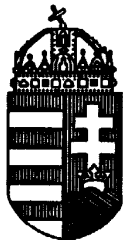


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

203 098 B

- (21) A bejelentés száma: 3255/86
(22) A bejelentés napja: 1986.06.13.
(30) Elsőbbségi adatok:
744 865 1985.06.13. US
861 788 1986.05.15. US
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 86/01269
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 86/07359

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 471/04

C 07 D 471/14

C 07 D 491/22

C 07 D 491/147

C 07 D 495/04

C 07 D 495/14

A 61 K 31/33

- (40) A közzététel napja: 1987.07.28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991.05.28. SZKV 91/05

(72) Feltalálók:

Friary, Richard James, West Orange, New Jersey (US)
Ganguly, Ashit Kumar, Upper Montclair, New Jersey
(US)
Schwerdt, John Herbert, Lake Hiawetha, New Jersey (US)
Seidl, Vera Ann, Wayne, New Jersey (US)
Siegel, Marvin Ira, Woodbridge, New Jersey (US)
Smith, Sidney Randall, Ridgewood, New Jersey (US)
Sybertz, Edmund J., South Orange, New Jersey (US)

(73) Szabadalmaz:

Schering Corp., Kenilworth, New Jersey (US)

(54) Eljárás policiklusos kinolin-, naftiridin- és pirazino-piridin-származékok,
valamint ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány az (I) általános képletű policiklusos vegyü-
letek és sóik előállítására vonatkozik. A képletben
W (II), (III), (IV), (VI) vagy (VII) általános képletű
csoport,

V hidrogénatom vagy alkilcsoport,

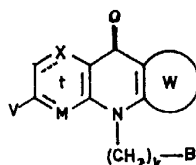
X $-\text{CH}_2-$, $=\text{N}-$ vagy $=\text{CH}-$,

M $-\text{NH}-$, $=\text{CH}-$ vagy $=\text{N}-$,

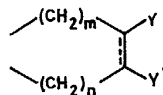
B amino-, alkoxi-karbonil- vagy piridinilcsoport
vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport,

k 0 vagy 1.

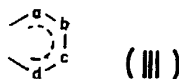
A vegyületek allergiás állapotok, gyulladások, magas
vérnyomás, gyomorfekély és bőrbetegségek kezelésére
alkalmasak.



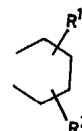
(I)



(II)



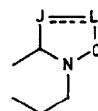
(III)



(IV)



(VI)



(VII)

A leírás terjedelme: 33 oldal, 10 rajz

HU 203 098 B

A találmány tárgya eljárás új policiklusos kinolin-, naph-
tidin- és pirazino-piridin-származékok előállítására,
amelyek allergiás megbetegedések, gyulladások, gyo-
morfekélyek, magas vérnyomás, túlbujánzással járó
bőrbetegségek kezelésére és az immunválasz elfojtására
használhatók.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyüle-
tet, sóikat vagy szolvátjaikat állítjuk elő. A képletben
a t gyűrűben

a szaggatott vonalak adott esetben jelenlévő kettős kö-
téseket képviselnek;

W (II), (III), (IV), (VI) vagy (VII) általános képletű
csoport;

V hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

X $-\text{CH}_2-$ csoport, továbbá $=\text{CH}-$ is lehet, ha a hozzá
kapcsolódó szaggatott vonal kettős kötés,

M $-\text{NH}-$ vagy >N- (1-4 szénatomos alkanoil)-cso-
port, továbbá $=\text{N}-$ is lehet, ha a hozzá kapcsolódó
szaggatott vonal kettős kötés,

B aminocsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-
vagy piridinilcsoport, vagy olyan fenilcsoport,
amely adott esetben halogénatom, hidroxil-, nitro-,
1-4 szénatomos alkil-, ciano-, trifluor-metil-, ami-
no-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkoxycsoport,
 $-\text{N}(\text{R}^1)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2$ (1-4 szénatomos alkil)- és $-\text{COR}^b$
általános képletű csoport közül legfeljebb kettővel
szubsztituált, és a fenti csoportokban

R^1 hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcso-
port,

R^b hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxi-
csoport

és

k értéke 0, 1 vagy 2;

m értéke 0 vagy 1;

és ha B piridinilcsoport, W (II) általános képletű csoport;

a (II) általános képletű csoportban

a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős
kötés,

Y és Y' azonosan hidrogénatom vagy ha a szag-
gatott vonal kettős kötés, Y és Y' a szénato-
mokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak,
kondenzált benzolgyűrűt alkotnak, amely adott
esetben hidroxil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-
csoporttal szubsztituált,

m és n értéke azonos vagy eltérő és 0, 1, 2, 3
vagy 4, de összegük 1, 2, 3 vagy 4;

a (III) általános képletű csoportban

a szaggatott vonal egy adott esetben jelenlévő ket-
tős kötés vagy két, adott esetben jelenlévő, nem-
kumulált kettős kötés;

a, b és c egyike $=\text{N}-$ vagy $\text{N}^+\text{O}-$, ha a hozzá kap-
csolódó szaggatott vonal kettős kötés, vagy
 $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ vagy $-\text{NR}^m-$ csoport, vagy d
 $-\text{NR}^m-$ csoport, és a másik három egymástól
függetlenül $-\text{CH}_2-$ vagy $=\text{CH}-$, ha a hozzá
kapcsolódó szaggatott vonal kettős kötés;

a fenti csoportokban

r a fenti jelentésű, és
 R^m hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkanoil-
vagy benzilcsoport;

a (IV) általános képletű csoportban

R^1 és R^2 különböző és jelentésűk
hidrogénatom, hidroxil-, fenil- vagy 1-4 szén-
atomos alkilcsoport, vagy $-\text{COOR}^f$ általános
képletű csoport, amelyben R^f a fenti, vagy R^1

