

2933/93

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

70048

NEUROTENZIN-RECEPTORHOZ KÖTŐDŐ 1-NAFTIL-PIRAZOL-3-KARBOX-
AMIDOK, ELJÁRÁS EZEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA, ÉS HATÓANYAGKÉNT EZEKET
TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK

SANOFI, Párizs, FR

A bejelentés napja: 1994. 10. 11.

Elsőbbsége: 1993. 10. 12. (93 12136) FR

K I V O N A T

A találmány szerinti (I) általános képletű 1-naftil-
-3-pirazol-karboxamid-származékok - a képletben

R jelentése -CN, -C(NH₂)=N-OH, -C(NR₄R₅)=NR₆, -CONR₁R₂,
-CON(R₇)(CH₂)_pNR₁R₂, -CON(R₇)(CH₂)_qCN, -CON(R₇)(CH₂)_q-
C(NR₁₄R₁₅)=N-R₁₆, -CH₂CN, -CH₂CONR₁R₂, -CH₂CON(R₇)-
(CH₂)_pNR₁R₂, -CH₂CON(R₇)(CH₂)_qCN, -CH₂COOR₇,
-O(CH₂)_nNR₁R₂, -O(CH₂)_nCONR₁R₂, -O(CH₂)_nCOOR₇,
-O(CH₂)_nSO₂NR₁R₂, -N(R₇)COR₃, -N(R₇)CO(CH₂)_nNR₁R₂,
-N(R₇)CO(CH₂)_nNHCOR₃, -N(R₇)SO₂R₈, -N(R₇)CONR₉R₁₀,
-CH₂N(R₇)COR₃, -CH₂N(R₇)SO₂R₈, -CH₂CH₂NR₁₁R₁₂,
-CH₂CH₂N(R₇)COR₃, -CH₂CH₂N(R₇)SO₂R₈, -SO₂NR₁R₂,
-SO₂N(R₇)(CH₂)_nNR₁R₂, -CH₂CON(R₇)(CH₂)_qC(NR₁₄R₁₅)=
=NR₁₆, -N(R₇)CO(CH₂)_qCN, -N(R₇)CO(CH₂)_qC(NR₁₄R₁₅)=
=NR₁₆, -SO₂N(R₇)(CH₂)_qCN vagy -SO₂N(R₇)(CH₂)_q-
C(NR₁₄R₁₅)=NR₁₆; vagy

R a naftilcsoport 5-ös helyzetében lévő szénatomhoz
kapcsolódó -CON(R₁₃)CO- általános képletű cso-
portot képez,

T jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport,

allilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,
3-8 szénatomos cikloalkil-metil-csoport, vagy me-
toxi-etil-csoport;
-NH-AA(OH) egy ^{-NH-CH(X)-COOH} (a) általános képletű aminosavmaradékot
jelent -

és sóik neuropszichiátriai rendellenességek, különösen a do-
paminerg rendszer diszfunkciójával kapcsolatos betegségek
kezelésére alkalmazhatók.

Képviselő:

A

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

2933/94

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

NEUROTENZIN-RECEPTORHOZ KÖTŐDŐ 1-NAFTIL-PIRAZOL-3-KARBOX-
AMIDOK, ELJÁRÁS EZEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA, ÉS HATÓANYAGKÉNT EZEKET
TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK

SANOFI, Párizs, FR

Feltalálók:

LABEEUW Bernard, Montpellier,

GULLY Danielle, Saubens,

JEANJEAN Francis, Valflaunes,

MOLIMARD Jean-Charles, St. Gely du Fesc,

BOIGEGRAIN Robert, Assas,

FR

A bejelentés napja: 1994. 10. 11.

Elsőbbsége: 1993. 10. 12. (93 12136) FR

80319-1886 SI

A találmány humán neurotenzin-receptorokkal szemben nagy affinitással rendelkező új, szubsztituált 1-naftil-3-pirazol-karboxamidokra, a fenti vegyületek előállítására szolgáló eljárásra, valamint hatóanyagként a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik.

Az EP 0 477 049 számú szabadalmi leírásban ismertettek először szintetikus, nem peptid-típusú potenciális gyógyszereket, amelyek neurotenzin-receptorokhoz kötődni képesek. Ezek a vegyületek a különböző aminosavakkal szubsztituált 3-pirazol-karbonsav amidjai, amelyek a jódozott neurotenzint képesek receptorhelyén helyettesíteni egy mikromolnál alacsonyabb dózisokban, tengerimalac agymembránokon. Ebből a sorozatból fejlesztették ki a 2-[1-(7-klór-4-kinolil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil-karbonil-amino]-2-adamantánkarbonsavat (kódszáma SR 48692), amely erős és szelektív neurotenzin-antagonista aktivitással rendelkezik [D. Gully és munkatársai, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 65-69 (1993)].

Az EP 0 477 049 számú szabadalmi leírásban ismertetett vegyületekre jellemző, hogy a pirazolgyűrű 1-es helyzetében főleg fenil-, naftil- vagy 4-kinolil-csoportot tartalmaznak, amelyek szubsztituáltak vagy szubsztituálatlanok. Közelebbről, az SR 48692 a pirazolgyűrű 1-es helyzetében egy 7-klór-4-kinolil-csoport szubsztituenssel rendelkezik. A fenti szabadalmi leírásban ismertetett vegyületek közül azok, amelyek a pirazolgyűrű 1-es helyzetében 1-naftil- vagy 4-klór-1-naftil-csoportot tartalmaznak, különösen nagy affinitást mutatnak tengerimalac neurotenzin-receptorhoz, mivel IC₅₀ értékük 1-10 nmol nagyságrendű, míg a humán receptorral szembeni affi-

nitásuk alacsonyabb, azaz IC₅₀ értékük 10-100 nmol nagyságrendű.

Az találtuk, hogy az 1-naftil-3-pirazolkarboxamid-vegyületek naftilcsoportját 4-es helyzetben különféle csoportokkal szubsztituálva megnövekedik a neurotenzin-receptorral szembeni affinitás, és különösen a humán neurotenzin-receptorral szembeni affinitás növekedik.

A találmány ennek megfelelően egyrészt új, szubsztituált 1-naftil-3-pirazolkarboxamidokra vonatkozik, amelyek (I) általános képletében

R jelentése -CN, -C(NH₂)=N-OH, -C(NR₄R₅)=NR₆, -CONR₁R₂, -CON(R₇)(CH₂)_pNR₁R₂, -CON(R₇)(CH₂)_qCN, -CON(R₇)(CH₂)_q-C(NR₁₄R₁₅)=N-R₁₆, -CH₂CN, -CH₂CONR₁R₂, -CH₂CON(R₇)-(CH₂)_pNR₁R₂, -CH₂CON(R₇)(CH₂)_qCN, -CH₂COOR₇, -O(CH₂)_nNR₁R₂, -O(CH₂)_nCONR₁R₂, -O(CH₂)_nCOOR₇, -O(CH₂)_nSO₂NR₁R₂, -N(R₇)COR₃, -N(R₇)CO(CH₂)_nNR₁R₂, -N(R₇)CO(CH₂)_nNHCOR₃, -N(R₇)SO₂R₈, -N(R₇)CONR₉R₁₀, -CH₂N(R₇)COR₃, -CH₂N(R₇)SO₂R₈, -CH₂CH₂NR₁₁R₁₂, -CH₂CH₂N(R₇)COR₃, -CH₂CH₂N(R₇)SO₂R₈, -SO₂NR₁R₂, -SO₂N(R₇)(CH₂)_nNR₁R₂, -CH₂CON(R₇)(CH₂)_qC(NR₁₄R₁₅)=NR₁₆, -N(R₇)CO(CH₂)_qCN, -N(R₇)CO(CH₂)_qC(NR₁₄R₁₅)=NR₁₆, -SO₂N(R₇)(CH₂)_qCN vagy -SO₂N(R₇)(CH₂)_q-C(NR₁₄R₁₅)=NR₁₆; vagy

R a naftilcsoport 5-ös helyzetében lévő szénatomhoz kapcsolódó -CON(R₁₃)CO- általános képletű csoportot képez,

p értéke 2-6;

n értéke 1-6;

- q értéke 1-5;
- R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogén-
atom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy
- R₁ és R₂ a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt
heterociklusos gyűrűt képeznek, amely pir-
rolidin-, piperidin-, 4-es helyzetben R₇
csoporttal szubsztituált piperazin-, morfo-
lin- vagy tiomorfolingyűrű lehet;
- R₃ jelentése hidrogénatom, vagy 1-8 szénato-
mos alkilcsoport, 3-8 szénatomos ciklo-
alkilcsoport, fenilcsoport vagy piperidil-
csoport;
- R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogén-
atom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- R₆ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- R₇ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos
alkilcsoport;
- R₈ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- R₉ és R₁₀ jelentése egymástól függetlenül hidrogén-
atom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; és
- R₁₀ egy $-(CH_2)_nNR_1R_2$ általános képletű csopor-
tot is jelenthet; vagy
- R₉ és R₁₀ a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal
együtt heterociklusos gyűrűt képeznek,
amely pirrolidin-, piperidin-, 4-es hely-
zetben R₇ csoporttal szubsztituált pipe-
razin-, morfolin- vagy tiomorfolingyűrű
lehet;

- R_{11} és R_{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy R_{11} és R_{12} a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt pirrolidin- vagy piperidingyűrűt jelentenek;
- R_{13} jelentése hidrogénatom, $-(CH_2)_nNR_1R_2$; vagy $-NHCOR_3$ általános képletű csoport;
- R_{14} és R_{15} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- R_{16} jelentése hidrogénatom, és R_{16} ezenkívül 1-4 szénatomos alkilcsoportot is jelenthet, ha R_{14} jelentése hidrogénatom és R_{15} jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy
- R_{14} és R_{16} együtt etilén- vagy trimetiléncsoportot jelentenek, és R_{15} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- T jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, allilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkil-metil-csoport vagy metoxi-etil-csoport; és
- $-NH-AA(OH)$ egy (a) általános képletű aminosavmaradékot jelent, amelyben
- X jelentése hidrogénatom, és
- X' jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkilcsoport, vagy egy nemaromás 3-15 szénatomos karbociklusos csoport; vagy
- X és X' a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy

nemaromás 3-15 szénatomos karbociklusos gyűrűt képeznek;

valamint a fenti vegyületek sóira vonatkozik.

A találmány előnyösen olyan (I) általános képletű vegyületekre és sóikra vonatkozik, amelyekben

R jelentése $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{OH}$, $-\text{CONR}_1\text{R}_2$, $-\text{CON}(\text{R}_7)-$
 $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_1\text{R}_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_1\text{R}_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CONR}_1\text{R}_2$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_7$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, $-\text{NHCOR}_3$,
 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_1\text{R}_2$, $-\text{CH}_2\text{CONR}_1\text{R}_2$, $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_p-$
 NR_1R_2 , $-\text{CH}_2\text{COOR}_7$, $-\text{CH}_2\text{NHCOR}_3$, $-\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_8$,
 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_n\text{NR}_1\text{R}_2$ vagy $-\text{SO}_2-\text{N} \quad \text{NR}_7$;

p értéke 2-6;

n értéke 1-6;

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-atom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy R_1 és R_2 a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt jelentenek, amely pirrolidin-, piperidin-, piperazin-, morfolin- vagy tiomorfolingyűrű lehet;

R_3 jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport vagy fenilcsoport;

R_7 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R_8 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;

T jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, allilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkil-metil-csoport, vagy me-

toxi-etil-csoport; és

az -NH-AA(OH) általános képletű molekularész egy (a) általános képletű aminosavmaradékot jelent, amelyben

X jelentése hidrogénatom, és

X' jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkilcsoport, vagy egy nemaromás, 3-15 szénatomos karbociklusos csoport; vagy

X és X' a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt nemaromás, 3-15 szénatomos karbociklusos csoportot képeznek.

A találmány értelmében az 1-4, 1-5 vagy 1-8 szénatomos alkilcsoportok szénlánc egyenes vagy elágazó lehet.

A nemaromás, 3-15 szénatomos karbociklusos csoport telített vagy telítetlen, kondenzált vagy áthidalt gyűrűs, mono- vagy policiklusos csoport, adott esetben terpén típusú csoport lehet. Ezek a csoportok adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal lehetnek mono- vagy poliszubsztituálva.

A monociklusos csoportok például 3-15 szénatomos cikloalkilcsoportok lehetnek, mint például a ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil-, ciklododecilcsoport.

Ha az (a) általános képletű aminosavmaradékban X és X' a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt nemaromás, 3-15 szénatomos karbociklusos csoportot jelentenek, a fenti karbociklusos csoport egy fent definiált ilyen csoport lehet.

A policiklusos, nemaromás, karbociklusos gyűrűk előnyös képviselője az adamantángyűrű, és a megfelelő csoport például 1-adamantil-csoport lehet, ha X jelentése hidrogén-

atom, vagy 2-adamantilidén-csoport, ha X és X' a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt karbociklusos gyűrűt képeznek.

A monociklusos, nemaromás, karbociklusos gyűrűk közül különösen előnyösek a ciklopentán- és ciklohexángyűrű.

Az (I) általános képletben R jelentése előnyösen $-\text{CONR}_1\text{R}_2$, $-\text{CH}_2\text{CONR}_1\text{R}_2$, vagy $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CONR}_1\text{R}_2$, ahol R_1 és R_2 szubsztituensek jelentése előnyösen hidrogénatom, és n értéke előnyösen 1; $-\text{N}(\text{R}_7)\text{COR}_3$, ahol R_3 jelentése különösen 1-8 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport, és R_7 jelentése előnyösen hidrogénatom; $-\text{CON}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_p\text{NR}_1\text{R}_2$, ahol R_7 jelentése előnyösen hidrogénatom vagy metilcsoport, R_1 és R_2 jelentése azonosan metilcsoport, és p értéke előnyösen 2, 3 vagy 4; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_n\text{NR}_1\text{R}_2$, ahol R_7 jelentése előnyösen hidrogénatom vagy metilcsoport, R_1 és R_2 jelentése azonosan metilcsoport, és n értéke előnyösen 2, 3 vagy 4; vagy $-\text{CON}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{NR}_{14}\text{R}_{15})=\text{NR}_{16}$, ahol R_7 jelentése előnyösen hidrogénatom vagy metilcsoport, R_{14} és R_{16} jelentése azonosan metilcsoport, R_{15} jelentése előnyösen hidrogénatom, és q értéke előnyösen 2 vagy 3. Még előnyösebb, ha ugyanakkor az (I) általános képletben T jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, vagy ciklopropil-metil-csoport. Előnyös ugyanakkor, ha az (I) általános képletben az AA(OH) csoport 2-karboxi-2-adamantil-csoportot, vagy α -karboxi-ciklohexil-metil-csoportot jelent, ez a két csoport a szomszédos NH-csoporttal együtt a 2-amino-2-adamantánkarbonsav, illetve az α -amino-ciklohexánecetsav (ciklohexil-glicin) N-terminális maradékát jelenti.

A találmány szerinti előnyös, szubsztituált 1-naftil-3-pirazolkarboxamidok azok, amelyek (I) általános képletében

R jelentése amino-karbonil-, amino-karbonil-metil-, acet-amido-, N-[3-(N',N'-dimetil-amino)-propil]-amino-szulfonil-, N-metil-N-[3-(N',N'-dimetil-amino)-propil]-amino-szulfonil-, karbamoil-metil-oxi-, N-[3-(N',N'-dimetil-amino)-propil]-amino-karbonil-, N-[2-(N',N'-dimetil-amino)-etil]-amino-karbonil-, N-metil-N-[2-N¹-metil-N²-metil-amidino)-etil]-karbamoil-csoport;

T jelentése metilcsoport vagy ciklopropil-metil-csoport; és

-NH-AA-(OH) csoport a 2-amino-2-adamantánkarbonsav, vagy (S)- α -amino-ciklohexánecetsav maradékát jelenti, valamint ezek sói.

Különösen előnyösek azok az (Ia) általános képletű vegyületek, amelyekben

R_a jelentése N-[3-(N',N'-dimetil-amino)-propil]-amino-karbonil- vagy N-[2-(N',N'-dimetil-amino)-etil]-amino-karbonil-csoport, valamint ezek sói.

A találmány szerinti vegyületek sói alkálifémekkel, előnyösen nátriummal vagy káliummal, és alkáliföldfémekkel, előnyösen kalciummal, valamint szerves bázisokkal, például dietil-aminnal, trietil-aminnal, megluminnal (N-metil-D-glukamin), lizinnel, argininnel, hisztidinnel vagy dietanol-ammal képzett sók lehetnek.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek sói szervetlen vagy szervetlen vagy szerves savakkal képzett sók is lehetnek, amelyek segítségével az (I) általános képletű vegyületek megfelelően elválaszthatók vagy kristályosíthatók,

ilyen savak például a pikrinsav, oxálsav vagy az optikailag aktív savak, például mandulasav vagy kámforszulfonsav, valamint a gyógyászatiilag elfogadható sókat képező savak, például a hidrogén-klorid, hidrogén-szulfát, dihidrogén-foszfát, metánszulfonát, maleát, fumarát, 2-naftalinszulfonát és izetionát.

Ha az (I) általános képletű vegyületek aszimmetriás szénatomot tartalmaznak, az enantiomerek szintén a találmány tárgykörébe tartoznak.

Abban az esetben, ha az $-NH(AA)OH$ molekularész egy cikloalifás aminosav maradékát jelenti, az amino- vagy amino-metil-csoport endo-helyzetben vagy exo-helyzetben lehet a gyűrűrendszerhez viszonyítva, mindkét esetben az (I) általános képletű vegyületek a találmány tárgykörébe tartoznak.

A találmány tárgyát képezi továbbá az (I) általános képletű szubsztituált 1-naftil-3-pirazolkarboxamidok és sóik előállítására szolgáló eljárás is, amelynek értelmében

1) egy (II) vagy (II') általános képletű 1-naftil-3-pirazolkarbonsav valamely funcionális származékát - a képletekben

T és R jelentése az (I) általános képletre megadott, és

R' jelentése az R szubsztituens prekursoraként nitro-, amino-, hidroxil-, szulfo-, klór-szulfonil- vagy karboxilcsoport -

egy (III) általános képletű, adott esetben a peptid szintézisekben szokásosan alkalmazott védőcsoportokkal védett aminosavval - a képletben

$-NH-AA(OH)$ jelentése az (I) általános képletre megadott -

kezelünk;

2) adott esetben a kapott (I') általános képletű vegyületben az R' szubsztituenst megfelelő kezeléssel R szubsztituenssé alakítjuk;

3) kívánt esetben az 1) vagy 2) lépésben kapott vegyületből a védőcsoportot eltávolítva (I) általános képletű megfelelő szabad savvá alakítjuk;

4) kívánt esetben az így kapott (I) általános képletű vegyületet sóvá alakítjuk.

A (II) vagy (II') általános képletű szubsztituált 1-naftil-3-pirazolkarbonsav funkcionális származékaként például savkloridot, savanhidridet, vegyes anhidridet, 1-4 szénatomos alkil-észtert, aktivált észtert, például p-nitro-fenil-észtert, vagy például N,N-diciklohexil-karbodiimiddel vagy (benzotriazol-1-il-oxi)-trisz(dimetil-amino)-foszfóniumm-hexafluor-foszfáttal (BOP) megfelelően aktivált szabad savat alkalmazhatunk.

A (III) általános képletű aminosavakat vagy ezen formájukban, vagy a karboxilcsoport peptid-szintézisekben szokásosan alkalmazott védőcsoportokkal való védeése után alkalmazhatjuk [lásd például Protective Groups in Organic Chemistry, szerk. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 183. oldal (1973); vagy Protective Groups in Organic Synthesis II, szerk. J.F.W. Greene és P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 224. oldal (1991)].

A karboxilcsoport védeésére például a (III) általános képletű aminosav karboxilcsoportját egyszerűen észterezzük, például metil-, izobutil- vagy terc-butil-észter formájában, az észterező csoportot ezután elszappanosítással vagy reduká-

lással távolíthatjuk el. Az észterezéssel való védést csak akkor lehet alkalmazni, hogyha az R vagy R' csoport még részben sem tartalmaz egy megőrzendő észtercsoportot, mint például abban az esetben, ha R jelentése $-O(CH_2)_nCOOR_7$ vagy $-CH_2COOR_7$ általános képletű csoport, ahol R₇ jelentése alkilcsoport; vagy olyan csoportot, amely az észter védőcsoport eltávolításának körülményei között maga is reakcióba léphet. A (III) általános képletű aminosav karboxilcsoportjának védését szililezéssel is elvégezhetjük, például bisz(trimetil-szilil)-acetamiddal, ezt a védést in situ is elvégezhetjük. Az (I) általános képletű vegyület szilil-észterét ezután könnyen eltávolíthatjuk egyszerű savanyítással a végtermék izolálása során.

A találmány szerinti eljárás 1) lépésében az 1-naftil-3-pirazolkarbonsav kloridját - amelyet úgy állítunk elő, hogy a (II) vagy (II') általános képletű savat tionil-kloriddal vagy oxalil-kloriddal reagáltatjuk - egy (III) általános képletű aminosavval reagáltatjuk oldószerben, például acetónitrilben, tetrahidrofuránban, dimetil-formamidban vagy diklór-metánban inert atmoszférában, néhány órán - néhány napon keresztül, bázis, például piridin, nátrium-hidroxid vagy trietil-amin jelenlétében.

