2-tienil)-metil]-antranilsav

105 mg (0,34 mmol) 4,6-dibróm-3-hidroxi-antranilsav és 240 mg (1,7 mmol) nátrium-szulfát 1 ml metanollal készített keverékéhez hozzáadtuk 38 mg (0,34 mmol) 2-formil-tiofén 0,8 ml vízmentes metanollal készített oldatát. A reakciókeveréket egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettük. 32 mg (0,51 mmol) nátrium-[ciano-trihidrido-borát](1-) hozzáadása után a keveréket további 2 napon keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően 1 ml jégacetet adtunk a keverékhez, majd az oldószert vákuum alatt eltávolítottuk. A maradékot megosztottuk 20



ml etil-acetát és telített, vizes nátrium-klorid-oldat között. A fázisokat szétválasztottuk, majd a vizes fázist 20 ml etil-acetáttal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfát felett szárítottuk és csökkentett nyomás alatt betöményítettük. Az így nyert maradékot szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelynek során eluensként 30:30:20:3 térfogatarányú metilén-diklorid/hexán/etil-acetát/-jégecet oldószerkeletet alkalmaztunk. Az így nyert anyag preparatív HPLC útján (50:50:1 térfogatarányú víz/acetonitril/jégecet) végzett további tisztítása sárgás szilárd anyag formájában és 17 mg mennyiségben eredményezte a címvegyületet. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7,26 (dd, $J = 5$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,92 (dd, $J = 5$ Hz, $J = 5$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H). MS (TSP): m/z (rel. int.) 410/408/406 (M+1, 5/12/7), 234/232 (31/28), 154 (100).

Farmakológiai vizsgálat

Anyagok

A [karboxi- ^{14}C]3-hidroxi-antranilsavat (6 mCi/mmol) Dr. E. Shaskan és Dr. L. Spitznagel (University of Connecticut, Farmington, Connecticut, Amerikai Egyesült Államok) bocsátotta a rendelkezésünkre. A [^3H]kinolinsavat {[^3H]KIN} a következő helyről kaptuk: Nuclear Research Center, Negev, Izrael. Az összes többi vegyszert és reagenst a kereskedelemből szereztük be.

Szövetpreparátumok

A szokványos vizsgálatok során 150-200 g testtömegű him

Sprague-Dawley patkányokat dekapitáltunk, majd az agyakat gyorsan kimetszettük és jégre helyeztük. Négyszeres mennyiségű (tömeg/térfogat) desztillált vízben a teljes előagyat vagy az egyedi központi idegrendszeri régiót szonikáltuk, 4 °C hőmérsékleten 20 percen keresztül 50 000 g mellett centrifugáltuk, és az így nyert felülúszót használtuk fel a vizsgálatban. A szubcelluláris frakcionálást Mena és munkatársai módszerével (1980) végeztük, amelynek során a következő frakciókat gyűjtöttük: P1 (magfrakció), P2 (nyers synaptosomal frakció), P3 (mikroszomális frakció), oldható (citoszolfrakció), myelin, synaptosomák, valamint mitokondriumok. A vizsgálat előtt az összes oldhatatlan frakciót szonikáltuk.

3-Hidroxi-antranilát-oxigenáz enzim (3-HAO) aktivitásának mérése

A szokványos vizsgálatok során 20 µl szöveti extraktumot (ami ekvivalens 5 mg eredeti szövet nedves tömeggel) inhibitor nélkül vagy 10 µl-ben lévő inhibitor jelenlétében, 37 °C hőmérsékleten 30 percen keresztül a következő összetételű oldatban inkubáltuk: 0,3 mM Fe(SO₄)₂, 38 mM 4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-etánszulfonsav (HEPES)/nátrium-hidroxid puffer (pH 6,0), valamint 5 µM [¹⁴C]3HANA 195 µl végtérfogatban. A vakértékeket azonos körülmények között, azonban olyan szövet alkalmazásával nyertük, amelyet előzetesen 5 percen keresztül forró vízfürdőben melegítettünk. Az inkubálást 50 µl 6 % perklórsavoldat hozzáadásával fejeztük be, a csöveket jégen lehűtöttük, és a csapadékot Beckman mikrofugában végzett kétperces centrifugálással eltávolítottuk. A felülúszó 220 µl-ét 0,5 × 2 cm mére-