és R^2 a (b) képletű gyűrű azonos szénatomjára
hozz kapcsolódnak és együtt oxigénatomot vagy
(c) képletű csoportot alkotnak,

a (VI) általános képletű csoportban

a szaggatott vonal e és f vagy f és g közötti adott
esetben jelenlévő kettős kötés;

e, f és g a következő jelentésűek:

(i) e $-\text{S}(\text{O})_2-$, NR^m- vagy $-\text{N}(\text{COR}^p)-$,

f és g CR^p- , ha f és g közötti a szaggatott vonal
kettős kötés, vagy $-\text{CHR}^p-$, vagy

(ii) f $-\text{S}(\text{O})_2-$ vagy $-\text{NR}^m-$, e és g $-\text{CHR}^p-$, vagy

(iii) g $=\text{N}-$, ha f és g közötti a szaggatott vonal
kettős kötés, f $=\text{CR}^p-$ és e $-\text{CHR}^p-$, vagy

(iv) g $-\text{NR}^m-$, e és f $=\text{CR}^p-$, ha e és f közötti a
szaggatott vonal kettős kötés, vagy $-\text{CHR}^p-$,

R^p hidrogénatom vagy $-\text{COOR}^f$ általános képletű
csoport,

R^f , R^m és r a fenti jelentésűek,

R^n 1-4 szénatomos alkoxycsoport;

a (VII) általános képletben

J és L $-\text{CH}-\text{COOR}$ g általános képletű csoport,
amelyben R^g 1-4 szénatomos alkilcsoport,
vagy

J és L együtt (h) általános képletű csoportot al-
kotnak, és

R^f fenilcsoport,

vagy

M jelentése $=\text{CH}-$ csoport, és X is $=\text{CH}-$ csoport, és
a hozzájuk kapcsolódó szaggatott vonal kettős kö-
tés,

V hidrogénatom,

k értéke 0,

B fenilcsoport,

W olyan (II) általános képletű csoport, amelyben

a szaggatott vonal egyes kötés,

Y és Y' hidrogénatom,

m és n egyike 0, a másik 1;

vagy

X jelentése $=\text{N}-$ és M jelentése is $=\text{N}-$ és a hozzájuk
kapcsolódó szaggatott vonal kettős kötés,

V hidrogénatom,

k 0,

B adott esetben nitrocsoporttal vagy egy vagy két
halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,

W olyan (II) általános képletű csoport, amelyben a
szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős kö-
tés, Y és Y' hidrogénatom, vagy ha a szaggatott
vonallal kettős kötés, Y és Y' a szénatomokkal
együtt, amelyekhez kapcsolódnak, kondenzált ben-
zolgyűrűt alkothatnak, és m és n értéke egymástól
függetlenül 0, 1, 2, 3 vagy 4, de összegük 1, 2, 3
vagy 4.

Az (I) általános képletben k előnyösen zéró, a szag-
gatott vonalak a t gyűrűben előnyösen kettős kötések
jelentenek és M jelentése előnyösen N; V előnyösen
hidrogénatom és X előnyösen CH. B az (I) általános
képletben előnyösen fenilcsoport vagy legfeljebb két,
a fentiekben definiált szubsztituenssel szubsztituált fenil-
csoport. A szubsztituens előnyösen a 2-, 3- vagy 4-, a 2-
és 3-, a 2- és 4-, a 2- és 5-, a 3- és 4-, vagy a 3- és
5-helyzetekben van jelen.

A (II) általános képletű csoportok egyik előnyös alfa-
ját képezik a (IIa) általános képletű vegyületek, amelyek
képletében B, m és n a fenti jelentésűek.

A (II) általános képletű csoportok másik előnyös al-

faját a (IIb) általános képletű vegyületek képezik, amelyek képletében Q_{0-2} legfeljebb két, fenti definíciójú szubsztituens jelent.

A (II) általános képletű csoportok harmadik előnyös alfaját a (IIc) általános képletű vegyületek képezik, amelyek képletében Q_{0-2} legfeljebb két, fenti definíciójú szubsztituens jelent.

A (III) általános képletben a,c és d jelentése előnyösen CH_2 , a szaggatott vonal előnyösen nem kettős kötés és b előnyösen oxigénatom, $S(O)_r$, $N-R^m$, emellett r, R^m a fenti jelentésűek. Még előnyösebben b jelentése $N-R^m$ és ebben R^m acil-, például acetilcsoport.