Az 1) lépést úgy is végrehajthatjuk, hogy előállítjuk az 1-naftil-3-pirazol-karbonsav savkloridját vagy vegyes anhidridjét oly módon, hogy a (II) vagy (II') általános képletű savat izobutil- vagy etil-klór-formiáttal reagáltatjuk, bázis, például trietil-amin jelenlétében, és ezt a (III) általános képletű aminosav bisz(trimetil-szilil)-acetamiddal vagy

1,3-bisz(trimetil-szilil)-karbamiddal való reagáltatásával előállított N,O-bisz(trimetil-szilil)-származékával reagáltatjuk oldószerben, például acetonitrilben vagy diklór-metánban, inert atmoszférában, szobahőmérsékleten 1 nap - néhány napon keresztül.

Az 1) lépést úgy is lejátszathatjuk, hogy a (II) vagy (II') általános képletű 1-naftil-3-pirazol-karbonsav vegyes anhidridjét reagáltatjuk a (III) általános képletű aminosavval oldószerben, például diklór-metánban, inert atmoszférában, szobahőmérsékleten 1 nap - néhány napon keresztül, bázis, például trietil-amin jelenlétében.

Abban az esetben, ha az (I) általános képletű vegyületben bázikus funkciós csoport van, és a vegyületet szabad bázis formájában kapjuk, a sóképzést a kívánt savval végzett kezeléssel hajtjuk végre szerves oldószerben. A szabad bázist például egy alkoholban, így metanolban oldva reagáltatjuk a kívánt sav azonos vagy eltérő oldószerrel, például dietil-éterrel készült oldatával, és a kapott sót ismert módon izoláljuk. Ily módon állítjuk elő például a hidroklorid-, hidrobromid-, szulfát-, hidrogén-szulfát-, dihidrogén-foszfát-, metánszulfonát-, metil-szulfát-, oxalát-, maleát-, fumarát-, 2-naftalinszulfonát- és izetionátsókat.

Abban az esetben, ha az (I) általános képletű vegyület bázikus funkciós csoporttal rendelkezik, és só, például hidroklorid vagy oxalát formájában izoláltuk, a szabad bázist a só szervetlen vagy szerves bázissal, például nátrium-hidroxiddal vagy trietil-aminnal vagy egy alkálifém-karbonáttal vagy hidrogén-karbonáttal, például nátrium- vagy kálium-karbonáttal

vagy -hidrogén-karbonáttal végzett semlegesítésével állíthatjuk elő.

Abban az esetben, ha az (I) általános képletű terméket sav formájában kapjuk, a savat fémsóvá, főleg alkálifémsóvá, például nátriumsóvá vagy alkáliföldfémsóvá, például kalciumsóvá alakíthatjuk ismert eljárásokkal.

A (II) vagy (II') általános képletű szubsztituált 1-naftil-3-pirazolkarbonsav-származékok - amelyek képletében T és R jelentése az (I) általános képletre megadott, és R' jelentése az R csoport prekursoraként, nitro-, amino-, hidroxil-, szulfo-, klór-szulfonil- vagy karboxilcsoport lehet - valamint funkcionális savszármazékai kulcsfontosságú intermedierek az (I) általános képletű vegyületek előállításában. Abban az esetben, ha R' jelentése karboxilcsoporttól eltérő, a (II) és (II') általános képletű vegyületek újak, és ezek szintén a találmány tárgyát képezik.

A (II) és (II') általános képletű savak, a (II) és (II') általános képletű savak kloridjai, a (II) és (II') általános képletű savak 1-4 szénatomos alkil-észterei - amelyek a fenti savak prekursorai is lehetnek - [különösen a metil-, etil- és (terc-butil)-észterek], és a (II) és (II') általános képletű savak izobutil- vagy etil-klór-formiáttal alkotott anhidridjei különösen előnyös intermedierek termékek.

A (II) vagy (II') általános képletű vegyületek előállítását (IIa) vagy (II'a) általános képletű észtereken keresztül az 1. reakcióvázlattal szemléltetjük.

Az 1. reakcióvázlat szerinti eljárás első a) lépésében

egy erős bázist, például nátrium-metilátot egy (1) általános képletű ketonnal - amelyben R jelentése a fent megadott - reagáltatunk, majd a b) lépésben ekvimoláris mennyiségű etil-oxaláttal reagáltatunk alkanolban, például metanolban L. Claisen eljárása szerint [Ber., 42, 59 (1909)]. Éterben, például dietil-éterben vagy diizopropil-éterben végzett kicsapás után a (2) általános képletű nátrium-enolátot szűréssel elválasztjuk. Előállíthatjuk a lítium-enolátot is W.V. Murray és munkatársai módszere szerint [J. Heterocyclic Chem., 26, 1389 (1989)].

Az így előállított (2) általános képletű fém-enolátot és egy (3) általános képletű naftil-hidrazin-származék vagy annak sója feleslegét ezután ecetsavban, visszafolyatós hűtő alatt forraljuk [c) lépés], ily módon kapjuk a (IIa) vagy (II'a) általános képletű észtereket.

A d) lépésben a (IIa) vagy (II'a) általános képletű észtereket lúgos reagenssel, például kálium-hidroxiddal, nátrium-hidroxiddal vagy lítium-hidroxiddal elszappanosítjuk, majd a reakcióelegy savanyításával kapjuk a (II) vagy (II') általános képletű savakat.

Azokat a (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben R a naftilgyűrű 5-ös helyzetében lévő szénatomhoz kapcsolódó $-CO-N(R_{13})CO-$ általános képletű csoportot képez, amelyben R_{13} jelentése $-NHCOR_3$, a 2. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő.

A 2. reakcióvázlat szerinti eljárás első a') lépésében a (4-szulfo-1,8-naftalin-dikarbonsav)-anhidrid káliumsóját hidrazin-monohidráttal reagáltatjuk 120 °C-on 36 órán keresz-

tül melegítve. Vízzel végzett kicsapás után az (5) képletű vegyületet szűréssel elválasztjuk. A b') lépésben az (5) képletű hidrazint (2) képletű fém-enoláttal reagáltatjuk az 1. reakcióvázlat szerinti eljárás c) lépésével kapcsolatban ismertetett módon, a reakció termékeként (II"a) általános képletű észtereket kapunk. A c') lépésben a (II"a) általános képletű észtereket az 1. reakcióvázlat d) lépésében ismertetett módon elszappanosítva kapjuk a (II") általános képletű savakat. A (II") általános képletű savakat megfelelő savkloridokkal vagy anhidridekkel reagáltatva kapjuk a (II) általános képletű vegyületeket.

A (3) általános képletű vegyületek egy része szintén új, és ezek is a találmány tárgyát képezik. Ennek megfelelően a (3') általános képletű vegyületek, amelyek képletében R_y jelentése cianocsoport vagy karboxi-metil-csoport, és ezek sói újak, és a találmány tárgykörébe tartoznak.

Az R vagy R' szubsztituenst tartalmazó (3) általános képletű naftil-hidrazin-származékokat a megfelelő naftil-amin nátrium-nitrit jelenlétében végzett diazotálásával, majd a diazóniumsó például ón(II)-kloriddal végzett redukálásával állíthatjuk elő. A szubsztituált naftil-aminok ismertek, vagy ismert eljárásokkal előállíthatók.

Azokat a naftil-hidrazin-származékokat, amelyekben R jelentése a naftilcsoport 5-ös helyzetű szénatomjához kapcsolódó $-\text{CON}(\text{R}_{13})\text{CO}-$, ahol R_{13} jelentése hidrogénatom vagy $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_1\text{R}_2$, a 3. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő.

A fenti eljárással az a") lépésben a (4) képletű ve-

gyületet egy H_2NR_{13} általános képletű aminnal - a képletben R_{13} jelentése hidrogénatom vagy $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_1\text{R}_2$ általános képletű csoport - reagáltatjuk, a reakció termékeként (6) általános képletű vegyületet kapunk. A b") lépésben a (6) általános képletű vegyületet vizes oldatban hidrazin-monohidrátal reagáltatva kapjuk a kívánt (3) általános képletű hidrazinokat.

Azokat az (I'), illetve (II') vagy (II'a) általános képletű vegyületeket, amelyekben a naftilcsoport R' csoporttal van szubsztituálva, a szakirodalomból ismert eljárásokkal alakíthatjuk olyan (I), illetve (II) vagy (IIa) általános képletű vegyületekké, amelyekben a naftilcsoport R csoporttal van szubsztituálva.

Abban az esetben például, ha R' jelentése SO_3H , egy R' helyén SO_2Cl csoportot tartalmazó (II'a) általános képletű vegyületet állítunk elő, majd ezt egy NHR_1R_2 , $\text{HN}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_n\text{NR}_1\text{R}_2$ vagy $\text{HN}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_q\text{CN}$ általános képletű megfelelő aminnal - amelyekben R_1 , R_2 , R_7 , n és q jelentése az (I) általános képletre megadott - reagáltatva olyan (IIa) általános képletű vegyületté alakítjuk, amelyben R jelentése adott esetben szubsztituált amino-szulfonil-csoport.

Azokat a (IIa) általános képletű vegyületeket, amelyekben R jelentése karboxi-metil-csoport, olyan (IIa) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk, amelyekben R jelentése $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_p\text{NR}_1\text{R}_2$, illetve $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_q\text{CN}$, oly módon, hogy a köztiterméként előállított savkloridot egy HNR_1R_2 általános képletű aminnal, illetve egy $\text{HN}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_p\text{NR}_1\text{R}_2$ általános képletű diaminnal, vagy egy $\text{HN}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_q\text{CN}$ általános képletű aminovegyülettel reagáltatjuk.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R jelentése $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ csoport, nátrium-peroxiddal reagáltatva állíthatjuk elő azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R jelentése karboxi-metil-csoport. Az R helyén $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításakor R helyén $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületekből olyan (I) általános képletű vegyületeket is előállíthatunk, amelyekben R jelentése $-\text{CH}_2\text{CN}$ csoport, és ezeket a vegyületeket kromatográfián szétválaszthatjuk. Az R helyén $-\text{CH}_2\text{CN}$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket redukálva, például hidrogénezéssel katalizátor, például Raney nikkel jelenlétében, olyan (I) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő, amelyekben R jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ csoport. Ez utóbbi vegyületeket a szakirodalomból ismert eljárásokkal olyan (I) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk, amelyekben R jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_7)\text{COR}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_7)\text{SO}_2\text{R}_8$ vagy $-\text{N}(\text{R}_7)\text{CO}(\text{CH}_2)_q\text{CN}$.

Azokat a (II'a) vagy (II'), illetve (I') általános képletű vegyületeket, amelyekben R' jelentése nitrocsoport, olyan (II'a) vagy (II'), illetve (I') általános képletű vegyületekké alakíthatjuk, amelyekben R' jelentése aminocsoport; és ezekből olyan (IIa) vagy (II), illetve (I) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő ismert eljárásokkal, amelyekben R jelentése $-\text{N}(\text{R}_7)\text{COR}_3$, $-\text{N}(\text{R}_7)\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_1\text{R}_2$, $-\text{N}(\text{R}_7)\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NHCOR}_3$, $-\text{N}(\text{R}_7)\text{SO}_2\text{R}_8$ vagy $-\text{N}(\text{R}_7)\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ általános képletű csoport.

Azokat a (II'a) vagy (II'), illetve (I') általános

képletű vegyületeket, amelyekben R' jelentése aminocsoport, olyan (II'a) vagy (II'), illetve (I') általános képletű vegyületekké is átalakíthatjuk, amelyekben R' jelentése hidroxilcsoport; majd ismert eljárásokkal ezekből olyan (IIa) vagy (II), illetve (I) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő, amelyekben R jelentése $-O(CH_2)_nNR_1R_2$, $-O(CH_2)_nCONR_1R_2$, $-O(CH_2)_nCOOR_7$ vagy $-O(CH_2)_nSO_2NR_1R_2$ általános képletű csoport.

Az R jelentésében cianocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekből R helyén karbamoilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő oly módon, hogy hidrogén-peroxiddal reagáltatjuk bázis, például nátrium-hidroxid jelenlétében. Hasonló módon az R helyén karbamoilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületeket az R helyén cianocsoportot tartalmazó (IIa) általános képletű vegyületekből is előállíthatjuk.

Az R helyén cianocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekből R helyén $-C(NH_2)=NOH$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket is előállíthatunk hidroxil-ammal reagáltatva bázis, például kálium-karbonát jelenlétében.

Az R jelentésében cianocsoportot tartalmazó (IIa) vagy (II), illetve (I) általános képletű vegyületeket redukálva például hidrogénezéssel, katalizátor, így például platina-oxid jelenlétében, majd megfelelő savkloriddal vagy anhidriddel, illetve szulfonil-kloriddal reagáltatva állíthatunk elő olyan (IIa) vagy (II), illetve (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R jelentése $-CH_2NHCOR_3$, illetve $-CH_2NHSO_2R_8$ általá-

nos képletű csoport. Hasonlóképpen azokat a (IIa) vagy (II), illetve (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R jelentése $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_7)\text{COR}_3$ vagy $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_7)\text{SO}_2\text{R}_8$ általános képletű csoport, amelyekben R_7 jelentése hidrogénatomtól eltérő, úgy is előállíthatjuk, hogy a közti-termékként kapott amint alki-lezzük.

Az olyan (II'a) általános képletű vegyületekből, amelyek képletében R' jelentése karboxilcsoport, olyan (IIa) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő, amelyekben R jelentése $-\text{CONR}_1\text{R}_2$, illetve $-\text{CON}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_p\text{NR}_1\text{R}_2$ vagy $-\text{CON}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_q\text{CN}$ általános képletű csoport, oly módon, hogy a közti-termékként előállított savkloridot egy HNR_1R_2 általános képletű aminnal, illetve egy $\text{HN}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_p\text{NR}_1\text{R}_2$ vagy $\text{HN}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_q\text{CN}$ általános képletű aminnal reagáltatjuk.

Az R jelentésében $-\text{CON}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_q\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_q\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}_7)\text{CO}(\text{CH}_2)_q\text{CN}$ vagy $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_q\text{CN}$ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket alkoholos oldatban hidrogén-kloriddal reagáltatva közti-termékként megfelelő imidátot állíthatunk elő. Ha az imidátot ekvimoláris mennyiségű $\text{HNR}_{14}\text{R}_{15}$ általános képletű amiddal reagáltatjuk, olyan (I) általános képletű vegyületeket kapunk, amelyekben R jelentése $-\text{CON}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{NR}_{14}\text{R}_{15})=\text{NR}_{16}$, $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{NR}_{14}\text{R}_{15})=\text{NR}_{16}$, $-\text{N}(\text{R}_7)\text{CO}(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{NR}_{14}\text{R}_{15})=\text{NR}_{16}$ vagy $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{NR}_{14}\text{R}_{15})=\text{NR}_{16}$ általános képletű csoport, amelyekben R_{16} jelentése hidrogénatom. Ha az imidátot feleslegben lévő $\text{HNR}_{14}\text{R}_{15}$ általános képletű amiddal reagáltatjuk, olyan (I) általános képletű vegyületeket kapunk, amelyekben R jelentése $-\text{CON}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{NR}_{14}\text{R}_{15})=\text{NR}_{16}$,

$-\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{NR}_{14}\text{R}_{15})=\text{NR}_{16}$, $-\text{N}(\text{R}_7)\text{CO}(\text{CH}_2)_q-$
 $\text{C}(\text{NR}_{14}\text{R}_{15})=\text{NR}_{16}$ vagy $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{NR}_{14}\text{R}_{15})=\text{NR}_{16}$ általános
képletű csoport, amelyekben R_{16} jelentése hidrogénatomtól el-
térő. Ha az imidátot szubsztituálatlan vagy 1-4 szénatomos al-
kilcsoporttal N-szubsztituált etilén-diaminnal, vagy szubsztit-
uálatlan vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal N-szubsztituált
1,3-diamino-propánnal reagáltatjuk, olyan (I) általános képle-
tű vegyületeket kapunk, amelyekben R jelentése $-\text{CON}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_q-$
 $\text{C}(\text{NR}_{14}\text{R}_{15})=\text{NR}_{16}$, $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{NR}_{14}\text{R}_{15})=\text{NR}_{16}$, $-\text{N}(\text{R}_7)-$
 $\text{CO}(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{NR}_{14}\text{R}_{15})=\text{NR}_{16}$ vagy $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{NR}_{14}\text{R}_{15})=\text{NR}_{16}$
általános képletű csoport, amelyekben R_{14} és R_{16} együtt
etilén- vagy trimetiléncsoportot alkotnak, és R_{15} jelentése
hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Azokból az (I) általános képletű vegyületekből, ame-
lyekben R jelentése nitrogénatomján monoszubsztituált kar-
bamoilcsoport, foszfor-pentakloriddal, majd HNR_4R_5 általános
képletű aminnal végzett reakcióval olyan (I) általános képletű
vegyületeket állíthatunk elő, amelyekben R jelentése
 $-\text{C}(\text{NR}_4\text{R}_5)=\text{N}-\text{R}_6$.

A (III) általános képletű aminosav például glicin,
alanin, leucin, norleucin, izoleucin, valin, 1-adamantil-gli-
cin, 2-adamantil-glicin, ciklopropil-glicin, ciklopentil-gli-
cin, ciklohexil-glicin, cikloheptil-glicin, 1-amino-ciklopro-
pánkarbonsav, 1-amino-ciklobutánkarbonsav, 1-amino-ciklopen-
tánkarbonsav, 1-amino-ciklohexánkarbonsav, 1-amino-ciklohep-
tánkarbonsav, 1-amino-4-metil-ciklohexánkarbonsav, 2-amino-2-
-adamantánkarbonsav, 2-amino-biciklo[3.2.1]oktán-2-karbonsav,
9-amino-biciklo[3.3.1]nonán-9-karbonsav és 2-amino-bicik-

lo[2.2.1]heptán-2-karbonsav (vagy 2-amino-2-norbornánkarbonsav) lehet.

A (III) általános képletű aminosavak vagy kereskedelmi forgalomban kaphatók, vagy könnyen előállíthatók ismert eljárásokkal. Közelebbről a kereskedelmi forgalomban nem kapható (III) általános képletű aminosavakat Strecker-szintézissel állíthatjuk elő [Ann. 75, 27 (1850)] vagy H.T. Bucherer és munkatársai szintézise szerint [J. Pract. Chem., 141, 5 (1934)], majd hidrolízissel kapjuk az aminosavakat; például a 2-amino-2-adamantánkarbonsavat H.T. Nagasawa és munkatársai eljárása szerint állítjuk elő [J. Med. Chem. 16(7), 823 (1973)].

Az α -amino-1-adamantil-ecetsavat és α -amino-2-adamantil-ecetsavat B. Gaspert és munkatársai módszere szerint állítjuk elő [Croatica Chemica Acta, 48(2), 169-178 (1976)].

A 2-amino-2-norbornánkarbonsavat H.S. Tager és munkatársai eljárása szerint állítjuk elő [J. Am. Chem. Soc., 94, 968 (1972)].

Az α -amino-cikloalkilkarbonsavakat J.W. Tsang és munkatársai módszere szerint állítjuk elő [J. Med. Chem., 27, 1663 (1984)].

Az (R)- és (S)-ciklopentil-glicineket az EP 477 049 számú szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárás szerint állítjuk elő.

Az (R)- és (S)-ciklohexil-glicineket Rudman és munkatársai módszere szerint állítjuk elő [J. Am. Chem. Soc., 74, 551 (1952)].

Az (R)- és (S)-ciklohexil-glicineket az (R)- és (S)-

-fenil-glicinek katalitikus hidrogénezésével is előállíthatjuk.

Az R- vagy S-konfigurációjú α -amino-cikloalkilkarbonsavakat sztereospecifikus enzimatis hidrolízissel is előállíthatjuk a megfelelő racém N-acetil-származékokból J. Hill és munkatársai módszere szerint [J. Org. Chem., 1321 (1965)].

Az (I) általános képletű vegyületek és sóik nagyon erős affinitást mutatnak humán neurotenzin-receptorokhoz a D. Gully és munkatársai fent idézett publikációjában ismertetett tesztben. Közelebbről, az EP 0 477 049 számú szabadalmi leírásban ismertetett 1-naftil- és 4-klór-1-naftil-származékokhoz képest - amelyek IC_{50} értéke ≥ 100 nmol/l, a találmány szerinti vegyületek lényegesen alacsonyabb IC_{50} értékkel rendelkeznek, amely 1 nmol/l és 50 nmol/l között változik. Különösen jelentősek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben T jelentése metilcsoport és R jelentése amino-karbonil-csoport; amino-karbonil-metil-csoport; acetamidocsoport; N-metil-N-[3-(N',N'-dimetil-amino)-propil]-amino-szulfonil-csoport; karbamoil-metil-oxi-csoport; N-[3-(N',N'-dimetil-amino)-propil]-amino-karbonil-csoport és N-[2-(N',N'-dimetil-amino)-etil]-amino-karbonil-csoport. Ezek a vegyületek még sokkal aktívabbak, mint az SR 48692, ami nagyon meglepő, ha figyelembe vesszük az EP 0 477 049 számú szabadalmi leírásban ismertetett 1-naftil-3-pirazolkarboxamidok aktivitását.