tű Dowex 50W (200-400 mesh) kationcserélő oszlopra vittük, majd a képződött [^{14}C]KIN kinyeréséhez 1 ml desztillált vízzel lemostuk. Az eluátumhoz 5,5 ml szcintillációs folyadékot adtunk, majd folyadékszscintillációs spektrometriás úton meghatároztuk a radioaktivitást. Az előzetes kísérletek azt jelezték, hogy ezzel az eljárással a [^{14}C]QUIN 90-95 %-a kinyerhető, míg az el nem reagált [^{14}C]3HANA visszamarad az oszlopon.

Gyógyszerkészítmények

A találmány szerinti kezelési eljárásban a beadást szokásosan orális, rectalis vagy parenteralis úton végezhetjük, amelynek során a dózismennyiség például körülbelül 1-3000 mg/kg, előnyösen körülbelül 10-1000 mg/kg és különösen előnyösen körülbelül 25-250 mg/kg közötti értékű lehet, amelyet naponta adhatunk be, 1-4 órás adagolási intervallumok mellett. A dózis – egyebek mellett – függ a beadási módtól; egy különösen előnyös megoldás értelmében intravénás infúzió útján adunk be egy (I) általános képletű vegyületet tartalmazó vizes oldatot. Nyilvánvaló, hogy az egyedi betegeknek megfelelő dózismennyiség és adagolási előírások megállapításakor a kezelést végző orvosnak figyelembe kell venni a betegség súlyosságát, a beteg korát és egyéb tényezőket is.

A találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményeket szokásosan a következő készítményformákká formálhatjuk: orális beadásra szolgáló tabletták, pirulák, kapszulák, szirupok, porok vagy granulák; parenteralis beadásra szolgáló steril parenteralis oldatok vagy szuszpenziók; vagy rectalis



beadásra szolgáló kúpok.

Az olyan gyógyszerkészítmények előállítása során, amelyek orális beadásra alkalmas dózisegységek formájában tartalmaznak egy (I) általános képletű vegyületet, úgy járunk el, hogy a kiválasztott vegyületet összekeverjük egy szilárd vivőanyaggal, például laktózzal, szacharózzal, szorbittal, mannittal, keményítővel, például burgonyakeményítővel, kukoricakeményítővel vagy amilopektinnel, cellulózszármazékokkal, egy kötőanyaggal, például zselatinnal vagy poli(vinil-pirrolidon)-nal, valamint egy kenőanyaggal (lubrikánssal), például magnézium-sztearáttal, kalcium-sztearáttal, polietilén-glikollal, viaszokkal, paraffinnal stb., majd az így nyert keveréket tabletákká préseljük. Amennyiben drázsékra van szükség, a fentiekben ismertetett módon előállított tablettamagokat bevonhatjuk például egy gumi-arábikumot, zselatint, talkumot, titán-dioxidot stb. tartalmazó tömény cukoroldattal. Alternatív módon eljárhatunk úgy is, hogy a tablettát ismert módon egy illékony szerves oldószerben vagy illékony szerves oldószerkeverékében, illetve vízben oldott polimerrel vonjuk be. Az eltérő hatóanyagokat tartalmazó vagy a hatóanyagokat eltérő mennyiségben tartalmazó tabletták könnyű megkülönböztethetősége érdekében színezőanyagokat adhatunk az előbbiekben említett bevonóanyagokhoz.