Az (I) általános képletű vegyületeket és sóikat in vivo tanulmányoztuk. M. Poncelet és munkatársai [Naunyn Schmiedber's Arch. Pharmacol. 60, 349-357 (1991)] módszere szerint eljárva azt tapasztaltuk, hogy a találmány szerinti

vegyületek orálisan adagolva antagonizálják a neurotenzin uni-laterális intrastriatális injektálásával indukált kontralaterális forgást egerekben.

Ezenkívül D. Nisato és munkatársai módszere szerint [Life Sciences 54(7), 95-100 (1994)] eljárva azt tapasztaltuk, hogy a találmány szerinti vegyületek intravénásan adagolva gátolják a neurotenzin intravénás injektálásával altatott tengerimalacban kiváltott vérnyomásnövekedést.

Az EP 0 477 049 számú szabadalmi leírásban ismertetett vegyületek kisebb aktivitást mutatnak ezekben a tesztekben, mint a találmány szerinti vegyületek.

A találmány szerinti vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik toxicitása alacsony; akut toxicitásuk lehetővé teszi gyógyászati termékkénti alkalmazásukat. A fenti alkalmazás során az (I) általános képletű vegyület vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója hatásos mennyiségét emlősöknek adagoljuk neurotenzin-függő kóros állapotok kezelésére. Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületeket neuropszichiátriás rendellenességek, különösen a dopaminerg rendszer diszfunkciójával kapcsolatos ilyen rendellenességek, például pszichózisok, még közelebbről skizofrénia és mozgási betegségek, például Parkinson-kór kezelésére alkalmazhatjuk [D.R. Handrich és munkatársai, Brain Research, 231, 216-221 (1982) és C.B. Nemeroff: Biological Psychiatry 15(2) 283-302 (1980)]. A fenti vegyületeket rosszindulatú daganatos betegségek, például sebészeti úton nem elérhető humán meningiómák [P. Mailleux, Peptides, 11, 1245-1253 (1990)], prosztatatarák [I. Sehgal és munkatársai, Proc. Nat. Acad. Sci., 91, 4673-4677

(1994)] és kissejtes tüdőrákja [T. Sethi és munkatársai, Cancer Res., 51, 3621-3623 (1991)] diagnosztizálására és/vagy kezelésére is alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók a motoros, szekréciós, fekélyes és/vagy tumoros gasztrointesztinális rendellenességek kezelésére is [A. Shulkes: Gut Peptides: Biochemistry and Physiology, szerk. J. Waish és G.J. Dockray, (1994)]. Ennek megfelelően a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket az alábbi betegségek kezelésére alkalmazhatjuk: irritálható bél-szindróma, hasmenés, colitis, fekélyek, gasztrointesztinális traktus tumorjai, dyspepsia, pancreatitis és oesophagitis. A találmány szerinti vegyületeket kardiovaszkuláris rendellenességek esetén, valamint a hisztamin-felszabadulással kapcsolatos kóros állapotok, például gyulladások esetén is alkalmazhatjuk [D.E. Cochrane és munkatársai, Faseb J., 8(7), 1195 (1994)]. A találmány szerinti vegyületek fájdalomcsillapításra is alkalmazhatók a morfin hatására kifejtett hatásuk révén [M.O. Urban: J. Pharm. Exp. Ther., 265(2), 580-586 (1993)].

Ennek megfelelően a találmány tárgyát képezik a hatóanyagként (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazó gyógyászati készítmények is.

Az orális, szublingvális, szubkután, intramuszkuláris, intravénás, transzdermális vagy rektális adagolásra alkalmas találmány szerinti gyógyászati készítményekben a hatóanyagot egyszeri dózisos adagolási formákban, szokásos gyógyászati vízóanyagokkal alkotott elegy formájában adagolhatjuk állatoknak és embernek. Megfelelő egyszeri dózisos adagolási formák

például orális adagolásra a tabletták, zselatin kapszulák, porok, granulák és orálisan alkalmazható oldatok vagy szuszpenziók, a szublinguális és bukkális adagolási formák, a szubkután, intramuszkuláris vagy intravénás adagolási formák, és a rektális adagolási formák.

A kívánt hatás elérésére a hatóanyag dózisa 0,5 és 1000 mg/nap, előnyösen 2 és 500 mg/nap között változtatható.

Az egyszeri dózisok 0,5 - 250 mg hatóanyagot, előnyösen 1 - 125 mg hatóanyagot tartalmazhatnak a gyógyászati hordozóanyagokkal kombinálva. Ezt az egyszeri dózist naponta 1 - 4 alkalommal adagolhatjuk.

Ha a szilárd készítményt tablettá formájában állítjuk elő, a hatóanyagot gyógyászati hordozóanyaggal, például zselatinnal, keményítővel, laktózzal, magnézium-sztearáttal, talkummal, gumiarábikummal vagy hasonlóval összekeverjük. A tablettákat szacharózzal vagy egyéb arra alkalmas anyaggal bevonhatjuk, vagy oly módon kezelhetjük, hogy nyújtott vagy késleltetett hatóanyagleadást biztosítsunk, a hatóanyag előre meghatározott mennyiségének folyamatos felszabadulása mellett.

A zselatin kapszula készítményeket úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot egy hígítóanyaggal elegyítjük, és az elegyet lágy vagy kemény zselatin kapszulákba töltjük.

A szirup vagy elixir formájú készítmények a hatóanyag mellett édesítőszert, előnyösen egy 0-kalóriás édesítőszert, és konzerválószerként metil-parabent vagy propil-parabent, valamint ízesítőanyagokat és megfelelő színezőanyagokat tartalmazhatnak.

Vízben diszpergálható porok és granulátumok a ható-

anyagot diszpergáló- vagy nedvesítőszerekkel vagy szuszpenzációszerekkel, például poli(vinil-pirrolidon)-nal és hasonlóval, valamint édesítőszerekkel és ízjavítókkal elegyítve tartalmazhatják.

Rektális adagolás céljára kúpokat alkalmazhatunk, amelyeket rektális hőmérsékleten olvadó kötőanyagokkal, például kakaóvajjal vagy polietilénglikolokkal állítunk elő.

Parenterális adagolásra vizes szuszpenziókat, izotóniás sóoldatokat vagy steril és injektálható oldatokat alkalmazunk, amelyek gyógyászatilag kompatibilis diszpergáló és/vagy nedvesítőszereket, például propilénglikolt vagy butilénglikolt tartalmaznak.

A hatóanyagot mikrokapszulákká is formálhatjuk, adott esetben egy vagy több hordozóanyag vagy adalékanyag alkalmazásával.

A találmány szerinti termékek oldhatóságának javítására az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászatilag elfogadható sóikat ciklodextrinekkal alkotott komplexeik formájában is prezentálhatjuk.

A leírásban alkalmazott rövidítések jelentése az alábbi:

MeOH: metanol

EtOH: etanol

AcOEt: etil-acetát

MeCN: acetonitril

DCM: diklór-metán

DMF: dimetil-formamid

DMSO: dimetil-szulfoxid

THF: tetrahidrofurán

AcOH: ecetsav

TFA: trifluor-ecetsav

Me, MeO: metil, metoxi

Et: etil

Szilika H: szilikagél 60 H [forgalmazza a MERCK (Darmstadt)]

NMR: magmágneses rezonancia

s: szingulett

bs: széles szingulett

d: duplett

t: triplett

qr: kvartett

qt: kvintett

u.c.: rezolválatlan komplex

mt: multiplett

1. kísérlet

**Metil-4-(2,6-dimetoxi-fenil)-4-oxido-2-oxo-3-butenoát-
-nátriumsó [(2) képletben: T=CH₃]**

100 g 2,6-dimetoxi-acetofenon és 7,5 ml etil-oxalát
520 ml vízmentes metanollal készült oldatát lassan hozzáadjuk
12,7 g nátriumból és 285 ml vízmentes metanolból készített
nátrium-metilát-oldathoz. A reakcióelegyet 7 órán keresztül
visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd egy éjszakán keresz-
tül szobahőmérsékleten tartjuk. Az elegyet 2 l diizopropil-
éterbe öntjük, és 15 percen keresztül keverjük. A terméket
szűréssel elválasztjuk, diizopropil-éterrel mossuk, és vákuum-
ban szárítjuk. Hozam: 120 g, olvadáspont: 178 °C.

(3) általános képletű hidrazinok előállítása

2.1 kísérlet

1-Hidrazino-4-nitro-naftalin-hidroklorid

1,9 g nátrium-nitrit 10 ml vízzel készült oldatát 5,2 g 4-nitro-1-naftil-amin 150 ml tömény sósavval, 100 ml 1 n sósavval és 150 ml ecetsavval készült, -5 °C-ra hűtött szuszpenziójához adjuk. Az elegyet 1 óra 15 percen keresztül -5 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten keverjük. Ezután -15 °C-ra hűtjük, és igen lassan hozzáadjuk 12,5 g ón(II)-klorid-dihidrát 30 ml tömény sósavval készült oldatát. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 2 óra 30 percen keresztül keverjük. Ezután az elegyet szűrjük, a szilárd anyagot vízben felvesszük, és az elegyet újra szűrjük. 5,9 g cím szerinti vegyületet kapunk.

2.2 kísérlet

4-Ciano-1-hidrazino-naftalin

4,09 g nátrium-nitrit 30 ml vízzel készült oldatát 8,35 g 4-ciano-1-naftil-amin 180 ml 1 n sósavval készült, 0 °C-ra hűtött oldatához adjuk. Az elegyet 1 óra 15 percen keresztül 0 °C-on keverjük. Az elegyet -10 °C-ra hűtjük, és lassan hozzáadjuk 41,75 g ón(II)-klorid-dihidrát 42 ml tömény sósavval készült oldatát. A reakcióelegyet 1 órán keresztül keverjük, majd szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az elegyet szűrjük, a maradékot vízben szuszpendáljuk, és hozzáadunk 20 ml tömény nátrium-hidroxidot. Szűrés, vizes mosás, majd vákuumban szárítás után 8,6 g cím szerinti vegyületet kapunk.

2.3 kísérlet

4-Hidrazino-1-naftalinszulfonsav-hidroklorid

22,33 g 4-amino-1-naftalinszulfonsav 125 ml vízzel készült szuszpenziójához 4 g nátrium-hidroxidot adunk. Az elegyet 0 °C-ra hűtjük, és 2 ml koncentrált nátrium-hidroxidot adunk hozzá, majd 7,5 g nátrium-nitritet és 125 g jeget, amellyel a hőmérsékletet 0 °C-on tartjuk. Az így kapott szuszpenziót 75 ml, előzetesen 0 °C-ra hűtött tömény sósavba öntjük, 2 óra 15 percen keresztül a fenti hőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet lassan hozzáadjuk 55 g ón(II)-klorid-dihidrát 50 ml tömény sósavval és 25 ml vízzel készült, -10 °C-ra hűtött oldatához. Egy éjszaka elteltével a csapadékot szűrjük, 1 n sósavval és vízzel öblítjük. 23,96 g cím szerinti vegyületet kapunk.

2.4 kísérlet

4-Hidrazino-1-naftalinecetsav-hidroklorid

A) 4-Amino-1-naftalinecetsav-hidroklorid

Ezt a vegyületet Y. Ogata és munkatársai eljárása szerint állítjuk elő [J. Org. Chem., 16, 1588 (1951)].

B) 4-Hidrazino-1-naftalinecetsav-hidroklorid

3,18 g A) lépésben kapott vegyületet -5 °C-on 30 ml tömény sósavoldattal és 30 ml ecetsavval elegyítünk. Gyorsan hozzáadjuk 1 g nátrium-nitrit 15 ml vízzel készült oldatát, és az elegyet -5 °C és +4 °C közötti hőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. Ezután hozzáadjuk 14,2 g ón(II)-klorid-dihidrát 19 ml tömény sósavoldattal készült oldatát, majd az elegyet 0 °C-on 30 percen keresztül keverjük. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 1 órán keresztül keverjük. Ezu-

tán az elegyet szűrjük, az összegyűjtött kristályokat 1 órán keresztül acetonnitrillel keverjük. Szűrés után 2,4 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 180 °C.

2.5 kísérlet

4-Hidrazino-1-naftalinkarbonsav-hidroklorid

A) 4-Amino-1-naftalinkarbonsav-metánszulfonát

2,8 ml 1,6 mól/l koncentrációjú, hexánnal készült n-butil-lítium-oldatot adunk argonatmoszférában 5 g 4-bróm-1-naftil-amin 90 ml dietil-éterrel készült, -15 °C-ra hűtött oldatához, és az elegyet -15 °C-on 1 órán keresztül keverjük. Ezután hozzáadjuk 5 g 1,2-bisz(klór-dimetil-szilil)-etán 50 ml dietil-éterrel készült oldatát, és az elegyet 30 percen keresztül -10 °C-on keverjük, majd a hőmérsékletet szobahőmérsékletre hagyjuk emelkedni. Az elegyet -5 °C-ra hűtjük, hozzáadunk 15 ml 1,6 mól/l koncentrációjú, hexánnal készült n-butil-lítium-oldatot, és az elegyet 0 °C-on 1 órán keresztül keverjük. Ezután a reakcióelegybe 2 órán keresztül 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékleten szén-dioxid gázt buborékoltatunk. Ezután hozzáadunk 2,86 ml klór-trimetil-szilánt, és az elegyet 30 percen keresztül keverjük. Az elegyhez ezután vizet adunk, és etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot acetonban oldjuk, hozzáadunk 1,46 ml metánszulfonsavat, és a kivált csapadékot leszívátjuk, és dietil-éterrel mossuk. 4 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 180 °C (bomlás közben).

A fenti vegyületet az alábbi eljárással is előállíthatjuk.

A') 4-Amino-1-naftalinkarbonsav

32 g 4-ciano-1-naftil-amin 400 ml 50%-os, vizes kálium-hidroxid-oldattal készült elegyét 1 éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet lehűtjük, majd 800 ml vizet adunk hozzá, és az oldhatatlan anyagokat szűréssel elválasztjuk. A szűrletet 5 °C-ra hűtjük, és tömény sósav-oldattal pH 5 értékre savanyítjuk. A kicsapódott anyagot leszívátjuk, majd szárítjuk. 35 g cím szerinti vegyületet kapunk.

A fenti vegyületet az alábbi eljárással is előállíthatjuk.

A") 4-Nitro-1-naftalinkarbonsav

A cím szerinti vegyületet a J. Am. Chem. Soc. 51, 1831-1836 (1929) irodalmi helyen leírtak szerint állítjuk elő (4-nitro-1,8-naftalindikarbonsav)-anhidridből.

B") 4-Amino-1-naftalinkarbonsav-hidroklorid

35 g A") lépésben előállított vegyület, 1 l metanol és 200 ml dimetil-formamid elegyét Parr-készülékben, $8 \cdot 10^5$ Pa nyomáson hidrogénezzük Raney-nikkel katalizátor jelenlétében. 4 óra elteltével a katalizátort leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot vízben felvesszük, egy éjszakán keresztül keverjük, és a kivált csapadékot leszívátjuk. A csapadékot telített metanolos hidrogén-klorid-oldatban oldjuk, és a csapadékkiválás elkezdődéséig dietil-étert adunk hozzá. A csapadékot leszívátjuk, majd szárítjuk. 21,4 g cím szerinti vegyületet kapunk.

B) 4-Hidrazino-1-naftalinkarbonsav-hidroklorid

2,4 g 4-amino-1-naftalinkarbonsav-hidrokloridot 0 °C-

—on 80 ml tömény sósavoldattal elegyítünk. Hozzáadunk 0,89 g nátrium-nitritet 19 ml vízben oldva, és az elegyet 2-3 °C-on 2 órán keresztül keverjük. Az elegyet -10 °C-ra hűtjük, és lassan hozzáadjuk 9,7 g ón(II)-klorid-dihidrátt 90 ml tömény sósavoldattal készült oldatát. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 30 percen keresztül keverjük. Hozzáadunk 200 ml vizet, és 30 percen keresztül keverjük, majd a kivált csapadékot leszívátjuk. A csapadékot acetonitrilben felveszszük, leszívátjuk, dietil-éterrel mossuk, és szárítjuk. 2,2 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 190 °C.

Ezt a vegyületet az alábbi háromlépéses eljárással is előállíthatjuk.

A''') N-(terc-butoxi-karbonil)-4-bróm-1-naftil-amin

5 g 4-bróm-1-naftil-amin és 6,4 g di(terc-butyl)-dikarbonát 120 ml terc-butanollal készült elegyét 20 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet 250 ml vízbe öntjük, a kivált csapadékot leszívátjuk, vízzel mossuk, diklór-metánban oldjuk, és a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 6,9 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja: 134 °C.

B''') 4-(Terc-butoxi-karbonil-amino)-naftalin-1-karbonsav

21,3 ml 1,6 mól/l koncentrációjú, hexánnal készölt n-butyl-lítium-oldatot adunk nitrogénatmoszférában 5 g fenti A''') lépésben kapott vegyület 100 ml dietil-éterrel készült, -10 °C-ra hűtött oldatához. Az elegyet 0 °C-on 1,5 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet -10 °C-ra hűtjük, és 15 percen keresztül szén-dioxid gázt buborékoltatunk az elegybe.

Ezután hozzáadunk 250 ml vizet, és a vizes fázist dekantáljuk, majd dietil-éterrel mossuk. A vizes fázist ezután ecetsavval pH 6 értékre savanyítjuk, diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 2,7 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 214 °C.

C'') **4-Amino-naftalin-1-karbonsav metánszulfonátja**

15,8 ml metánszulfonsav 50 ml diklór-metánnal készült oldatát szobahőmérsékleten, cseppenként hozzáadjuk 7 g fenti B'') lépésben kapott vegyület 70 ml diklór-metánnal készült szuszpenziójához. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 45 percen keresztül keverjük, majd hozzáadunk 150 ml dietil-étert, és a kivált csapadékot leszívátjuk. A csapadékot dietil-éterrel mossuk, majd szárítjuk. 6,5 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 196 °C (bomlással).

2.6 kísérlet

4-Hidrazino-1,8-naftalimid-hidroklorid

A) **4-Szulfo-1,8-naftalimid-káliumsó**

25 g (4-szulfo-1,8-naftalin-dikarbonsav)anhidrid-káliumsó és 300 ml 3%-os vizes ammóniaoldat elegyét 60-70 °C-on 6 órán keresztül keverjük. Az elegyet egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten tartjuk, a kivált csapadékot leszívátjuk, vízzel, majd etanollal mossuk. 21 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja >300 °C.

B) **4-Hidrazino-1,8-naftalimid-hidroklorid**

7 g fenti A) lépésben kapott vegyület, 3,5 ml hidrazin-monohidrát és 100 ml víz elegyét 4 napon keresztül 80 °C-on melegítjük. Az elegyet lehűtjük, majd 1 n sósavoldattal pH

1 értékre savanyítjuk, és a kivált csapadékot szűrjük. 3,5 g cím szerinti vegyületet kapunk etanol/dietil-éter eleggyel végzett eldörzsölés, majd leszívatas után, olvadáspontja 278 °C.

2.7 kísérlet

N-Amino-4-hidrazino-1,8-naftalimid [(5) képletű vegyület]

25 g (4-szulfo-1,8-naftalin-dikarbonsav) anhidrid-káliumsó és 50 ml hidrazin-monohidrát elegyét 120 °C-on 1,5 napon keresztül melegítjük. Az elegyet lehűtjük, vizet adunk hozzá, és a kivált csapadékot leszívattjuk, és szárítjuk. 15,7 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 260 °C.

(IIa), (II'a) és (II''a) általános képletű észterek előállítása

3.1 kísérlet

5-(2,6-dimetoxi-fenil)-1-(4-nitro-1-naftil)-3-pirazol-karbonsav-metil-észter [(II'a) általános képletben:

R'=NO₂; T=Me]

10 g 2.1 kísérletben kapott vegyület, 13,5 g 1. kísérlet szerinti vegyület és 200 ml ecetsav elegyét 5,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldhatatlan anyagokat leszűrjük, a szűrletet 2 l jeges vízbe öntjük. A csapadékot szűrjük, és 300 ml diizopropil-éterrel keverjük. 14,8 g cím szerinti vegyületet kapunk szűrés után, olvadáspontja 180 °C.

3.2 kísérlet

1-(4-Ciano-1-naftil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazol-karbonsav-metil-észter [(IIa) általános képletben:

R=CN; T=Me]

8,6 g 2.2 kísérlet szerinti vegyület, 13,5 g 1. kísérlet szerinti vegyület és 85 ml ecetsav elegyét 5 óra 15 percen keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten tartjuk, majd jeges vízbe öntjük. A csapadékot szűrjük, és vízzel mossuk. A terméket szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást diklór-metánnal, majd 98:2 térfogatarányú diklór-metán/etil-acetát eleggyel végezzük. 5,38 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 165 °C.