A lágú zselatinkapszulák előállítása esetén a hatóanyagot összekeverhetjük például egy növényi olajjal vagy polietilén-glikollal. A kemény zselatinkapszulák egyrészt például olyan granulák formájában tartalmazhatják a hatóanyagot, amely granulák előállításához a tabletták előállításánál a fentiekben em-



lített vivőanyagokat, így szacharózt, mannitot, keményítőkat (például burgonyakeményítő, kukoricakeményítőt vagy amilopektint), cellulózszármazékokat vagy zselatint alkalmazunk, másrészt a kemény zselatinkapszulákba folyadékok vagy félszilárd anyagok formájában is betölthetjük a hatóanyagot.

A rectalis felhasználásra alkalmas dózisegységek oldatok vagy szuszpenziók lehetnek, illetve az ilyen készítmények előállíthatók olyan kúpok formájában is, amelyek a hatóanyagot egy neutrális zsírral összekevert állapotban tartalmazzák. Ebbe a körbe tartoznak a hatóanyag és egy növényi olaj vagy paraffinolaj keverékét tartalmazó rectalis zselatinkapszulák is.

Az orális beadásra alkalmas folyékony készítmények például szirupok, szuszpenziók vagy oldatok formájában lehetnek, amelyek cukor, valamint etanol, víz, glicerin és propilénglikol keverékeiben körülbelül 0,2 tömeg% és körülbelül 20 tömeg% közötti mennyiségben tartalmazzák a hatóanyagot. Az ilyen folyékony készítmények adott esetben színezőanyagokat, ízesítőanyagokat, szacharint és sűrítőszerként (karboxi-metil)-cellulózt, valamint más, a szakterületen jól ismert vivőanyagokat is tartalmazhatnak.

A parenteralis alkalmazásra szolgáló oldatokat a hatóanyag egy vízoldható, gyógyszerészetileg elfogadható sójának vizes oldataként állíthatjuk elő. Ezek az oldatok a hatóanyagot előnyösen körülbelül 0,5 tömeg% és körülbelül 10 tömeg% közötti mennyiségben tartalmazzák. Az oldatok stabilizálószerket és/vagy pufferanyagokat is tartalmazhatnak. Előnyösen különböző méretű dózisegység-ampullákba csomagoljuk az oldatokat.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészeti-
tileg elfogadható sója, ahol a képletben

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom,

X jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, és

Y jelentése klór-, bróm- vagy jódatom.

2. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amely a 4,6-dibróm-
3-hidroxi-antranilsav.

3. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amely a 4,6-diklór-
-3-hidroxi-antranilsav.

4. Eljárás egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű
vegyület előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

A) egy (II) általános képletű vegyületet – amelynek képle-
tében X jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, és Y je-
lentése klór-, bróm- vagy jódatom – redukálunk;

B) egy (III) általános képletű vegyületből – amelynek kép-
letében R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, X jelentése fluor-,
klór-, bróm- vagy jódatom, Y jelentése klór-, bróm- vagy jóda-
tom, és PG jelentése védőcsoport, például alkil-, benzil-, 2-
-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-, metoxi-metil- vagy 2-metoxi-
-etoxi-metil-csoport – eltávolítjuk a védőcsoportot;

C) egy (IV) általános képletű vegyületből – amelynek kép-
letében R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, X jelentése fluor-,
klór-, bróm- vagy jódatom, Y jelentése klór-, bróm- vagy jóda-
tom, és R^3 jelentése alkil-, benzil-, 2-(trimetil-szilil)-eto-
xi-metil-, 2-metoxi-etoxi-metil-, metoxi-metil- vagy 2,2,2-tri-
klór-etil-csoport – eltávolítjuk az észtercsoportot;



D) egy (V) általános képletű vegyületből – amelynek képletében R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, X jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, és Y jelentése klór-, bróm- vagy jódatom, valamint R^3 és PG jelentése alkil-, benzil-, 2-(trime-til-szilil)-etoxi-metil-, 2-metoxi-etoxi-metil- vagy metoxi-me-til-csoport – eltávolítjuk az észtercsoportot és a védőcsoportot.

5. Gyógyszerkészítmény, amely egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozót és hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyületet – amelynek képletében

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom,

X jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, és

Y jelentése klór-, bróm- vagy jódatom –
tartalmaz.

6. Egy (I) általános képletű vegyület – amelynek képletében

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom,

X jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, és

Y jelentése klór-, bróm- vagy jódatom –
gyógyászati felhasználásra.

7. Egy 6. igénypont szerinti vegyület neurodegeneráció megelőzésére vagy kezelésére szolgáló szerként történő felhasználásra.

8. Egy (I) általános képletű vegyületnek – amelynek képletében

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom,

X jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, és



Y jelentése klór-, bróm- vagy jódatom -
egy neurodegeneráció megelőzésére vagy kezelésére szolgáló
gyógyszerkészítmény előállítására történő felhasználása.

9. Eljárás neurodegeneráció megelőzésére vagy kezelésére,
azzal jellemezve, hogy egy ilyen kezelésre szoruló be-
tegnak hatásos mennyiségben egy (I) általános képletű vegyüle-
tet - amelynek képletében

R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom,

X jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, és

Y jelentése klór-, bróm- vagy jódatom -

adunk be.

A meghatalmazott:

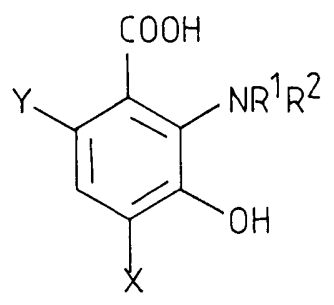
Beliczky László
szabadalmi ügyvivő
az S.P.O. A. Kft. részéről
Szabadalmi Irodája
H-1062 Budapest, Aranybányai út 113.
Telefon: 34 449234 / fax: 34 344323

4 lep rajz
Samm

AGS 02490

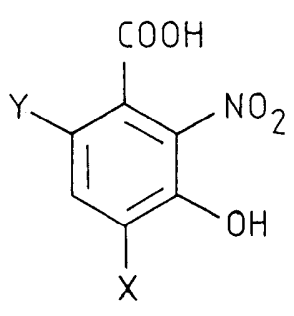
Közzététel példány

61.074 / BE
4/1

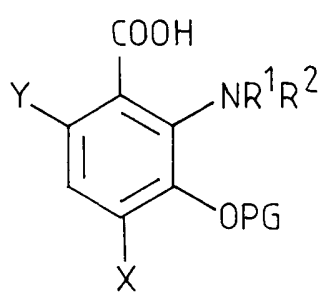


2714

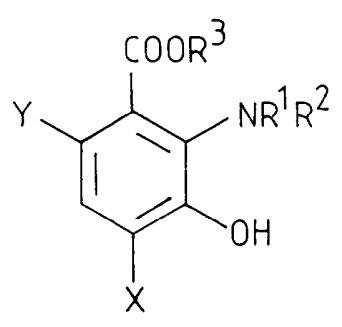
(I)



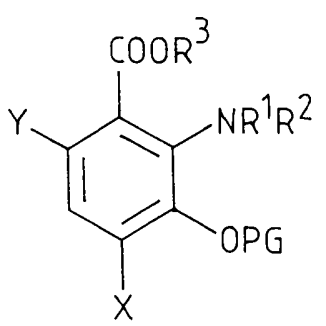
(II)



(III)

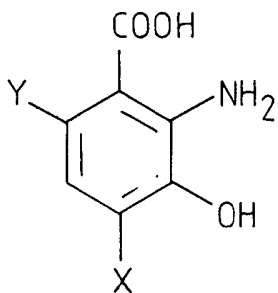


(IV)

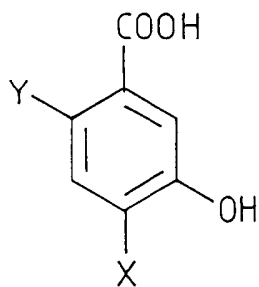


(V)

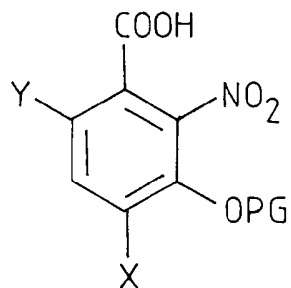
Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24910, Fax: 34-24-323