3.3 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-(4-szulfo-1-naftil)-3-pirazolkarbonsav-metil-észter [(II'a) általános képletben:

R'=SO₃H; T=Me]

22,9 g 2.3 kísérletben kapott vegyület, 21,65 g 1. kísérlet szerinti vegyület és 150 ml ecetsav elegyét 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, majd jeges vízbe öntjük, és a kapott csapadékot leszűrjük. A szűrletet lehűtjük, és az elegyet pH 5-6 értékre állítjuk tömény nátrium-hidroxid-oldattal. A kapott csapadékot leszűrjük, és vízzel mossuk. 28,66 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 236 °C.

3.4 kísérlet

1-[4-(Karboxi-metil)-1-naftil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-
-3-pirazolkarbonsav-metil-észter [(IIa) általános
képletben: R=-CH₂COOH; T=Me]

2,4 g 2.4 kísérletben kapott vegyület, 2,8 g 1. kísérletben kapott vegyület és 50 ml ecetsav elegyét 2,5 órán keresztül 60-70 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet lehűtjük, az elegyhez vizet adunk, és a képződött viszkózus olajat elválasztjuk. A kapott olajat etanolban oldjuk, és lassan a vizes oldathoz adjuk. Az elegyet 1 órán keresztül keverjük, a kapott csapadékot leszűrjük. 2,8 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 200 °C.

3.5 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-(etil-karboxamido)-1-naftil]-3-pirazolkarbonsav-metil-észter [(IIa) általános
képletben: R=NHCOEt; T=Me]

0,87 g 3.1 kísérletben előállított vegyület, 0,3 g 10% fémet tartalmazó szénhordozós palládiumkatalizátor és 5 ml propionsavanhidrid elegyét 5 ml dimetil-formamidban 80 °C-on, atmoszférikus nyomáson 33 órán keresztül hidrogénezzük. Az elegyhez 0,5 ml piridint adunk, majd szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. Az elegyet celiten átszűrjük, a szűrőt metanollal mossuk, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilika H-n kromatografáljuk, az eluálást 70:3 térfogatarányú toluol/etil-acetát eleggyel végezzük. 0,45 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 110 °C.

3.6 kísérlet

1-[4-Acetil-amino-metil]-1-naftil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolkarbonsav-metil-észter [(IIa)

általános képletben: R=-CH₂NHCOMe; T=Me]

2 g 3.2 kísérlet szerint előállított vegyület, 30 ml ecetsavanhidrid és 0,2 g platina-oxid elegyét atmoszférikus nyomáson, 60 °C-on 12 órán, majd 100 °C-on 8 órán keresztül hidrogénezzük. Az elegyet celiten átszűrjük, etil-acetáttal mossuk, és a szűrlethez vizet adunk. A kapott elegyet etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban bepároljuk. A terméket szilika H-n kromatografálva tisztítjuk, az eluálást 98:2 → 60:40 térfogatarányú diklór-metán/etil-acetát grádienssel végezzük. 0,9 g cím szerinti vegyületet kapunk. NMR-spektrum 200 MHz DMSO (ppm): 1,95 (s, 3H), 3,5 (bs, 6H),

3,9 (s, 3H), 4,75 (d, 2H), 6,55 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,15–8,25 (u.c., 7H), 8,5 (t, 1H).

3.7 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-(dimetil-amino-szulfonil)-1-naftil]-3-pirazolkarbonsav-metil-észter [(IIa)

általános képletben: R=-SO₂N(Me)₂; T=Me]

A) **1-[4-(Klór-szulfonil)-1-naftil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolkarbonsav-metil-észter [(II'a) általános képletben: R'=-SO₂Cl; T=Me]**

5 g 3.3 kísérlet szerint előállított vegyület és 3,21 g foszfor-pentaklorid elegyét 100 ml diklór-metánban szobahőmérsékleten 5 órán keresztül keverjük. Az elegyet vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot 110 °C-on 1 órán

keresztül melegítjük, majd egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten tartjuk. A maradékot toluolban, diklór-metánban és 1,2-diklór-etánban néhányszor felvesszük, majd minden alkalommal vákuumban szárazra pároljuk. 5,9 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet a következő lépésben további kezelés nélkül felhasználunk.

B) **5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-(dimetil-amino-szulfonil)-1-naftil]-3-pirazolkarbonsav-metil-észter [(IIa)]**
általános képletben: R=-SO₂N(Me)₂; T=Me]

5,9 g fenti A) lépésben kapott vegyület 100 ml diklór-metánnal készült oldatába - amelyhez a vegyület oldódásának elősegítésére 1,2-diklór-etánt és dimetil-formamidot adtunk - 45 percen keresztül dimetil-amin gázt vezetünk. Az elegyet ezután szobahőmérsékleten 3,5 órán keresztül keverjük. A kevés oldhatatlan anyagot leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 2,67 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 2,65 (s, 6H), 3,35 (bs, 6H), 6,45 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,3-8,8 (u.c., 6H).

3.8 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-{N-metil-N-[3-(N',N'-dimetil-amino)-propil]-amino-szulfonil}-1-naftil]-3-pirazolkarbonsav-metil-észter [(IIa)] általános képletben: R=-SO₂N(Me)(CH₂)₃N(Me)₂; T=Me]

2,34 g 3.7 kísérlet A) lépésében kapott vegyületet

50 ml toluolban oldunk visszafolyató hűtő alatti forralás közben, az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és hozzáadunk 1,4 ml N,N,N'-trimetil-1,3-propán-diamint. Az elegyet ezután szobahőmérsékleten 2 óra 45 percen keresztül keverjük, majd hozzáadunk 0,7 ml N,N,N'-trimetil-1,3-propán-diamint. Az elegyet szobahőmérsékleten 45 percen keresztül keverjük, majd az oldhatatlan anyagot szűréssel elválasztjuk, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást 100:6 térfogatarányú diklór-metán/metanol eleggyel végezzük. 0,82 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 87 °C.

3.9 kísérlet

1-[4-(Karbamoil-metil)-1-naftil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolkarbonsav-metil-észter [(IIa)]

általános képletben: R=-CH₂CONH₂; T=Me]

1,4 g 3.4 kísérletben kapott vegyület és 3 ml tionil-klorid elegyét 30 ml diklór-metánban 40 °C-on 3 órán keresztül melegítjük, az elegyet ezután vákuumban szárazra pároljuk. A fenti módon előállított savklorid tetrahidrofuránnal készült oldatát ezután 20 ml 0,4 n, tetrahidrofuránnal készült ammóniaoldathoz adjuk. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot vízben felvesszük, és a kivált csapadékot leszűrjük. Cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet a 4.8 kísérletben további kezelés nélkül felhasználunk.

3.10 kísérlet

1-(4-Amino-1-naftil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazol-karbonsav-metil-észter [(II'a) általános képletben:

R'=NH₂; T=Me]

7,5 g 3.1 kísérletben előállított vegyület és 0,75 g Raney-nikkel elegyét 20 ml metanolban szobahőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson 6 napon keresztül hidrogénezzük. A reakcióelegyet celiten átszűrjük, a szűrletet 100 ml dimetil-formamiddal mossuk, és az oldószereket vákuumban elpárologtatjuk. 0,7 g cím szerinti vegyületet kapunk diizopropil-éterből végzett átkristályosítás után, olvadáspontja 246 °C.

3.11 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-(4-hidroxi-1-naftil)-3-pirazolkarbonsav-metil-észter [(II'a) általános képletben:

R'=OH; T=Me]

0,475 g nátrium-nitrit 25 ml vízzel készült oldatát 2,5 g 3.10 kísérlet szerint előállított vegyület 50 ml 35%-os kénsavoldattal készült, 0 °C-ra hűtött elegyéhez adjuk. A reakcióelegyet 3 °C-on 1,5 órán keresztül keverjük, és a kivált kristályokat szűrjük, majd szárítjuk. 1,3 g diazóniumsót kapunk, amelyet 130 g réz-nitrát 800 ml vízzel készült oldatához adunk, és az elegyet 30 percen keresztül keverjük. Az elegyhez ezután 1 g vas-szulfátot adunk, és 2 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet szűrjük, a maradékot metanolban felvesszük, és aktívszén jelenlétében keverjük. Az elegyet celiten átszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. 0,69 g cím szerinti vegyületet kapunk etanolból végzett kristályosítás után, olvadáspontja 240 °C.

3.12 kísérlet

**5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-{4-[3-(N,N-dimetil-amino)-
-propoxil]-1-naftil}-3-pirazolecetsav-metil-észter**

[(IIa) általános képletben: R=-O(CH₂)₃N(Me)₂; T=Me]

0,44 g 3.11 kísérlet szerint előállított vegyületet, 0,19 ml 50%-os, vizes cézium-hidroxid-oldatot és 1 ml metanolt összekeverünk, és az elegyet szárazra pároljuk. A maradékot 5 ml dimetil-formamidban felvesszük, hozzáadunk 0,48 g 3-klór-N,N-dimetil-propil-amin-hidrokloridot, majd 1,44 g kálium-karbonátot. Az elegyet 60 °C-on 3 órán keresztül melegítjük, majd lehűtjük, vizet adunk hozzá, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A terméket szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást 100:5:0,5 térfogatarányú diklór-metán/metanol/ammónium-hidroxid eleggyel végezzük.

0,25 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 1,9 (qt, 2H), 2,1 (s, 6H), 2,4 (mt, 2H), 3,35 (s, 6H), 3,7 (s, 3H), 4,1 (t, 2H), 6,35 (d, 2H), 6,8 (s, 1H), 6,95-8,1 (u.c., 7H).

3.13 kísérlet

**1-[4-(Karbamoil-metoxi)-1-naftil]-5-(2,6-dimetoxi-
-fenil)-3-pirazolkarbonsav-metil-észter [(IIa)**

általános képletben: R=-OCH₂CONH₂, T=Me]

0,39 g 3.11 kísérlet szerint előállított vegyületet, 0,17 ml 50%-os vizes cézium-hidroxid-oldatot és 1 ml metanolt összekeverünk, és az elegyet szárazra pároljuk. A maradékot 5 ml dimetil-formamidban felvesszük, és hozzáadunk 0,193 g 2-bróm-acetamidot. Az elegyet 60 °C-on 2 órán keresztül mele-

gítjük. Az elegyet lehűtjük, vizet adunk hozzá, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 0,28 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet a 4.10 kísérletben további kezelés nélkül felhasználunk.

3.14 kísérlet

1-(4-Karboxi-1-naftil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolkarbonsav-metil-észter [(II'a) általános képletben: R'=-COOH; T=Me]

2,2 g 2.5 kísérlet szerint előállított vegyület, 2,65 g 1. kísérlet szerint előállított vegyület és 200 ml ecetsav elegyét 3 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az elegyet lehűtjük, 700 ml vizet adunk hozzá, és a kivált csapadékot leszívátjuk. A csapadékot 1,4-dioxánban felvesszük, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Szárítás után 2,75 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 240 °C.

3.15 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-{N-(N',N'-dimetil)-amino}-propil]-karbamoil}-1-naftil]-3-pirazolkarbonsav-metil-észter [(IIa) általános képletben: R=-CONH(CH₂)₃-N(Me)₂; T=Me]

0,5 g 3.14 kísérlet szerint előállított vegyület és 5 ml tionil-klorid elegyét 2 órán keresztül keverjük, majd az elegyet vákuumban koncentrálnak. A kapott savkloridot 5 ml diklór-metánban felvesszük, és az oldatot cseppenként hozzáadjuk 0,165 ml N,N-dimetil-1,3-propándiamin és 0,172 ml trietil-amin 10 ml diklór-metánnal készült oldatához, majd a reakcióelegyet

egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyhez vizet adunk, a szerves fázist elválasztjuk, és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 0,52 g cím szerinti vegyületet kapunk. NMR-spektrum (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 1,8-2,0 (mt, 2H), 2,8

(s, 6H), 3,05-3,40 (2t, 4H), 3,4 (s, 6H), 6,5 (d, 2H), 7,0 (s, 1H), 7,1-7,2 (t, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,45-7,70 (u.c., 4H), 8,20 (mt, 1H).

3.16 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-{N-[2-(N',N'-dimetil-amino)-etil]-karbamoil}-1-naftil]-3-pirazolkarbonsav-metil-észter [(IIa) általános képletben: R=-CONH(CH₂)₂-N(Me)₂; T=Me]

A cím szerinti vegyületet a 3.15 kísérletben leírtak szerint állítjuk elő 0,5 g 3.14 kísérlet szerint előállított vegyület, 5 ml tionil-klorid, majd 0,150 ml N,N-dimetil-eti-lén-diamin és 0,196 ml trietil-amin alkalmazásával. 0,6 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 2,8 (s, 6H), 3,2-3,8 (u.c., 10H), 3,9 (s, 3H), 6,8 (d, 2H), 7,0 (s, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,45-7,70 (u.c., 3H), 7,8 (d, 1H), 8,3 (u.c., 1H), 10,2 (bs, 1H).

3.17 kísérlet

1-{4-[N-(Ciano-metil)-karbamoil]-1-naftil}-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolkarbonsav-metil-észter [(IIa) általános képletben: R=-CONHCH₂CN; T=Me]

A cím szerinti vegyületet a 3.15 kísérletben leírtak szerint állítjuk elő 1,22 g 3.14 kísérlet szerint előállított

vegyületből, 12 ml tionil-kloridból, majd 0,269 g amino-acetonitril-hidrogén-kloridból és 0,8 ml trietil-aminből. 0,77 g cím szerinti vegyületet kapunk etanolból végzett kristályosítás után, olvadáspontja 138-140 °C.

3.18 kísérlet

1-{4- [N- (2-Ciano-etil) -N-metil-karbamoil]-1-naftil}-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolkarbonsav-metil-észter [(IIa) általános képletben: R=-CON(Me)CH₂CH₂CN; T=Me]

A cím szerinti vegyületet a 3.15 kísérletben leírtak szerint eljárva állítjuk elő 10 g 3.14 kísérlet szerint előállított vegyületből, 15 ml tionil-kloridból, majd 2,4 ml 3-(metil-amino)-propionitrilből és 3,3 ml trietil-aminből. 12 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 2,6 (s, 3H), 2,8 (t, 2H), 3,3 (s, 6H), 3,9 (u.c., 5H), 6,4 (d, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,2-7,8 (u.c., 6H).

3.19 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-(N-metil-karbamoil)-1-naftil]-3-pirazolkarbonsav-metil-észter [(IIa) általános képletben: R=-CONHMe; T=Me]

4 g 3.14 kísérlet szerint előállított vegyület és 20 ml tionil-klorid elegyét 20 ml diklór-metánban 40 °C-on 2 órán keresztül melegítjük, majd vákuumban koncentráljuk. A kapott savkloridot 40 ml diklór-metánban felvesszük, és az elegyet cseppenként hozzáadjuk 4 ml 40%-os, vizes metil-amin-oldat 80 ml metanollal készült, 5 °C-ra hűtött oldatához. Az elegyet egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban koncentráljuk, a maradékot vízben felvesszük,

és a képződött csapadékot leszívátjuk. Szárítás után cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet a 4.15 kísérletben további kezelés nélkül felhasználunk.

3.20 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-(6-acetamido-hexanoil-amino)-1-naftil]-3-pirazolkarbonsav-metil-észter
[(IIa) általános képletben: $R(-NHCO(CH_2)_5NHCOMe; T=Me]$

A) 6-Acetamido-hexanoil-klorid

0,37 g 6-acetamido-hexánsav és 2,5 ml tionil-klorid elegyét szobahőmérsékleten 24 órán keresztül keverjük. Az elegyet vákuumban koncentráljuk, és a kapott savkloridot a következő reakciólépésben további kezelés nélkül felhasználjuk.

B) 5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-(6-acetamido-hexanoil-amino)-1-naftil]-3-pirazolkarbonsav-metil-észter

0,5 g 3.10 kísérlet szerint előállított vegyület és 0,5 ml bisz(trimetil-szilil)-acetamid elegyét 5 ml acetonitrilben szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. Hozzáadjuk a fenti A) lépés szerint előállított vegyület 5 ml acetonitrillel készült oldatát, majd 2 ml trietil-amint. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 2 napon keresztül keverjük, majd hozzáadunk 5 ml metanolt és 5 ml vizet, és az elegyet 15 percen keresztül keverjük, majd vákuumban koncentráljuk. A maradékot 50 ml diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázist vízzel és 1 n sósavoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 0,7 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet a 4.16 kísérletben további kezelés nélkül felhasználunk.

3.21 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-{N-metil-N-[3-(N',N'-di-metil-amino)-propil]-karbamoil}-1-naftil]-3-pirazol-karbonsav-metil-észter [(IIa) általános képletben:
 $R = -CON(Me)(CH_2)_3N(Me)_2$; $T = Me$]

A cím szerinti vegyületet a 3.15 kísérletben leírtak szerint állítjuk elő 0,5 g 3.14 kísérletben kapott vegyületből, 5 ml tionil-kloridból, majd 0,120 ml N,N,N'-trimetil-1,3-propán-diaminból és 0,170 ml trietil-aminból. 0,43 g cím szerinti vegyületet kapunk.

3.22 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-{N-metil-N-[2-(N',N'-di-metil-amino)-etil]-karbamoil}-1-naftil]-3-pirazol-karbonsav-metil-észter [(IIa) általános képletben:
 $R = -CON(Me)(CH_2)_2N(Me)_2$; $T = Me$]

A cím szerinti vegyületet a 3.15 kísérletben leírtak szerint állítjuk elő 0,5 g 3.14 kísérletben előállított vegyületből, 5 ml tionil-kloridból, majd 0,179 ml N,N,N'-trimetil-etilén-diaminból és 0,2 ml trietil-aminból. 0,4 g cím szerinti vegyületet kapunk.

3.23 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[1,3(2H)-dioxo-1H-benz[de]-izokinol-6-il]-3-pirazolkarbonsav-metil-észter [(IIa) általános képletben: R a naftalingyűrű 5-ös helyzetű szénatomjához kapcsolódó -CO-NH-CO- csoportot jelent; $T = Me$]

2 g 2.6 kísérlet szerint előállított vegyület, 2,4 g 1. kísérlet szerint előállított vegyület és 50 ml ecetsav ele-

gyét 3 órán keresztül visszafolyatódó hűtő alatt forraljuk. Az elegyet lehűtjük, vizet adunk hozzá, és a kivált csapadékot leszívátjuk. A csapadékot szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást 100:2 térfogatarányú diklór-metán/metanol eleggyel végezzük. 1,2 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 138 °C (bomlás közben).

3.24 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[2-amino-1,3(2H)-dioxo-1H-benz[de]izokinol-6-il]-3-pirazolkarbonsav-metil-észter [(II"a) általános képletben: T=Me]

3 g 2.7 kísérletben kapott vegyület, 3,6 g 1. kísérletben kapott vegyület és 70 ml ecetsav elegyét 2 órán keresztül 70 °C-on melegítjük. Az elegyet vákuumban koncentrálnak, a maradékot vízben felvesszük, és a kivált csapadékot leszívátjuk és szárítjuk. A csapadékot szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást 100:5 térfogatarányú diklór-metán/ecetsav eleggyel végezzük. 3,3 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet a 4.20 kísérletben további tisztítás nélkül felhasználunk.

(II), (II') és (II") általános képletű savak előállítása

4.1 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-(4-nitro-1-naftil)-3-pirazolkarbonsav [(II') általános képletben: R'=-NO₂; T=Me]

14,8 g 3.1 kísérletben kapott észter, 5,8 g káliumhidroxid, 12 ml víz és 50 ml metanol elegyét 40 °C-on 1,5 órán keresztül melegítjük. Az oldószereket vákuumban elpárologtatjuk, és a maradékot 250 ml vízben felvesszük. Az elegyet

10 °C-on pH 1 értékre savanyítjuk 1 n sósavoldattal. A kivált csapadékot szűrjük és kétszer mossuk vízzel. 14,64 g cím szerinti vegyületet kapunk diizopropil-éterből végzett átkristályosítás után, olvadáspontja 255 °C.

4.2 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-(etil-karboxamido)-1-naftil]-3-pirazolkarbonsav [(II) általános képletben:

R=-NHCOEt; T=Me]

0,35 g 3.5 kísérletben kapot vegyület és 0,07 g lítium-hidroxid-monohidrát 2 ml etanollal készült elegyét szobahőmérsékleten 4,5 órán keresztül keverjük. Az elegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot 5 ml 1 n sósavoldatban felvesszük, és az elegyet 1 órán keresztül keverjük. 0,27 g cím szerinti vegyületet kapunk szűrés és vizes mosás után, olvadáspontja 168 °C.

4.3 kísérlet

1-(4-Ciano-1-naftil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolkarbonsav [(II) általános képletben: R=-CN; T=Me]

4,88 g 3.2 kísérlet szerint előállított észter és 1,2 ml tömény nátrium-hidroxid-oldat elegyét 500 ml metanolban egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 3 órán keresztül 40 °C-on melegítjük, és vákuumban fele térfogatra koncentrálnak. 1,2 ml tömény nátrium-hidroxid-oldatot adunk az elegyhez, és 40 °C-on 6 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet 48 órán keresztül szobahőmérsékleten tartjuk, majd részlegesen koncentrálnak és jeges vízbe öntjük. A kapott elegyet dietil-éterrel extraháljuk, a vizes fázist pH 4 értékre savanyítjuk 1,2 n sósavoldattal, és etil-

-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 4,6 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 216 °C.

4.4 kísérlet

1-(4-Karbamoil-1-naftil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolkarbonsav [(II) általános képletben: R=-CONH₂, T=Me]

1,48 g 3.2 kísérletben előállított vegyület, 3 ml 6 n nátrium-hidroxid-oldat és 3 ml 33%-os vizes hidrogén-peroxid-oldat elegyét 15 ml 95%-os etanolban 1 óra 20 percen keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet ezután szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. A kapott csapadékot leszűrjük, és 95%-os etanollal mossuk. A szilárd anyagot összegyűjtjük, vízben szuszpendáljuk, és tömény sósavoldattal pH 1 értékre állítjuk. 0,92 g cím szerinti vegyületet kapunk szűrés, vizes mosás és szárítás után, olvadáspontja 305 °C.

4.5 kísérlet

1-[4-(Acetil-amino-metil)-1-naftil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolkarbonsav [(II) általános képletben: R=-CH₂NHCOMe; T=Me]

0,8 g 3.6 kísérlet szerint előállított vegyület és 0,1 g lítium-hidroxid-monohidrát elegyét 12 ml metanolban és 1,5 ml vízben szobahőmérsékleten 4 napon keresztül keverjük. A reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, és a kapott elegyet dietil-éterrel mossuk. A vizes fázist pH 2 értékre savanyítjuk 1,2 n sósavoldattal. A kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, és

P₂O₅ felett vákuumban szárítjuk. 0,58 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 252 °C.

4.6 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-(dimetil-amino-szulfonil)-1-naftil]-3-pirazolkarbonsav [(II) általános képletben: R=-SO₂N(Me)₂; T=Me]

2,15 g 3.7 kísérlet szerint előállított vegyület 15 ml dioxánnal készült oldatához 0,6 g kálium-hidroxid 0,5 ml vízzel készült oldatát adjuk szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, majd egy éjszakan keresztül állni hagyjuk. Az elegyet vákuumban részlegesen koncentráljuk, és szobahőmérsékleten 4 órán keresztül keverjük. Az elegyet jeges vízbe öntjük, és a kapott elegyet dietil-éterrel mossuk. A vizes fázist 1,2 n sósavoldattal pH 4-5 értékre savanyítjuk. A kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk és foszfor-pentoxid felett vákuumban szárítjuk. 2 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 209 °C.

4.7 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-{N-metil-N-[3-(N',N'-dimetil-amino)-propil]-amino-szulfonil}-1-naftil]-3-pirazolkarbonsav [(II) általános képletben: R=-SO₂-N(Me)(CH₂)₃N(Me)₂; T=Me]

0,82 g 3.8 kísérlet szerint előállított vegyület 16 ml acetonnal készült oldatához szobahőmérsékleten 0,2 g kálium-hidroxid 0,5 ml vízzel készült oldatát adjuk. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 napon keresztül keverjük, majd jeges vízbe öntjük. A kapott elegyet dietil-éterrel mossuk, és a vizes fázist 1 n sósavoldattal pH 1 értékre savanyítjuk. Az elegyet

ezután diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologatjuk. Dietil-éterből végzett kristályosítás után 0,68 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 176 °C.

4.8 kísérlet

1-[4-(Karbamoil-metil)-1-naftil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolkarbonsav [(II) általános képletben:
R=-CH₂CONH₂; T=Me]

A 3.9 kísérlet szerint előállított vegyület és 0,35 g kálium-hidroxid elegyét 10 ml 95%-os etanolban 2 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot 1 n sósavoldattal felvesszük. A kivált csapadékot szűrjük és szárítjuk. 1,3 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 262 °C.

4.9 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-{4-[3-(N,N-dimetil-amino)-propoxil]-1-naftil}-3-pirazolkarbonsav [(II) általános képletben: R=-O(CH₂)₃N(Me)₂; T=Me]

0,25 g 3.12 kísérlet szerint előállított vegyület és 0,025 g lítium-hidroxid-monohidrát 3 ml metanollal és 0,4 ml vízzel készült elegyét 60 °C-on 2 órán keresztül melegítjük. A vizes elegyet vákuumban bepároljuk, és 1 n sósavoldattal pH 7 értékre savanyítjuk. A kivált csapadékot szűrjük és szárítjuk. 0,19 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet a 16. példában további kezelés nélkül felhasználunk.

4.10 kísérlet

**1-[4-(Karbamoil-metoxi)-1-naftil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolkarbonsav [(II) általános képletben:
R=-OCH₂CONH₂; T=Me]**

0,28 g 3.13 kísérlet szerint előállított vegyület és 0,029 g lítium-hidroxid-monohidrát 3 ml metanollal és 3 ml vízzel készült elegyét 60 °C-on 4 órán keresztül melegítjük. Az elegyet vákuumban bepároljuk, a maradékhoz vizet adunk, és a kapott elegyet 1 n sósavoldattal pH 2 értékre savanyítjuk. A kivált csapadékot leszűrjük, és szárítjuk. 0,31 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 224 °C.

4.11 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-{N-[3-(N',N'-dimetil-amino)-propil]-karbamoil}-1-naftil]-3-pirazolkarbonsav [(II) általános képletben: R=-CONH(CH₂)₃N(Me)₂; T=Me]

0,5 g 3.15 kísérlet szerint előállított vegyület és 0,058 g lítium-hidroxid-monohidrát 15 ml metanollal és 5 ml vízzel készült elegyét 2 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az elegyet 1 n sósavoldattal pH 6 értékre savanyítjuk, és vákuumban koncentrálnak. A maradékot telített nátrium-klorid-oldatban felvesszük, diklór-metánt adunk hozzá, és a kivált szilárd anyagot leszívattjuk. A szilárd anyagot etanolban felvesszük, a kevés oldhatatlan anyagot leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. 0,41 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 1,5-1,7 (qt, 2H), 2,2 (s, 6H), 2,4 (u.c., 2H), 3,2 (u.c., 2H), 3,3 (s, 6H), 6,4 (d, 2H), 6,7 (s, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,2 (d, 1H),

7,3-7,5 (u.c., 4H), 8,0 (u.c., 1H), 8,6 (t, 1H).

4.12 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-{N-[2-(N',N'-dimetil-amino)-etil]-karbamoil}-1-naftil]-3-pirazolkarbonsav

[(II) általános képletben: R=-CONH(CH₂)₂N(Me)₂; T=Me]

0,6 g 3.16 kísérletben kapott vegyület és 0,088 g lítium-hidroxid-monohidrát elegyét 10 ml metanolban és 10 ml vízben 70 °C-on 2 órán keresztül melegítjük. Az elegyet vákuumban koncentrálnak, a maradékot telített nátrium-klorid-oldattal felvesszük, 1 n sósavoldattal pH 6,5 értékre savanyítjuk, és az elegyet diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 0,44 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet a 20. példában további kezelés nélkül felhasználunk.

4.13 kísérlet

1-{4-[N-(Ciano-metil)-karbamoil]-1-naftil}-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolkarbonsav [(II) általános képletben: R=-CONHCH₂CN; T=Me]

0,77 g 3.17 kísérletben előállított vegyület és 0,118 g lítium-hidroxid-monohidrát 15 ml metanollal és 10 ml vízzel készült elegyét 1,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd vákuumban koncentrálnak. A maradékot telített nátrium-klorid-oldatban felvesszük, az elegyet diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 0,55 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 3,4 (s, 6H), 3,8 (s,

2H), 6,4 (d, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,4-7,6 (u.c., 4H), 8,2 (u.c., 1H), 8,8 (u.c., 1H).

4.14 kísérlet

1-{4-[N-(2-Ciano-etil)-N-metil-karbamoil]-1-naftil}-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolkarbonsav [(II) általános képletben: R=-CON(Me)CH₂CH₂CN; T=Me]

8 g 3.18 kísérlet szerint előállított vegyület és 0,77 g lítium-hidroxid-monohidrát 100 ml metanollal és 100 ml vízzel készült elegyét szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, 1 n sósavoldattal pH 2 értékre savanyítjuk, és a kivált csapadékot leszívjuk, majd szárítjuk. 7,36 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 145 °C.

4.15 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-(N-metil-karbamoil)-1-naftil]-3-pirazolkarbonsav [(II) általános képletben: R=-CONHMe; T=Me]

A 3.19 kísérlet szerint előállított vegyület és 0,69 g lítium-hidroxid-monohidrát elegyét 50 ml metanolban és 50 ml vízben 3 órán keresztül 50 °C-on melegítjük. Az elegyet pH 2 értékre állítjuk 10%-os sósavoldat hozzáadásával, és a kivált csapadékot szűrjük. Szárítás után a terméket metanolból átkristályosítjuk. 3,3 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja >260 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 2,8 (s, 3H), 3,4 (s, 6H), 6,4 (d, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,35-8,20 (u.c., 6H), 8,45 (qr, 1H).

4.16 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-(6-acetamido-hexanoil-amino)-1-naftil]-3-pirazolkarbonsav [(II) általános képletben: $R=-\text{NHC}(\text{CH}_2)_5\text{NHC}(\text{O})\text{Me}$; $T=\text{Me}$]

0,7 g 3.20 kísérlet szerint előállított vegyület és 0,18 g lítium-hidroxid-monohidrát elegyét 5 ml 1,4-dioxánban és 1 ml vízben szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. Az elegyet vákuumban koncentráljuk, a maradékot 10 ml metanolban és 5 ml vízben felvesszük, és a kapott elegyet 45 °C-on ultrahangos fürdőben 2 órán keresztül melegítjük. Az elegyet vákuumban koncentráljuk, a maradékot 20 ml vízben felvesszük, és az elegyet 30 ml dietil-éterrel mossuk, a vizes fázist pH 1-re savanyítjuk tömény kénsavoldattal, és kétszer 500 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. 0,4 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 140 °C.

4.17 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-{N-metil-N-[3-(N',N'-dimetil-amino)-propil]-karbamoil}-1-naftil]-3-pirazolkarbonsav [(II) általános képletben: $R=-\text{CON}(\text{Me})(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{Me})_2$; $T=\text{Me}$]

0,41 g 3.21 kísérlet szerint előállított vegyület és 0,043 g lítium-hidroxid-monohidrát elegyét 15 ml metanolban és 5 ml vízben 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet vákuumban koncentráljuk, a maradékot telített nátrium-klorid-oldatban felvesszük, az elegyet pH 6 értékre savanyítjuk 1 n sósavoldat hozzáadásával, és diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett

szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 0,33 g cím szerinti vegyületet kapunk.

4.18 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-{N-metil-N-[2-(N',N'-di-metil-amino)-etil]-karbamoil}-1-naftil]-3-pirazol-karbonsav [(II) általános képletben: R=-CON(Me)-(CH₂)₂N(Me)₂; T=Me]

0,38 g 3.22 kísérlet szerint előállított vegyület és 0,052 g lítium-hidroxid-monohidrát 5 ml metanollal és 5 ml vízzel készült elegyét 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet vákuumban koncentrálnak, a maradékot nátrium-klorid-oldatban felvesszük, pH 6,5 értékre savanyítjuk 1 n sósavoldattal, az elegyet diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 0,32 g cím szerinti vegyületet kapunk.

4.19 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[1,3(2H)-dioxo-1H-benz[de]-izokinol-6-il]-3-pirazolkarbonsav [(II) általános képletben: R a naftalingyűrű 5-ös helyzetű szén-atomjához kapcsolódó -CONHCO- csoportot jelent; T=Me]

2,4 g 3.23 kísérlet szerint előállított vegyület, 0,375 g lítium-hidroxid-monohidrát, 10 ml metanol és 10 ml víz elegyét szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük, majd 60 °C-on 2 órán keresztül melegítjük. Az elegyet lehűtés után pH 2 értékre savanyítjuk 1 n sósavoldattal, és a kivált csapadékot leszívátjuk. 2,3 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 190 °C (bomlással).

4.20 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[2-amino-1,3(2H)-dioxo-1H-benz[de]izokinol-6-il]-3-pirazolkarbonsav-hidroklorid
[(II^o) általános képletben: T=Me]

3,3 g 3.24 kísérlet szerint előállított vegyület,
0,7 g lítium-hidroxid-monohidrát, 15 ml metanol és 15 ml víz
elegyét szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. A
reakcióelegyet pH 2 értékre savanyítjuk 1 n sósavoldat hozzá-
adásával, a kivált csapadékot leszívátjuk, és szárítjuk.
2,76 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 180 °C.

4.21 kísérlet

5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[2-acetamido-1,3(2H)-dioxo-
-1H-benz[de]izokinol-6-il]-3-pirazolkarbonsav [(II)
általános képletben: R a naftalingyűrű 5-ös helyzetű
szénatomjához kapcsolódó -CO-N(NHCOME)-CO- képletű
csoportot jelent; T=Me]

2,26 g 4.20 kísérlet szerint előállított vegyület,
1,13 ml ecetsavanhidrid, 0,407 g nátrium-hidrogén-karbonát és
75 ml ecetsav elegyét egy éjszakán keresztül szobahőmérsék-
leten keverjük. A reakcióelegyhez vizet adunk, és a kivált
csapadékot leszívátjuk, és szárítjuk. 1,9 g cím szerinti ve-
gyületet kapunk, olvadáspontja 250 °C.

(III) általános képletű vegyületek előállítása

(S)-Ciklohexil-glicin-metil-észter-hidroklorid

A) (S)-N-(terc-Butoxi-karbonil)-ciklohexil-glicin

10,7 g (S)-N-(terc-butoxi-karbonil)-fenil-glicin és
2 g 5% fémet tartalmazó alumínium-oxid-hordozós ródiumpatali-
zátor elegyét 100 ml metanolban, szobahőmérsékleten, $7 \cdot 10^6$ Pa

nyomáson 4 napon keresztül hidrogénezzük. A katalizátort celiten leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. 11,1 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$$\alpha_D^{20} = +3,5^\circ \quad (c = 1; \text{DMF}).$$

B) (S)-Ciklohexil-glicin-trifluoracetát

11 g fenti A) lépésben kapott vegyület 50 ml diklór-metánnal készült, 0 °C-ra hűtött oldatához gyorsan hozzáadunk 50 ml trifluor-ecetsavat. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot diizopropil-éterben felvesszük, és a kivált csapadékot leszűrjük. 7,6 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja >260 °C.

$$\alpha_D^{20} = +19,2^\circ \quad (c = 2; 5 \text{ n HCl}).$$

C) (S)-Ciklohexil-glicin-metil-észter-hidroklorid

1,2 g fenti B) lépésben kapott vegyület 20 ml metanolal készült, -10 °C-ra hűtött oldatához cseppenként hozzáadunk 10 ml tionil-kloridot. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, majd 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet szárazra pároljuk, a maradékot toluolban felvesszük, majd az elegyet vákuumban bepároljuk. Ezt a műveletet kétszer megismételjük. 1 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja >260 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 0,8-2,1 (u.c., 11H), 2,6 (DMSO), 3,4 (DHO), 3,8 (s, 3H), 3,95 (d, 1H), 8,6 (bs, 3H).

1. példa

2-[5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-(4-formamido-1-naftil)-3-pirazolil-karbonil-amino]-2-adamantánkarbonsav [(I)
általános képletben: R=-NHCHO; T=Me; AA(OH)=2-karboxi-
-2-adamantil]

A) 5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-(4-nitro-1-naftil)-3-pirazol-
karbonil-klorid

14,6 g 4.1 kísérlet szerint előállított sav 10 ml di-
klór-metánnal és 30 ml tionil-kloriddal készült oldatát 4 órán
keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet vá-
kuumban bepároljuk, a maradékot diklór-metánban felvesszük, és
az elegyet újra bepároljuk. Az így kapott savkloridot a követ-
kező reakciólépésben további kezelés nélkül felhasználjuk.

B) 2-[5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-(4-nitro-1-naftil)-3-pi-
razolil-karbonil-amino]-2-adamantánkarbonsav [(I')
általános képletben: R'=-NO₂; T=Me; AA(OH)=2-karboxi-
-2-adamantil]

A fenti A) lépésben előállított savklorid 20 ml di-
klór-metánnal készült oldatát szobahőmérsékleten hozzáadjuk
6,8 g 2-amino-2-adamantánkarbonsav 100 ml dimetil-formamiddal
és 20 ml piridinnel készült szuszpenziójához. Az elegyet szo-
bahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük, majd az oldó-
szereket vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot 200 ml 1 n só-
savoldatban felvesszük, és a képződött csapadékot leszűrjük.
10 g cím szerinti vegyületet kapunk acetonitrilből végzett
kétszeri átkristályosítás után, olvadáspontja 268 °C.

- C) 2-[1-(4-Amino-1-naftil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil-karbonil-amino]-2-adamantánkarbonsav [(I') általános képletben: $R' = -NH_2$; $T = Me$; $AA(OH) = 2$ -karboxi-2-adamantil]

0,2 g fenti B) lépés szerint előállított vegyület és 0,05 g 10% fémet tartalmazó szénhordozós palládiumkatalizátor 200 ml etanollal készült elegyét szobahőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson 4 órán keresztül hidrogénezzük. A reakcióelegyet szűrjük, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk.

0,15 g cím szerinti vegyületet kapunk diizopropil-éterből végzett kristályosítás és metanolból végzett átkristályosítás után, olvadáspontja 222 °C.

- D) 2-[5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-(4-formamido-1-naftil)-3-pirazolil-karbonil-amino]-2-adamantánkarbonsav

0,2 g fenti C) lépés szerint előállított vegyület 1 ml 99-100%-os hangyasavval (sűrűség = 1,22) és 2 ml ecetsavanhiddal alkotott elegyét szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet szűrjük, és az összegyűjtött csapadékot diizopropil-éterrel mossuk. 0,17 g cím szerinti vegyületet kapunk vákuumban, 100 °C-on végzett szárítás után, olvadáspontja 270 °C.

2. példa

2-{5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-(metil-szulfonamido)-1-naftil]-3-pirazolil-karbonil-amino}-2-adamantánkarbonsav [(I) általános képletben: $R = -NHSO_2Me$; $T = Me$; $AA(OH) = 2$ -karboxi-2-adamantil]

0,3 g 1. példa C) lépése szerint előállított vegyület, 0,3 g trimetil-szilil-klorid és 1,6 ml trietil-amin elegyét

30 ml tetrahidrofuránban, szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. Az elegyhez 0,09 ml metánszulfonil-kloridot adunk, és 23,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázist 1 n sósavoldattal és vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A terméket szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást diklór-metánnal, majd diklór-metán és metanol

97:3 → 88:12 térfogatarányú elegyével végezzük. 0,15 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 200 °C (bomlással).

3. példa

2-[1-(4-Acetamido-1-naftil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil-karbonil-amino]-2-adamantánkarbonsav [(I)
általános képletben: R=-NHCOME; T=Me; AA(OH)=2-karboxi-2-adamantil]

A) 2-[1-(4-Acetamido-1-naftil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil]-spiro[adamantán-2,4'-(2'-oxazolin-5'-on]

0,2 g 1. példa C) lépése szerint előállított vegyület 6 ml ecetsavanhidriddel készült elegyét szobahőmérsékleten 50 percen keresztül keverjük. Az elegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot 5%-os, vizes nátrium-karbonát-oldattal felvesszük. A csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk, és exsikkátorban szárítjuk. A terméket szilika H-n kromatografáljuk, az eluálást 95:5 térfogatarányú diklór-metán/etil-acetát eleggyel végezzük. 0,093 g cím szerinti vegyületet kapunk diizopropil-éterből végzett átkristályosítás után, olvadáspontja 213 °C (bomlással).

B) **2-[1-(4-Acetamido-1-naftil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil-karbonil-amino]-2-adamantánkarbonsav**

0,09 g előző A) lépésben előállított vegyület 2 ml trifluor-ecetsavval és 2 ml diklór-metánnal készült oldatát szobahőmérsékleten tartjuk 15 napon keresztül. Az oldószereket vákuumban elpárologatjuk, és a maradékot dietil-éterben felvesszük. 0,065 g cím szerinti vegyületet kapunk szűrés és dietil-éterrel végzett mosás után, olvadáspontja 213 °C (bomlás közben).

4. példa

2-{5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-(etil-karboxamido)-1-naftil]-3-pirazolil-karbonil-amino}-2-adamantánkarbonsav [(I) általános képletben: R=-NHCOEt; T=Me; AA(OH)=2-karboxi-2-adamantil]

0,14 g 2-amino-2-adamantánkarbonsav és 0,3 ml bisz(trimetil-szilil)-acetamid 7 ml acetonitrillel készült oldatát nitrogénatmoszférában 2,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékleten tároljuk.

Elkülönítve 0,31 g 4.2 kísérlet szerint előállított vegyület és 0,1 ml trietil-amin 5 ml diklór-metánnal készült, +5 °C-ra hűtött oldatához 0,5 ml izobutil-klór-formiátot adunk. Az elegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Az így kapott oldatot az előzőekben előállított szilil-származék oldatához öntjük és 4 napon keresztül szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszférában tartjuk. Az elegyet 1 n sósav-oldattal pH 1 értékre savanyítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot ciklohexánban

felvesszük, visszafolyató hűtő alatti forralás közben, majd ülepités után a terméket visszafolyató hűtő alatt forralva di-izopropil-éterrel extraháljuk. 0,15 g cím szerinti vegyületet kapunk szobahőmérsékletre hűtés és kristályosodás után, olvadáspontja 192 °C.