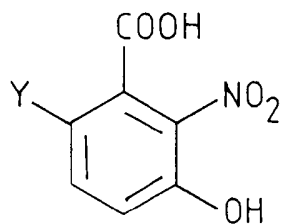
(VI)



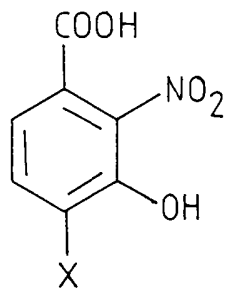
(VII)



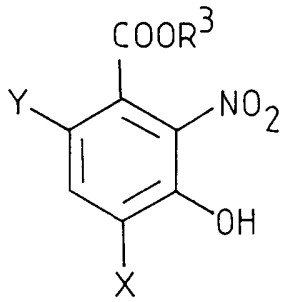
(VIII)



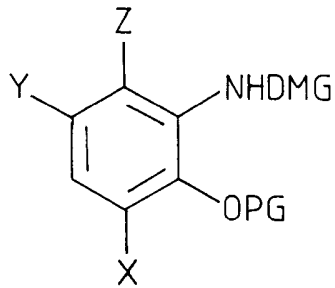
(IX)



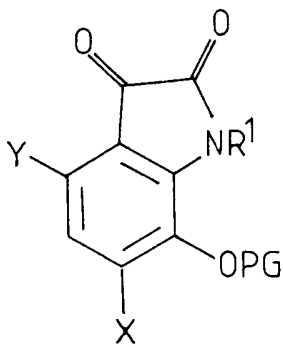
(X)



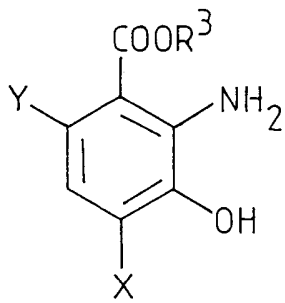
(XI)



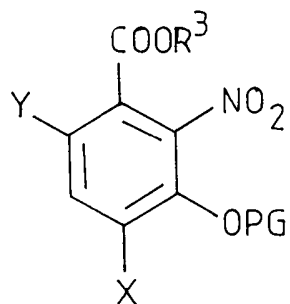
(XII)



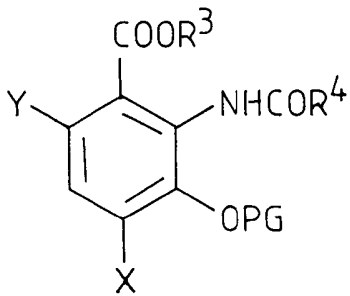
(XIII)



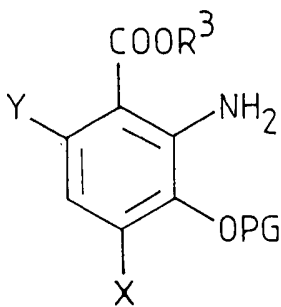
(XIV)



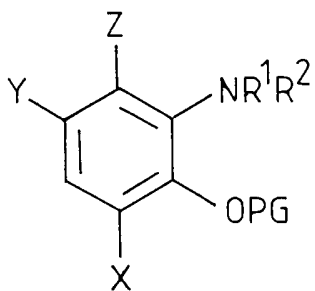
(XV)



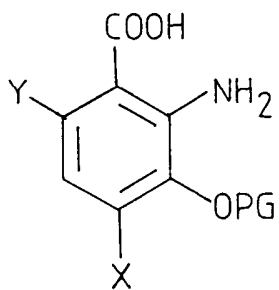
(XVI)



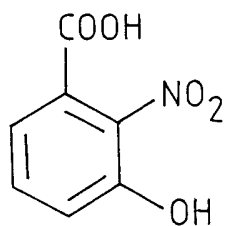
(XVII)



(XVIII)



(XIX)



(XX)