5. példa

2-[1-(4-Ciano-1-naftil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil-karbonil-amino]-2-adamantánkarbonsav [(I) általános képletben: R=-CH; T=Me; AA(OH)=2-karboxi-2-adamantil]

A) 1-(4-Ciano-1-naftil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazol-karbonil-klorid

A cím szerinti vegyületet az 1. példa A) lépésében leírtak szerint eljárva állítjuk elő 0,5 g 4.3 kísérlet szerint előállított vegyületből és 0,32 ml tionil-kloridból. 0,47 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet a következő lépésben további kezelés nélkül felhasználunk.

B) 2-[1-(4-Ciano-1-naftil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil-karbonil-amino]-2-adamantánkarbonsav

A cím szerinti vegyületet az 1. példa B) lépésében leírtak szerint eljárva állítjuk elő 0,47 g fenti A) lépésben előállított savkloridból és 0,25 g 2-amino-2-adamantánkarbonsavból. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot diklór-metánnal felvesszük, majd a képződött csapadékot leszűrjük. A terméket szilika H-n kromatografáljuk, az eluálást 95:4,5:0,5 térfogatarányú diklór-metán/etil-acetát/ecetsav eleggyel végezzük. 0,152 g cím szerinti vegyületet kapunk dietil-éterből végzett átkristályosítás után, olvadáspontja

290 °C.

6. példa

2-{1-[4-(Hidroxi-imino-karboxamido)-1-naftil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil-karbonil-amino}-2-adamantánkarbonsav [(I) általános képletben: R=-C(=NOH)-NH₂; T=Me; AA(OH)=2-karboxi-2-adamantil]

0,2 g hidroxil-amin-hidroklorid 10 ml metanollal készült oldatát 0,2 g 5. példa szerint előállított vegyület 20 ml etanollal készült oldatához adjuk; ezután hozzáadunk 0,2 g kálium-karbonátot 4 ml vízben oldva. A reakcióelegyet 2 napon keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd vákuumban részlegesen bepároljuk. Vízet adunk hozzá, és a képződött csapadékot leszűrjük. 0,15 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 230 °C.

7. példa

2-[1-(4-Karbamoil-1-naftil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil-karbonil-amino]-2-adamantánkarbonsav [(I) általános képletben: R=-CONH₂; T=Me; AA(OH)=2-karboxi-2-adamantil]

0,2 g 5. példa szerint előállított vegyület, 0,4 ml 33%-os, vizes hidrogén-peroxid-oldat és 0,4 ml 6 n nátrium-hidroxid-oldat elegyét 25 ml 95%-os etanolban visszafolyató hűtő alatt 2 napon keresztül melegítjük. A reakcióelegyhez ezután 0,4 ml hidrogén-peroxidot és 0,4 ml 6 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk, és 1 napon keresztül visszafolyató hűtő alatt tovább forraljuk. A reakcióelegyet szűrjük, a szűrletet vízzel hígítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk. A vizes fázist tömény sósavoldat hozzáadásával pH 2 értékre savanyítjuk.

A kivált csapadékot leszűrjük, és vízzel mossuk. 0,128 g cím szerinti vegyületet kapunk kristályosítás után, olvadáspontja 287 °C.

A 7. példa szerinti vegyületet az alábbi eljárással is előállíthatjuk.

2-[1-(4-Karbamoil-1-naftil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil-karbonil-amino]-2-adamantánkarbonsav

Ezt a vegyületet a 4. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő 0,45 g 4.4 kísérlet szerint előállított vegyületből, és 0,22 g 2-amino-2-adamantánkarbonsavból. A vegyületet szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, az eluálást 100:4:0,5 térfogatarányú diklór-metán/metanol/ecetsav eleggyel végezzük, majd a terméket dietil-éterből kristályosítjuk. 0,3 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 292 °C.

8. példa

Nátrium-2-[1-(4-karbamoil-1-naftil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil-karbonil-amino]-2-adamantánkarbonsav [(I) általános képletben: R=-CONH₂; T=Me; AA(OH)=2-karboxi-2-adamantil, nátriumsó]

0,05 g 7. példa szerint előállított vegyületet adunk 0,005 g nátrium-karbonát 0,3 ml vízzel és 3 ml metanollal készült oldatához. Az elegyet 48 órán keresztül -18 °C-on tartjuk. Az elegyet vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot 3 ml 2-propanollal eldörzsöljük. 0,04 g cím szerinti vegyületet kapunk szűrés és foszfor-pentoxid felett vákuumban végzett szárítás után, olvadáspontja 335 °C (bomlással).

9. példa

2-[1-(4-Karbamoil-1-naftil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil-karbonil-amino]-2-adamantánkarbonsav N-metil-D-glükamin-sója [(I) általános képletben:

R=-CONH₂; T=Me; AA(OH)=2-karboxi-2-adamantil, N-metil-D-glükamin-só]

0,05 g 7. példa szerint előállított vegyületet adunk 0,017 g N-metil-D-glükamin 4 ml metanollal készült oldatához, majd az elegyhez 8 ml dietil-étert adunk. Az elegyet -18 °C-on tartjuk 3 napon keresztül, majd a kivált kristályokat szűrjük, és foszfor-pentoxid felett vákuumban szárítjuk. 0,04 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 170-172 °C.

10. példa

(2S)-2-[1-(4-Karbamoil-1-naftil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazol-karbonil-amino]-2-ciklohexil-ecetsav [(I) általános képletben: R=-CONH₂; T=Me; AA(OH)=α-karboxi-ciklohexil-metil]

A) (2S)-2-[1-(4-Karbamoil-1-naftil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil-karbonil-amino]-2-ciklohexil-ecetsav-metil-észter [(I) általános képletben: R=-CONH₂; T=Me; AA(OH)=α-karboxi-ciklohexil-metil, metil-észter

0,45 g 4.4 kísérlet szerint előállított vegyület, 0,15 ml trietil-amin és 0,15 ml izobutil-klór-formiát elegyét szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszférában 1,5 órán keresztül keverjük. Ezután lassan hozzáadjuk 0,224 g (S)-ciklohexil-glicin-metil-észter-hidroklorid és 0,15 ml trietil-amin 5 ml di-klór-metánnal készült oldatát. Az elegyet szobahőmérsékleten 5 napon keresztül keverjük. A kevés oldhatatlan anyagot leszűr-

jük, a szűrletet 1 n sósavoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Acetonitrilből végzett átkristályosítás után 0,37 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 198 °C.

B) **(2S)-2-[1-(4-Karbamoil-1-naftil)-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazol-karbonil-amino]-2-ciklohexil-ecetsav**

0,081 g kálium-hidroxid 1 ml vízzel készült oldatát szobahőmérsékleten hozzáadjuk 0,33 g fenti A) lépésben kapott vegyület 5 ml dioxánnal készült oldatához, és a reakcióelegyet 5 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot vízben felvesszük. Az elegyet 1 n sósavoldattal pH 1 értékre savanyítjuk. Szűrés, vizes mosás és szárítás után 0,28 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 186 °C.

$\alpha_D = +4^\circ$ (c = 0,5; EtOH).

11. példa

2-{1-[4-Acetil-amino-metil)-1-naftil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil-karbonil-amino}-2-adamantán-karbonsav [(I) általános képletben: R=-CH₂NHCOMe; T=Me; AA(OH)=2-karboxi-2-adamantil]

A) **1-[4-(Acetil-amino-metil)-1-naftil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolkarbonil-klorid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példa A) lépésében leírtak szerint eljárva állítjuk elő 0,55 g 4.5 kísérlet szerint előállított vegyületből és 0,31 ml tionil-kloridból. A terméket a következő lépésben további kezelés nélkül felhasználjuk.

B) **2-{1-[4-Acetil-amino-metil]-1-naftil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil-karbonil-amino}-2-adamantán-karbonsav**

A fenti A) lépés szerint előállított savklorid 7 ml diklór-metánnal készült oldatát szobahőmérsékleten, nitrogén-atmoszférában hozzáadjuk 0,29 g 2-amino-2-adamantánkarbonsav és 15 ml piridin elegyéhez. A reakcióelegyet 72 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A kevés oldhatatlan anyagot ezután leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázist pH 2 értékű pufferrel mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A kapott terméket szilika H-n kromatografáljuk, az eluálást 100:4 térfogatarányú diklór-metán/metanol eleggyel végezzük. Dietil-éterből végzett átkristályosítás után 0,15 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 211 °C.

12. példa

2-{5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-(dimetil-amino-szulfonil)-1-naftil]-3-pirazolil-karbonil-amino}-2-adamantánkarbonsav [(I) általános képletben: R=-SO₂-N(Me)₂; T=Me; AA(OH)=2-karboxi-2-adamantil]

A) **5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-(dimetil-amino-szulfonil)-1-naftil]-3-pirazolkarbonil-klorid**

A cím szerinti vegyületet az 1. példa A) lépésében leírtak szerint eljárva állítjuk elő 1,46 g 4.6 kísérlet szerint előállított vegyületből és 0,77 ml tionil-kloridból. A kapott terméket azonnal felhasználjuk a következő lépésben.

- B) 2-{5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-(dimetil-amino-szulfonil)-1-naftil]-3-pirazolil-karbonil-amino)-2-adamantánkarbonsav

A cím szerinti vegyületet a 11. példa B) lépésében leírtak szerint eljárva állítjuk elő a fenti A) lépésben kapott vegyületből és 0,7 g 2-amino-2-adamantánkarbonsavból. A terméket szilika H-n kromatografálva tisztítjuk, az eluálást 90:10:0,5 térfogatarányú diklór-metán/etil-acetát/ecetsav eleggyel végezzük. Hexánból végzett kristályosítás után 0,6 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 269 °C.

13. példa

2-{5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-{N-metil-N-[3-(N',N'-dimetil-amino)-propil]-amino-szulfonil}-1-naftil]-3-pirazolil-karbonil-amino)-2-adamantánkarbonsav-hidroklorid [(I) általános képletben: R=-SO₂N(Me)(CH₂)₃-N(Me)₂; T=Me; AA(OH)=2-karboxi-2-adamantil]

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő 0,37 g 4.7 kísérlet szerint előállított vegyületből és 0,13 g 2-amino-2-adamantánkarbonsavból. A terméket szilika H-n kromatografálva tisztítjuk, az eluálást 100:8:1 térfogatarányú diklór-metán/metanol/ecetsav eleggyel végezzük. Dietil-éterből végzett kristályosítás után 0,11 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 246 °C (bomlás közben).

A 13. példa szerinti vegyületet az alábbi két lépéses eljárással is előállíthatjuk.

A') 5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-{N-metil-N-[3-(N',N'-dimetil-amino)-propil]-amino-szulfonil}-1-naftil]-3-pirazolkarbonil-klorid

0,2 g 4.7 kísérlet szerint előállított vegyület és 2 ml tionil-klorid elegyét szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszférában 3 órán keresztül keverjük. Az elegyhez ezután további 2 ml tionil-kloridot adunk, és a keverést szobahőmérsékleten 1,5 órán keresztül folytatjuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot diklór-metánban felvesszük, és az elegyet vákuumban ismét bepároljuk. Az így kapott savkloridot a következő lépésben további kezelés nélkül felhasználjuk.

B') 2-{5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-{N-metil-N-[3-(N',N'-dimetil-amino)-propil]-amino-szulfonil}-1-naftil]-3-pirazolil-karbonil-amino}-2-adamantánkarbonsav

0,071 g 2-amino-2-adamantánkarbonsav és 0,36 ml bisz(trimetil-szilil)-acetamid 10 ml acetonitrillel készült elegyét nitrogénatmoszférában 15 percen keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet lehűtjük, és hozzáadjuk a fenti A') lépés szerint előállított savklorid 10 ml diklór-metánnal készült oldatát, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 48 órán keresztül keverjük. Az elegyhez vizet adunk, 1,2 n sósavoldattal pH 2 értékre savanyítjuk, és diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. 0,23 g cím szerinti vegyületet kapunk.

14. példa

2-{1-[4-(Karbamoil-metil)-1-naftil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil-karbonil-amino}-2-adamantán-karbonsav [(I) általános képletben: $R=-CH_2CONH_2$; $T=Me$; $AA(OH)=2-karboxi-2-adamantil$]

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő 0,8 g 4.8 kísérlet szerint előállított vegyületből és 0,4 g 2-amino-2-adamantánkarbonsavból. A reakcióelegyet bepároljuk, és a maradékhoz 1 n sósavoldatot és etanolt adunk, majd az elegyet keverjük. A kivált csapadékot leszűrjük, és vákuumban szárítjuk. A terméket ezután szilika H-n kromatografáljuk, az eluálást 100:4:0,5 térfogatarányú diklór-metán/metanol/ecetsav eleggyel végezzük. A kapott terméket 1 n nátrium-hidroxid-oldat és etanol oldatában oldjuk, az elegyet 1 n sósavoldattal pH 1 értékre savanyítjuk, diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Etanolból végzett kristályosítás után 0,53 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 224 °C.

15. példa

2-{1-[4-(Karboxi-metil)-1-naftil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil-karbonil-amino}-2-adamantánkarbonsav [(I) általános képletben: $R=-CH_2CO_2H$; $T=Me$; $AA(OH)=2-karboxi-2-adamantil$]

0,17 g 14. példa szerint előállított vegyület és 0,135 g nátrium-peroxid 5 ml vízzel és néhány csepp metanollal készült elegyét 60 °C-on 1 napon keresztül melegítjük. Az elegyet 1 n sósavoldattal pH 1 értékre savanyítjuk, és keverjük.

Az elegyet szűrjük, és a terméket acetonitrilből kristályosítjuk. 0,1 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 267 °C.

16. példa

2-[5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-{4-[3-(N,N-dimetil-amino)-propoxil]-1-naftil}-3-pirazolil-karbonil-amino]-2-adamantánkarbonsav [(I) általános képletben: $R=-O(CH_2)_3-N(Me)_2$; $T=Me$; $AA(OH)=2$ -karboxi-2-adamantil]

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő 0,19 g 4.9 kísérletben előállított vegyületből és 0,14 g 2-amino-2-adamantánkarbonsavból. A vegyületet szilikagélen tisztítjuk, az eluálást 100:15:1 térfogatarányú diklór-metán/metanol/ammónium-hidroxid eleggyel végezzük. 0,04 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 200 °C.

17. példa

2-{1-[4-(Karbamoil-metoxi)-1-naftil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil-karbonil-amino}-2-adamantánkarbonsav [(I) általános képletben: $R=-OCH_2CONH_2$; $T=Me$; $AA(OH)=2$ -karboxi-2-adamantil]

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint állítjuk elő 0,31 g 4.10 kísérlet szerint előállított vegyületből és 0,27 g 2-amino-2-adamantánkarbonsavból. A terméket szilika H-n kromatografálva tisztítjuk, az eluálást 100:1:0,5 térfogatarányú diklór-metán/metanol/ecetsav eleggyel végezzük. 0,14 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 200 °C.

18. példa

2-{5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-{N-[3-(N',N'-dimetil-
-amino)-propil]-karbamoil}-1-naftil]-3-pirazolil-
karbonil-amino}-2-adamantánkarbonsav [(I) általános
képletben: R=-CONH(CH₂)₃N(Me)₂; T=Me; AA(OH)=2-
-karboxi-2-adamantil]

2 g 4.11 kísérlet szerint előállított vegyület és
10 ml tionil-klorid elegyét 30 ml diklór-metánban 35 °C-on 1
órán keresztül melegítjük. Az elegyet vákuumban koncentrálnak,
és a kapott savkloridot további kezelés nélkül felhasználjuk.

Külön reakcióedényben 1,2 g 2-amino-2-adamantánkarbon-
sav és 3 ml bisz(trimetil-szilil)-acetamid elegyét 70 ml ace-
tonitrilben 1 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forral-
juk. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és hozzáadjuk a
fenti lépés szerint előállított savklorid 50 ml diklór-me-
tánnal készült oldatát, majd 0,57 ml trietil-amint, és a re-
akcióelegyet szobahőmérsékleten 48 órán keresztül keverjük. Az
elegyet vákuumban koncentrálnak, a maradékot vízben fel-
vesszük, az elegyet 1 n sósavoldattal pH 2 értékre savanyít-
juk, és 1 órán keresztül keverjük, majd a kivált csapadékot
leszívátjuk. A csapadékot forró vízben feloldjuk, és az ol-
datot 5%-os nátrium-hidroxid-oldattal pH 6 értékre állítjuk,
az elegyet diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázist víz-
mentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vá-
kuumban elpárologtatjuk. 2-propanolból végzett kristályosítás
és metanolból végzett átkristályosítás után 0,48 g cím sze-
rinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 244 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 1,4-2,1 (u.c., 14H), 2,2

(s, 6H), 2,4 (t, 2H), 2,55 (u.c., 2H), 3,4 (qr, 2H),
3,6 (s, 6H), 6,5 (d, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,2 (t, 1H),
7,4-7,8 (u.c., 6H), 8,2 (u.c., 1H), 8,7 (t, 1H).

19. példa

**2-{5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-{N-[3-(N',N'-dimetil-
-amino)-propil]-karbamoil}-1-naftil]-3-pirazolil-kar-
bonil-amino}-2-adamantánkarbonsav-p-toluolszulfonát**

0,130 ml izobutil-klór-formiátot adunk 0,4 g 4.11 kí-
sérlet szerint előállított vegyület és 0,127 ml trietil-amin
10 ml diklór-metánnal készült, +5 °C-ra hűtött oldatához. Az
elegyet szobahőmérsékleten 2 napon keresztül keverjük.

Másik reakcióedényben 0,231 g 2-amino-2-adamantánkar-
bonsav és 0,87 ml bisz(trimetil-szilil)-acetamid 15 ml aceto-
nitrillel készült elegyét 1,5 órán keresztül visszafolyató
hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűt-
jük, és hozzáadjuk a fent ismertetett módon előállított vegyes
anhidrid oldatát, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2
napon keresztül keverjük. A reakcióelegyhez vizet adunk, és 1
n sósavoldattal pH 2 értékre savanyítjuk, majd keverjük, és
vákuumban koncentrálnak. A maradékot vízben felvesszük, 5%-os
nátrium-hidroxid-oldattal pH 6,5 értékre állítjuk, és az ele-
gyet diklór-metánnal extraháljuk. A kevés oldhatatlan anyagot
leszűrjük, a szűrletet vízmentes nátrium-szulfát felett szá-
rítjuk, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 0,23 g nyers-
terméket kapunk.

0,11 g így kapott terméket minimális mennyiségű ace-
tonitrilben oldunk, hozzáadunk 0,032 g p-toluolszulfonsav-mo-
nohidrátot, és a cím szerinti vegyületet dietil-éter hozzá-

adásával kicsapjuk. 0,050 g cím szerinti vegyületet kapunk szűrés és szárítás után.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 1,6-2,2 (u.c., 14H), 2,4 (s, 3H), 2,5 (u.c., 2H), 2,9 (s, 6H), 3,2 (t, 2H), 3,3-3,8 (u.c., 8H), 6,5 (d, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,2 (d, 3H), 7,4-7,8 (u.c., 7H), 8,2 (u.c., 1H), 8,7 (t, 1H).

20. példa

2-{5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-{N-[2-(N',N'-dimetil-amino)-etil]-karbamoil}-1-naftil]-3-pirazolil-karbonil-amino}-2-adamantánkarbonsav [(I) általános képletben: R=-CONH(CH₂)₂N(Me)₂; T=Me; AA(OH)=2-karboxi-2-adamantil]

2 g 4.12 kísérlet szerint előállított vegyület és 10 ml tionil-klorid elegyét 30 ml diklór-metánban 35 °C-on 1 órán keresztül melegítjük. Az elegyet vákuumban koncentráljuk, és a kapott savkloridot további kezelés nélkül felhasználjuk a következő lépésben.

Külön reakcióedényben 1,2 g 2-amino-2-adamantánkarbonsav és 3 ml bisz(trimetil-szilil)-acetamid elegyét 70 ml acetónitrilben 1 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd hozzáadjuk a fentiek szerint előállított savklorid 50 ml diklór-metánnal készült oldatát, és 0,58 ml trietil-amint, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. Az elegyet vákuumban koncentráljuk, a maradékot vízben felvesszük (a termék kristályosodik), és az elegyet 1 n sósavoldattal pH 2 értékre savanyítjuk, majd 1 órán keresztül keverjük. A kristályos terméket leszívjuk, és szárítás után szilika H-n kro-

matografáljuk, az eluálást diklór-metán/metanol/víz

100:5:0,2 -> 100:10:0,75 térfogatarányú elegyével végezzük.

0,62 g cím szerinti vegyületet kapunk acetontól végzett kristályosítás után.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 1,4-2,2 (u.c., 12H), 2,6 (u.c., 2H), 2,8 (s, 6H), 3,3 (t, 2H), 3,45 (s, 6H), 3,7 (t, 2H), 6,4 (d, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,6 (u.c., 3H), 7,7 (d, 1H), 8,2 (u.c., 1H), 8,4 (t, 1H).

A fenti vegyületet az alábbi eljárással is előállíthatjuk.

0,139 ml izobutil-klór-formiátot adunk 0,44 g 4.12 kísérlet szerint előállított vegyület és 0,140 ml trietil-amin 10 ml diklór-metánnal készült, +5 °C-ra hűtött oldatához, és az elegyet szobahőmérsékleten 3 napon keresztül keverjük.

Külön reakcióedényben 0,321 g 2-amino-2-adamantánkarbonsav és 0,49 ml bisz(trimetil-szilil)-acetamid elegyét 20 ml acetonitrilben 1,5 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd hozzáadjuk a fenti módon előállított vegyes anhidridet, és az elegyet szobahőmérsékleten 3 napon keresztül keverjük. Az elegyet pH 2 értékre savanyítjuk 1 n sósavoldattal, majd metanolt adunk hozzá, és vákuumban koncentrálnak. A maradékot telített nátrium-klorid-oldatban felvesszük, az elegyet diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot vízben felvesszük, vizes ammóniaoldattal pH 7-8 értékre lúgosítjuk, és a kivált csapadékot leszívátjuk, és szárítjuk.

A csapadékot szilika H-n kromatografáljuk, az eluálást diklór-metán/metanol/víz 80:10:0,75, majd diklór-metán/metanol/víz 80:15:2 térfogatarányú elegyével végezzük. 0,04 g cím szerinti vegyületet kapunk.

21. példa

2-[1-{4-[N-(Ciano-metil)-karbamoil]-1-naftil}-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil-karbonil-amino]-2-adamantánkarbonsav [(I) általános képletben: R=-CONHCH₂-CN; T=Me; AA(OH)=2-karboxi-2-adamantil]

0,181 ml izobutil-klór-formiátot adunk 0,55 g 4.13 kísérlet szerint előállított vegyület és 0,160 ml trietil-amin 10 ml 1,4-dioxánnal készült oldatához, és az elegyet szobahőmérsékleten 6 napon keresztül keverjük.

0,351 g 2-amino-2-adamantánkarbonsav és 0,106 ml bisz(trimetil-szilil)-acetamid 20 ml acetonitrillel készült elegyét 1,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd hozzáadjuk a fentiek szerint előállított vegyes anhidridet, és az elegyet szobahőmérsékleten 3 napon keresztül keverjük. Az elegyet 1 n sósavoldattal pH 2 értékre savanyítjuk, majd szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. Az elegyet vákuumban koncentrálnak, a maradékot telített nátrium-klorid-oldatban felvesszük, diklór-metánnal extraháljuk, a kevés oldhatatlan anyagot leszűrjük. A fázisokat szétválasztjuk, majd a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot szilika H-n kromatografáljuk, az eluálást 80:5:0,3 térfogatarányú diklór-metán/metanol/víz eleggyel végezzük. 0,080 g cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 1,4-2,3 (u.c., 12H), 2,6 (u.c., 2H), 3,5 (s, 6H), 4,0 (s, 2H), 6,4 (d, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,4-7,8 (u.c., 5H), 8,4 (u.c., 1H), 8,8 (t, 1H).

22. példa

**2-[1-{4-[N-(2-Ciano-etil)-N-metil-karbamoil]-1-naf-til}-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil-karbonil-amino]-2-adamantánkarbonsav [(I) általános képletben:
R=-CON(Me)CH₂CH₂CN; T=Me; AA(OH)=2-karboxi-2-adamantil]**

4 g 4.14 kísérlet szerint előállított vegyület és 40 ml tionil-klorid elegyét 40 ml diklór-metánban, 35 °C-on 2 órán keresztül melegítjük. Az elegyet vákuumban koncentrálnak, és a kapott savkloridot további kezelés nélkül felhasználnak.

2,34 g 2-amino-2-adamantánkarbonsav és 6 ml bisz(trimetil-szilil)-acetamid 15 ml acetonitrillel készült elegyét 1 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forralnak. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd hozzáadjuk a fentiek szerint előállított savklorid 100 ml diklór-metánnal készült oldatát és 1,12 ml trietil-amint, az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. Az elegyet vákuumban koncentrálnak, a maradékot vízben felvesszük, 1 n sósavoldattal pH 2 értékre savanyítjuk, és keverjük. A kivált csapadékot leszívunk, szárítjuk, majd szilika H-n kromatografáljuk, az eluálást 100:10:1 térfogatarányú diklór-metán/metanol/víz eleggyel végzük. Acetonból végzett kristályosítás után cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 264 °C.

23. példa

2-{5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-{N-metil-N-[2-(N¹-metil-N²-metil-amidino)-etil]-karbamoil}-1-naftil]-3-pirazolil-karbonil-amino}-2-adamantánkarbonsav [(I)
 általános képletben: R=-CON(Me)CH₂CH₂C(=NMe)NHMe;
 T=Me; AA(OH)=2-karboxi-2-adamantil]

1 g 22. példa szerint előállított vegyületet 30 ml etanolban és 10 ml dietil-éterben oldunk, az oldatba 2 órán keresztül gáz halmazállapotú hidrogén-kloridot buborékoltatunk. Az elegyet egy éjszakán keresztül +5 °C-on tartjuk, majd vákuumban koncentráljuk. A maradékot 50 ml etanolban felvesszük, és szobahőmérsékleten 2 órán keresztül gáz halmazállapotú metil-amint buborékoltatunk az elegybe. Az elegyet vákuumban koncentráljuk, a maradékot etanol/dietil-éter elegyben felvesszük, és a kristályos formában kivált metil-amin-hidrokloridot leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot vízben felvesszük, a kivált kristályokat leszívátjuk és szárítjuk. Etanolból végzett átkristályosítás után 0,7 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 235 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 1,4-2,4 (u.c., 12H),
 2,5-4,0 (u.c., 21H), 6,5 (d, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,15
 (t, 1H), 7,3-7,8 (u.c., 6H).

24. példa

2-{5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-(N¹-metil-N²-metil-amidino)-1-naftil]-3-pirazolil-karbonil-amino}-2-adamantánkarbonsav [(I) általános képletben: R=-C(=NMe)-NHMe; T=Me; AA(OH)=2-karboxi-2-adamantil]

- A) 2-{5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-(N-metil-karbamoil)-1-naftil]-3-pirazolil-karbonil-amino}-2-adamantánkarbonsav

A cím szerinti vegyületet a 22. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő 2 g 4.15 kísérlet szerint előállított vegyületből, 25 ml tionil-kloridból, majd 1,39 g 2-amino-2-adamantánkarbonsavból, 3,5 ml bisz(trimetil-szilil)-acetamidból és 0,64 ml trietil-aminből. A terméket szilika H-n kromatografáljuk, az eluálást 100:3:0,2, majd 100:5:0,4 térfogatarányú diklór-metán/metanol/víz eleggyel végezzük. 1,2 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 170 °C.

- B) 2-{5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-(N¹-metil-N²-metil-amidino)-1-naftil]-3-pirazolil-karbonil-amino}-2-adamantánkarbonsav

0,5 g fenti A) lépésben kapott vegyület és 0,34 g foszfor-pentaklorid elegyét 15 ml toluolban 20 percen keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet lehűtjük, a kivált kristályos anyagot leszívátjuk, és a kristályokat 30 ml etanolban felvesszük, majd gáz halmazállapotú metil-amint buborékkoltatunk az oldatba. Az elegyet vákuumban koncentrálnak, és a maradékot szilika H-n kromatografáljuk, az eluálást 100:2:0,2 térfogatarányú diklór-metán/metanol/víz eleggyel végezzük. 0,18 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja

180 °C.

25. példa

2-{1-[4-(2,6-Acetamido-hexanoil-amino)-1-naftil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil-karbonil-amino}-2-adamantánkarbonsav [(I) általános képletben: R=-NHCO-(CH₂)₅NHCOMe; T=Me; AA(OH)=2-karboxi-2-adamantil]

0,4 g 4.16 kísérlet szerint előállított vegyület és 0,2 ml trietil-amin 5 ml acetonitrillel készült, 5 °C-ra hűtött oldatához 0,12 ml izobutil-klór-formiátot adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük.

0,21 g 2-amino-2-adamantánkarbonsav és 2 ml bisz(trimetil-szilil)-acetamid 3 ml acetonitrillel készült elegyét szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. Az így kapott oldatot ezután hozzáadjuk a fenti módon előállított vegyes anhidrid oldatához, és az elegyet szobahőmérsékleten 16 napon keresztül keverjük. A reakcióelegyhez 5 ml metanolt és 1 ml vizet adunk, majd 30 percen keresztül keverjük, és vákuumban koncentráljuk. A maradékot 100 ml diklór-metánban felvesszük, a kevés oldhatatlan anyagot leszűrjük, és a szűrletet vízzel és 1 n sósavoldattal mossuk, majd a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilika H-n kromatografáljuk, az eluálást 100:8:1 térfogatarányú diklór-metán/metanol/ecetsav eleggyel végezzük. Dietil-éterből végzett kristályosítás után 0,07 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 190 °C.

26. példa

2-{1-[4-(2-Amino-etil)-1-naftil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil-karbonil-amino}-2-adamantánkarbonsav
 [(I) általános képletben: R=-CH₂CH₂NH₂; T=Me;
 AA(OH)=2-karboxi-2-adamantil]

A) 2-{1-[4-(Ciano-metil)-1-naftil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil-karbonil-amino}-2-adamantánkarbonsav

5 g 4.8 kísérletben előállított vegyület és 50 ml tio-
 nil-klorid elegyét 125 ml diklór-metánban, 40 °C-on 1 órán ke-
 resztül melegítjük, majd vákuumban koncentrálnak.

3,38 g 2-amino-2-adamantánkarbonsav és 8,75 ml
 bisz(trimetil-szilil)-acetamid 150 ml acetonitrillel készült
 elegyét 1 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk.
 Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, hozzáadjuk a fenti módon
 előállított savklorid 100 ml diklór-metánnal készült oldatát,
 majd 1,6 ml trietil-amint, és az elegyet szobahőmérsékleten
 egy éjszakán keresztül keverjük. A reakcióelegyet vákuumban
 koncentrálnak, a maradékot etanolban oldjuk, és dietil-éter
 hozzáadásával kristályosítjuk. A kristályokat (14. példa sze-
 rinti vegyület) leszívátjuk, és a szűrletet vákuumban kon-
 centráljuk. A maradékot etanolban felvesszük, 3 n sósavoldat-
 tal pH 1 értékre savanyítjuk, és a kivált csapadékot leszí-
 vatjuk és szárítjuk. A csapadékot szilika H-n kromatografál-
 juk, az eluálást 100:3:0,5 térfogatarányú diklór-metán/meta-
 nol/ecetsav eleggyel végezzük. A 14. példa szerinti vegyületet
 elválasztjuk, és ezután 1,2 g cím szerinti vegyületet kapunk.

B) 2-{1-[4-(2-Amino-etil)-1-naftil]-5-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-pirazolil-karbonil-amino}-2-adamantánkarbonsav
1,2 g fenti A) lépésben kapott vegyület, 0,12 g Raney-nikkel, 60 ml metanol és 10 ml tömény, vizes ammóniaoldat elegyét atmoszférikus nyomáson, szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, és a szűrletet vákuumban részlegesen koncentráljuk. A képződött kristályokat leszívjuk és szárítjuk. 0,89 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 250 °C.

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 1,4-2,2 (u.c., 12H), 2,5 (u.c., 2H), 3,0-3,6 (u.c., 10H), 6,4 (d, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,2-7,6 (u.c., 5H), 8,1 (u.c., 1H).

27. példa

2-{5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-{N-metil-N-[3-(N',N'-dimetil-amino)-propil]-karbamoil}-1-naftil]-3-pirazolil-karbonil-amino}-2-adamantánkarbonsav-hidroklorid [(I) általános képletben: R=-CON(Me)(CH₂)₃-N(Me)₂; T=Me; AA(OH)=2-karboxi-2-adamantil]

A cím szerinti vegyületet a 18. példában leírtak szerint állítjuk elő 0,32 g 4.17 kísérletben előállított vegyületből, 2 ml tionil-kloridból, 5 ml diklór-metánból, majd 0,185 g 2-amino-2-adamantánkarbonsavból, 0,465 ml bisz(trimetil-szilil)-acetamidból, 10 ml acetonitrilből és 0,09 ml trietil-aminből. A nyersterméket minimális mennyiségű etanolban oldjuk, dietil-éteres, telített hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá, és az elegyet vákuumban koncentráljuk. Dietil-éterrel végzett kristályosítás után 0,1 g cím szerinti vegyületet kapunk.

28. példa

2-{5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-{N-metil-N-[2-(N',N'-
-dimetil-amino)-etil]-karbamoil}-1-naftil]-3-pira-
zolil-karbonil-amino}-2-adamantánkarbonsav-hidroklorid
[(I) általános képletben: $R = -CON(Me)(CH_2)_2N(Me)_2$;
T=Me; AA(OH)=2-karboxi-2-adamantil]

A cím szerinti vegyületet a 18. példában leírtak sze-
rint állítjuk elő 0,31 g 4.18 kísérlet szerint előállított
vegyületből, 2 ml tionil-kloridból, 5 ml diklór-metánból, majd
0,185 g 2-amino-2-adamantánkarbonsavból, 0,465 ml bisz(tri-
metil-szilil)-acetamidból, 10 ml acetonitrilből, és 0,09 ml
triethyl-aminből. A nyersterméket minimális mennyiségű eta-
nolban oldjuk, dietil-éteres, telített hidrogén-klorid-oldatot
adunk hozzá, és az elegyet vákuumban koncentráljuk. Dietil-
éterből végzett kristályosítás után 0,08 g cím szerinti ve-
gyületet kapunk.

29. példa

2-{5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[1,3(2H)-dioxo-1H-benz-
[de]izokinol-6-il]-3-pirazolil-karbonil-amino}-2-ada-
mantánkarbonsav [(I) általános képletben: R a nafta-
lingyűrű 5-ös helyzetű szénatomjához kapcsolódó
-CO-NH-CO- csoportot jelent; T=Me; AA(OH)=2-karboxi-2-
-adamantil]

1,4 g 4.19 kísérlet szerint előállított vegyület és
0,28 ml piridin 20 ml acetonitrillel készült, 5 °C-ra hűtött
oldatához 0,43 ml izobutil-klór-formiátot adunk, majd a re-
akcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük.

0,64 g 2-amino-2-adamantánkarbonsav és 1,54 ml

bisz(trimetil-szilil)-acetamid elegyét 30 ml acetonitrilben 1 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd hozzáadjuk a fenti módon előállított vegyes anhidridet, a reakcióelegyet nitrogénatmoszférában, szobahőmérsékleten 3 napon keresztül keverjük. Az elegyet 1 n sósavoldattal pH 2 értékre savanyítjuk, és vákuumban koncentrálnak. A maradékot vízben felvesszük, az elegyet acetonitrillel extraháljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot szilika H-n kromatografáljuk, az eluálást 100:1:0,5 térfogatarányú diklór-metán/metanol/ecetsav eleggyel végezzük. A kapott terméket metanolban felvesszük, az elegyet tömény nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és vákuumban koncentrálnak. A terméket nátriumsó formájában metanolban felvesszük, az elegyet 1 n sósavoldattal pH 1 értékre savanyítjuk, és a kivált csapadékot leszívátjuk. 0,17 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 210 °C.

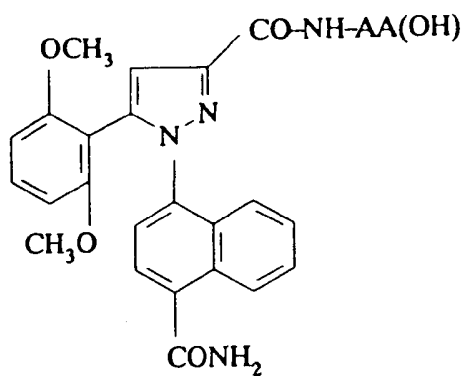
30. példa

2-{5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[2-acetamido-1,3(2H)-dioxo-1H-benz[de]izokinol-6-il]-3-pirazolil-karbonil-amino}-2-adamantánkarbonsav [(I) általános képletben:
R a naftalingyűrű 5-ös helyzetű szénatomjához kapcsolódó -CO-N(NHCOMe)-CO- csoportot jelent; T=Me;
AA(OH)=2-karboxi-2-adamantil]

A cím szerinti vegyületet a 29. példában leírtak szerint állítjuk elő 0,9 g 4.21 kísérlet szerint előállított vegyületből, 0,25 ml trietil-aminből, 0,25 ml izobutil-klór-formiátból és 15 ml diklór-metánból; majd 0,36 g 2-amino-2-ada-

mantánkarbonsavból, 0,89 ml bisz(trimetil-szilil)-acetamidból és 20 ml acetonitrilből. A nyersterméket szilika H-n kromatografáljuk, az eluálást 100:3:0,5 térfogatarányú diklór-metán/metanol/ecetsav eleggyel végezzük. A kapott terméket 1 n nátrium-hidroxid-oldatban oldjuk, az elegyet 1 n sósavoldattal pH 3 értékre savanyítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Dietil-éterből végzett kristályosítás után 0,45 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 292 °C.

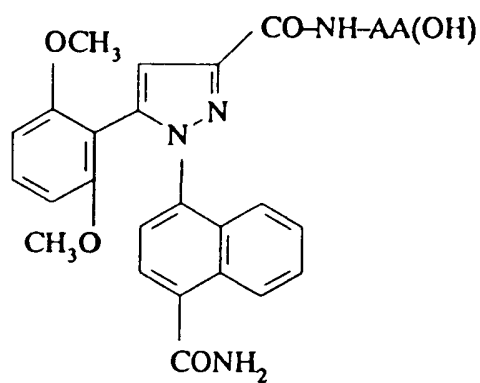
A 7. példában ismertetett eljárással (2. eljárás) a 4.4 kísérlet szerint előállított vegyületből kiindulva állítjuk elő az 1. táblázatban ismertetett vegyületeket.

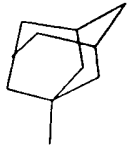
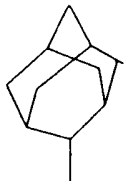
1. táblázat

Példa száma	-NH-AA(OH)
31.	
32.	
33.	
34.	

A 10. példában leírtak szerint eljárva, a 4.4 kísérlet szerint előállított vegyületből kiindulva állítjuk elő a 2. táblázatban ismertetett vegyületeket.

2. táblázat



Példa száma	-NH-AA(OH)
35.	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH(CH}_3)_2 \\ \\ \text{-HN-CH-COOH} \end{array}$
36.	$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3 \\ \\ \text{-HN-CH-COOH} \end{array}$
37.	$\begin{array}{c} \text{CH(CH}_3)_2 \\ \\ \text{-HN-CH-COOH} \end{array}$
38.	 $\begin{array}{c} \text{[Bicyclic structure]} \\ \\ \text{-HN-CH-COOH} \end{array}$
39.	 $\begin{array}{c} \text{[Bicyclic structure]} \\ \\ \text{-HN-CH-COOH} \end{array}$

40. példa

2-{5-(2,6-Dimetoxi-fenil)-1-[4-[3-(N',N'-dimetil-amino)-propil]-karbamoil]-naft-1-il]-pirazol-3-il-karbonil-amino}-adamantán-2-karbonsav-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet a 18. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő 5,6 g 4.11 kísérlet szerint előállított vegyületből, 20 ml oxalil-kloridból és 20 ml diklór-metánból; majd 3,4 g 2-amino-2-adamantánkarbonsavból, 8,4 ml acetonitrilből és 1,6 ml trietil-aminből. 2-propanolból végzett kristályosítás és metanolból végzett átkristályosítás után 1,3 g cím szerinti vegyületet kapunk szabad bázis formában, olvadáspontja 242 °C.

20 mg fenti terméket minimális mennyiségű metanolban oldunk, dietil-éteres telített hidrogén-klorid-oldat hozzáadásával pH 1 értékre savanyítjuk, és vákuumban koncentrálnak. Aceton/pentán elegyből végzett kristályosítás után cím szerinti hidrokloridot kapunk, olvadáspontja 200 °C (bomlás közben).

NMR-spektrum (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 0,4-2,3 (m, 14H), 2,6 (bs, 2H), 2,8 (bs, 6H), 3,15 (bs, 2H), 3,4 (bs, 2H), 3,55 (s, 6H), 6,5 (d, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,3-8,3 (m, 7H), 8,8 (bs, 1H), 10-13 (2bs, 2H).

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek - a képletben
- R jelentése $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{NR}_4\text{R}_5)=\text{NR}_6$, $-\text{CONR}_1\text{R}_2$,
 $-\text{CON}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_p\text{NR}_1\text{R}_2$, $-\text{CON}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_q\text{CN}$, $-\text{CON}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_q-$
 $\text{C}(\text{NR}_{14}\text{R}_{15})=\text{N}-\text{R}_{16}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}_1\text{R}_2$, $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}_7)-$
 $(\text{CH}_2)_p\text{NR}_1\text{R}_2$, $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_q\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{COOR}_7$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_1\text{R}_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CONR}_1\text{R}_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_7$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$, $-\text{N}(\text{R}_7)\text{COR}_3$, $-\text{N}(\text{R}_7)\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_1\text{R}_2$,
 $-\text{N}(\text{R}_7)\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NHCOR}_3$, $-\text{N}(\text{R}_7)\text{SO}_2\text{R}_8$, $-\text{N}(\text{R}_7)\text{CONR}_9\text{R}_{10}$,
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_7)\text{COR}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_7)\text{SO}_2\text{R}_8$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_7)\text{COR}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_7)\text{SO}_2\text{R}_8$, $-\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$,
 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_n\text{NR}_1\text{R}_2$, $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{NR}_{14}\text{R}_{15})=$
 $=\text{NR}_{16}$, $-\text{N}(\text{R}_7)\text{CO}(\text{CH}_2)_q\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}_7)\text{CO}(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{NR}_{14}\text{R}_{15})=$
 $=\text{NR}_{16}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_q\text{CN}$ vagy $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_q-$
 $\text{C}(\text{NR}_{14}\text{R}_{15})=\text{NR}_{16}$; vagy
- R a naftilcsoport 5-ös helyzetében lévő szénatomhoz
kapcsolódó $-\text{CON}(\text{R}_{13})\text{CO}-$ általános képletű cso-
portot képez,
- p értéke 2-6;
n értéke 1-6;
q értéke 1-5;
- R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-
atom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy
- R_1 és R_2 a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt
heterociklusos gyűrűt képeznek, amely pir-
rolidin-, piperidin-, 4-es helyzetben R_7
csoporttal szubsztituált piperazin-, morfo-

- lin- vagy tiomorfolingyűrű lehet;
- R₃ jelentése hidrogénatom, vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, fenilcsoport vagy piperidilcsoport;
- R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- R₆ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- R₇ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- R₈ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- R₉ és R₁₀ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; és
- R₁₀ egy $-(CH_2)_nNR_1R_2$ általános képletű csoportot is jelenthet; vagy
- R₉ és R₁₀ a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt heterociklusos gyűrűt képeznek, amely pirrolidin-, piperidin-, 4-es helyzetben R₇ csoporttal szubsztituált piperazin-, morfolin- vagy tiomorfolingyűrű lehet;
- R₁₁ és R₁₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy
- R₁₁ és R₁₂ a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt pirrolidin- vagy piperidingyűrűt jelentenek;
- R₁₃ jelentése hidrogénatom, $-(CH_2)_nNR_1R_2$; vagy $-NHCOR_3$ általános képletű csoport;

R₁₄ és R₁₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogén-atom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R₁₆ jelentése hidrogénatom, és

R₁₆ ezenkívül 1-4 szénatomos alkilcsoportot is jelenthet, ha R₁₄ jelentése hidrogénatom és R₁₅ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy

R₁₄ és R₁₆ együtt etilén- vagy trimetiléncsoportot jelentenek, és R₁₅ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

T jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, allilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkil-metil-csoport vagy metoxi-etil-csoport; és

-NH-AA(OH) egy (a) általános képletű aminosavmaradékot jelent, amelyben

X jelentése hidrogénatom, és

X' jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkilcsoport, vagy egy nemaromás 3-15 szénatomos karbociklusos csoport; vagy

X és X' a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy nemaromás 3-15 szénatomos karbociklusos gyűrűt képeznek -

és sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek - a képletben

R jelentése amino-karbonil-, amino-karbonil-metil-, acetamido-, N-[3-(N',N'-dimetil-amino)-propil]-amino-szul-

fonil-, N-metil-N-[3-(N',N'-dimetil-amino)-propil]-amino-szulfonil-, karbamoil-metil-oxi-, N-[3-(N',N'-dimetil-amino)-propil]-amino-karbonil-, N-[2-(N',N'-dimetil-amino)-etil]-amino-karbonil-, N-metil-N-[2-N¹-metil-N²-metil-amidino)-etil]-karbamoil-csoport;

T jelentése metilcsoport vagy ciklopropil-metil-csoport;
és

-NH-AA-(OH) a 2-amino-2-adamantánkarbonsav vagy (S)- α -amino-ciklohexánecetsav maradékát jelenti -

és sóik.

3. (Ia) általános képletű vegyületek - ahol a képletben

R_a jelentése N-[3-(N',N'-dimetil-amino)-propil]-amino-karbonil- vagy N-[2-(N',N'-dimetil-amino)-etil]-amino-karbonil-csoport -

és sóik.

4. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, **azzal jellemezve**, hogy
1) egy (II) vagy (II') általános képletű 1-naftil-3-pirazolkarbonsav valamely funcionális származékát - a képletekben

T és R jelentése az (I) általános képletre megadott, és

R' jelentése az R szubsztituens prekursoraként nitro-, amino-, hidroxil-, szulfo-, klór-szulfonil- vagy karboxilcsoport -

egy (III) általános képletű, adott esetben a peptid-szintézisekben szokásosan alkalmazott védőcsoportokkal védett aminosavval - a képletben

-NH-AA(OH) jelentése az (I) általános képletre megadott -
kezelünk;

2) adott esetben a kapott (I') általános képletű vegyületben az R' szubsztituenst megfelelő kezeléssel R szubsztituenssé alakítjuk;

3) kívánt esetben az 1) vagy 2) lépésben kapott vegyületből a védőcsoportot eltávolítva (I) általános képletű megfelelő szabad savvá alakítjuk;

4) kívánt esetben az így kapott (I) általános képletű vegyületet sóvá alakítjuk.

5. (II) vagy (II') általános képletű savak, a képletben

T és R jelentése az (I) általános képletre megadott, és

R' jelentése az R szubsztituens prekursoraként nitro-, amino-, hidroxil-, szulfo-, klór-szulfonil- vagy karboxilcsoport lehet -

valamint funkcionális savszármazékaik.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben a funkcionális savszármazék savklorid; 1-4 szénatomos alkil-észter; vagy izobutil- vagy etil-klór-formiáttal alkotott vegyes anhidrid.

7. (3') általános képletű vegyületek, amelyekben Ry jelentése cianocsoport vagy karboxil-metil-csoport - és sóik.

8. Gyógyászati készítmények, amelyek hatóanyagként egy, az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazzák.

9. A 8. igénypont szerinti gyógyászati készítmények dózisegység formában.

10. A 9. igénypont szerinti gyógyászati készítmények, amelyek 0,5-250 mg hatóanyagot tartalmaznak legalább egy gyógyászatiilag elfogadható segédanyaggal összekeverve.

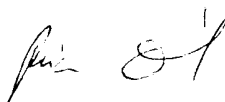
A meghatalmazott:

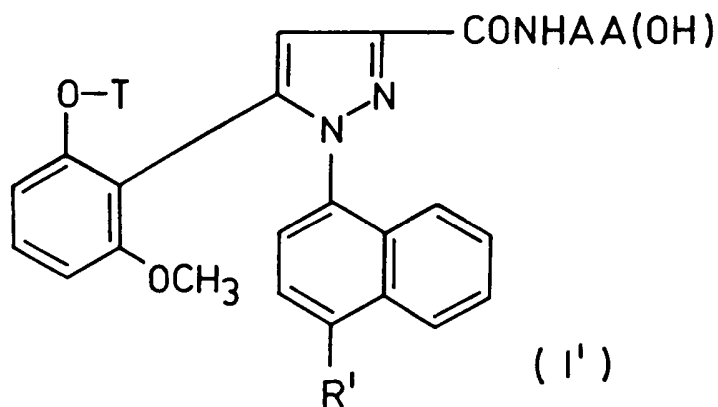
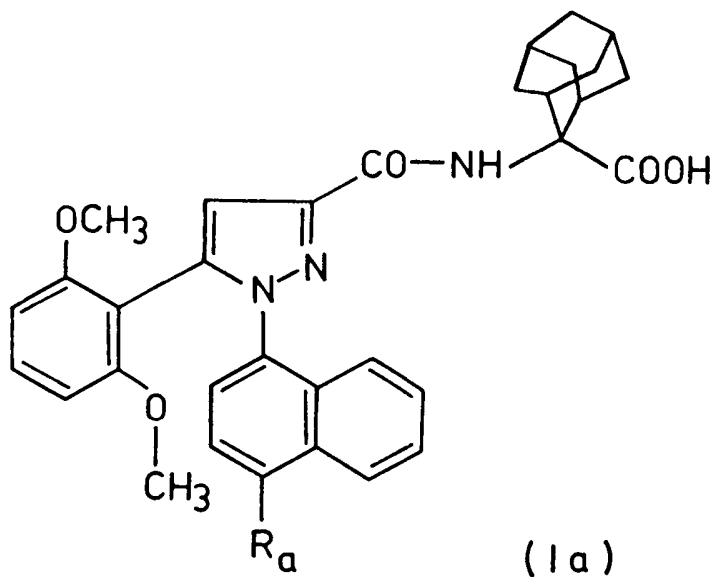
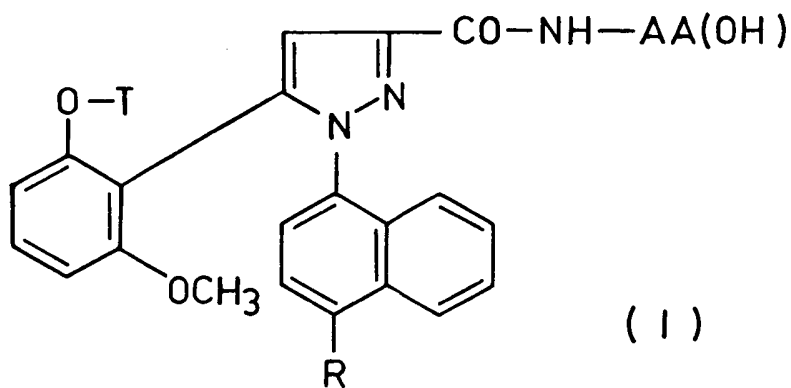
DANUBIA
szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
6.

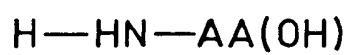
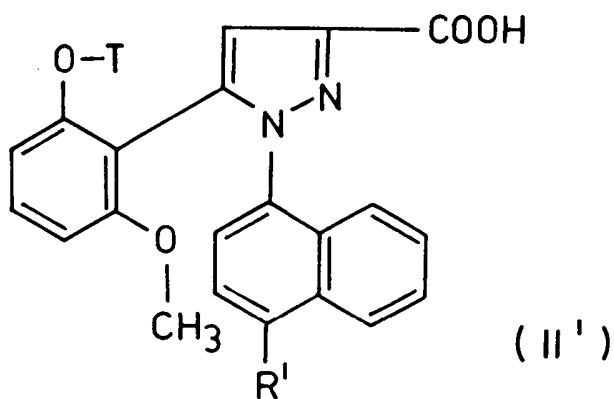
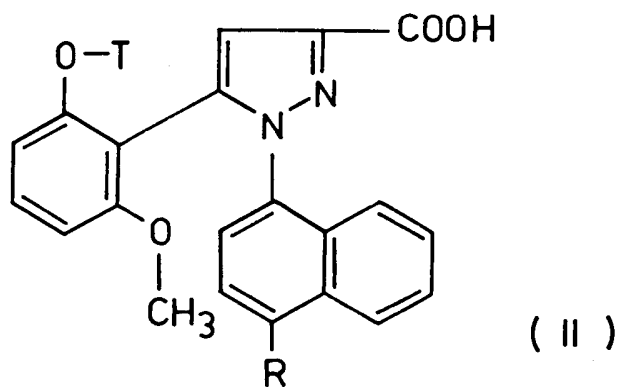


dr. Kiss Ildikó

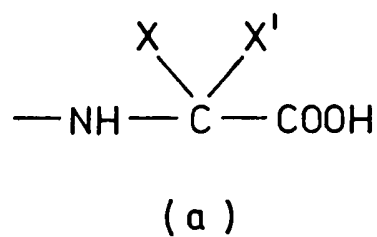
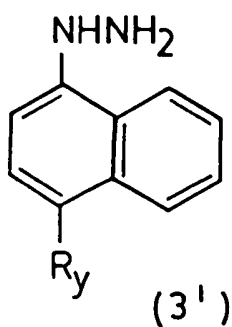
szabadalmi ügyvivő





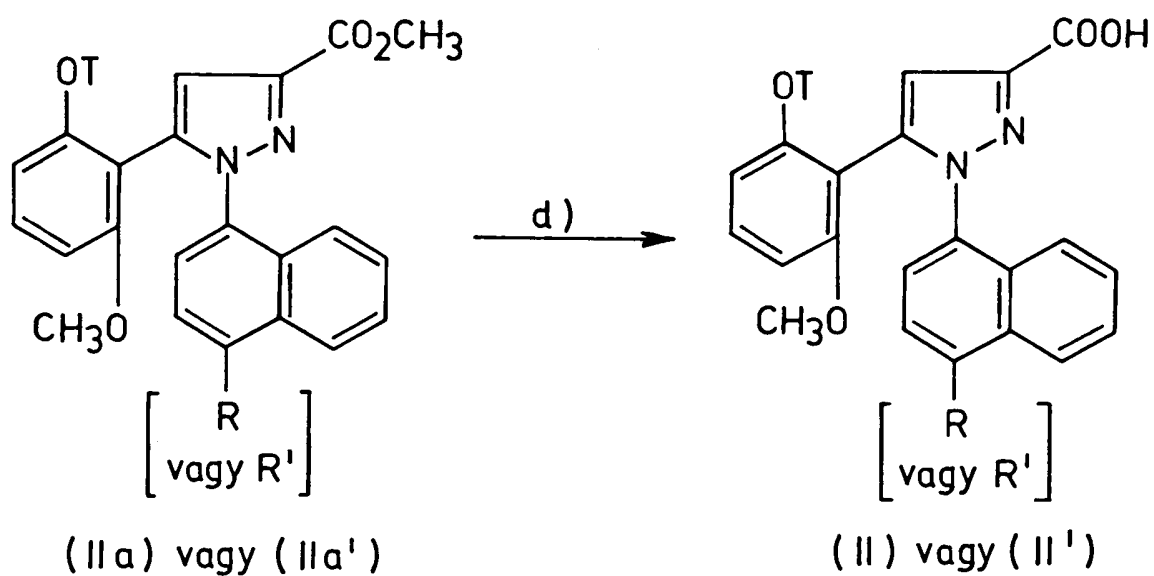
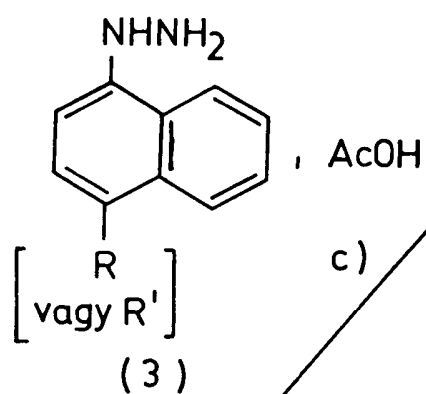
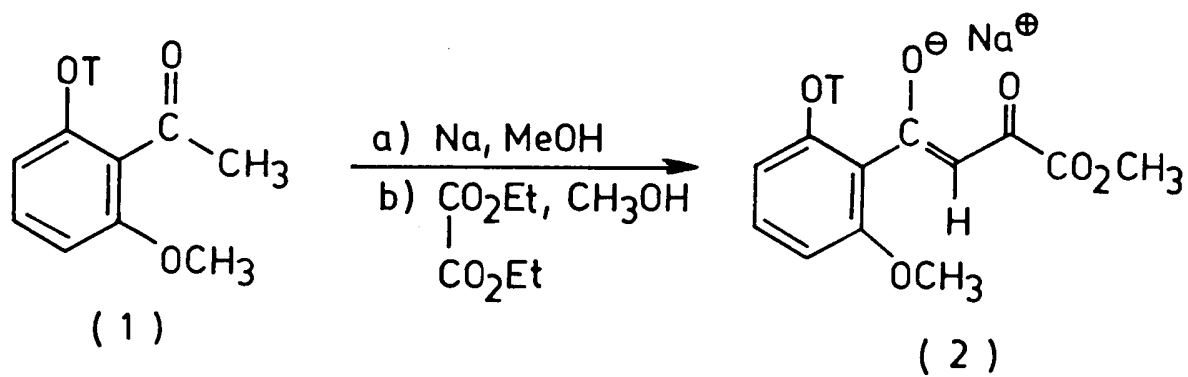


(III)



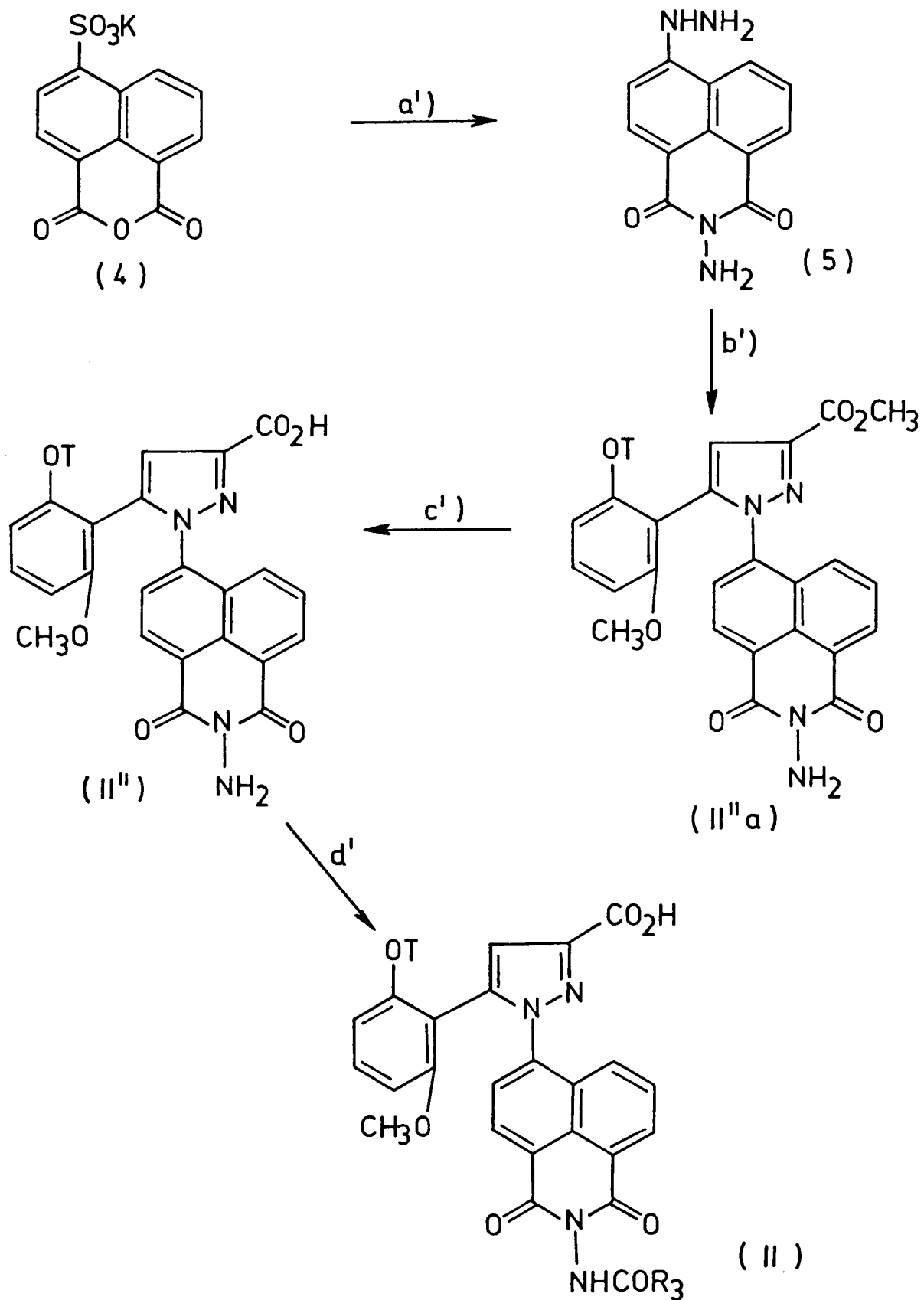
1. reakcióvázlat

5/3



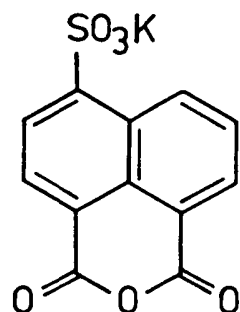
2. reakcióvázlat

5/4

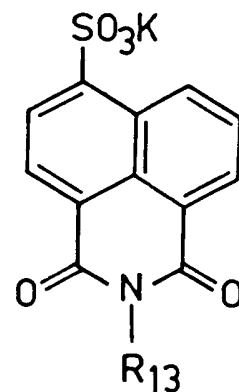
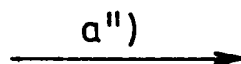


3. reakcióvázlat

5/5

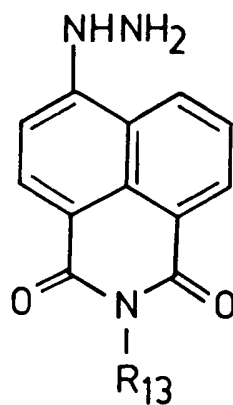
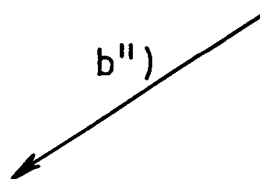


(4)



(6)

($R_{13} = H$ vagy
 $-(CH_2)_nNR_1R_2$)



(3)

($R_{13} = H$ vagy $-(CH_2)_nNR_1R_2$)