A (III) általános képletű csoportok előnyösen alfaját képezik a (IIIa) általános képletű vegyületek, amelyek képletében a szaggatott vonalak adott esetben jelenlévő kettős kötések; Q_{0-2} legfeljebb két, a fentiekben definiált szubsztituens és E jelentése N^+O^- , ha az E-hez kapcsolódó szaggatott vonal kettős kötést jelent vagy E jelentése $N-R^m$ (emellett R^m a fenti jelentésűek), ha az E-hez kapcsolódó szaggatott vonallal jelölt kettős kötés nincs jelen.

Azoknak a vegyületeknek, amelyekben W egy (IV) általános képletű csoport, előnyös alfaját képezik a (IVa) általános képletű vegyületek, amelyek képletében B és R^1 a fenti jelentésűek. A (IVa) általános képletben R^1 előnyösen $COOR^f$, emellett R^f a fenti jelentésű, előnyösen C_2H_5 , és B előnyösen 3-klór-fenilcsoport. Alternatív módon a (IVa) általános képletben R^1 előnyösen CH_3 , és B előnyösen 3-klór-fenil-, 3-metoxi-fenil-, 3-metil-tio-fenil- vagy 3-nitro-fenilcsoport.

A (VI) általános képletben e és f jelentése előnyösen CH_2 és a szaggatott vonal nem jelent kettős kötést, g a fenti jelentésű. A g betű jelentése előnyösen $N-R^m$, még előnyösebben $N-CH_3$, míg B jelentése előnyösen fenil- vagy szubsztituált fenil-, így 3-trifluor-metil-fenilcsoport.

A (VII) általános képletben a szaggatott vonal előnyösen nem jelent kettős kötést és J és L együtt előnyösen egy (h) heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben R^1 fenilcsoport. Alternatív módon a szaggatott vonal előnyösen nem jelent kettős kötést és J és L mindegyike előnyösen $CHCOOCH_3$.

A találmány szerint előállított előnyös vegyületek az (A), (B), (C), (D) és (E) képletű vegyületek vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói. Az (A) vegyület elsősorban allergiás reakciók kezelésére alkalmas, míg a (B), (C) és (D) vegyületek elsősorban gyulladások kezelésére használhatók.

A leírásban alkalmazott kifejezések jelentése a következő:

a halogénatom lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jód-atom;

az alkil- (beleértve az alkoxi-, fenil-alkil-, fenil-alkoxi- és alkil-szulfonil-csoportok alkilrészeit) és alkilén-csoportok egyenes vagy elágazó szénláncú csoportok és 1-4 szénatomot tartalmaznak;

az acilcsoportok jelentése alkil-CO-csoport, amelyben az alkilcsoport a fenti jelentésű.

A találmány tárgyát képezi továbbá gyógyszerkészítmények előállítása, amelyek az (I) általános képletű hatóanyagot egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval tartalmazzák, és

allergiás reakciók, gyulladások, gyomorfekélyek, magas vérnyomás és túlbujánzással járó bőrbetegségek (például pikkelysömör, lichenizációs ekcéma vagy se-

borrheás bőrgyulladás) kezelésére és az immunválasz elfojtására alkalmasak emlősökben.

Amint azt a fentiekben megjegyeztük, a találmány szerint előállított vegyületek egy aromás B csoporton a rendelkezésre álló szubsztitúciós helyektől függően legfeljebb két Q szubsztituens tartalmazhatnak. Azokban a vegyületekben, amelyekben több mint egy Q szubsztituens van, ezek azonosak vagy különbözőek lehetnek. Így a különböző Q szubsztituensek kombinációit tartalmazó vegyületek előállítása is a találmány oltalmi körébe tartozik. Ilyen Q szubsztituensek a hidrox-, metil-, klór-, bróm-, nitro-, metil-tio-, metil-szulfonil-, karboxi- és hasonló csoportok.

Ahol két szubsztituens ugyanazon a csoporton van jelen, mint például R^f az $N(R^f)_2$ csoportban, akkor ezek a szubsztituensek azonosak vagy különbözőek lehetnek.

Az (I) általános képletű vegyületek lehetnek nem-szolvatált, valamint solvatált formájúak, beleértve a hidratált formákat, például a hemihidrátot. A gyógyszerészetileg elfogadható oldószerekkel, így a vízzel, etanollal és hasonlókkal képezett solvatált formák a találmány céljaira általában ekvivalensek a nem-szolvatált formákkal.

Bizonyos találmány szerinti vegyületek savas jellegűek, például azok a vegyületek, amelyek karboxi- vagy fenolos hidroxicsoporthat tartalmaznak. Ezek a vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sókat képezhetnek. Ilyen sók például a nátrium-, kálium-, kalcium-, alumínium-, arany- és ezüst-sók, továbbá a gyógyszerészetileg elfogadható aminosokkal, így az ammóniával, alkil-aminokkal, hidrox-alkil-aminokkal, N-metil-glükaminnal és hasonlókkal képezett sók.

Bizonyos (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sókat és kvaterner ammóniumsókat képeznek. Így például a pirido- vagy pirazino-nitrogénatomok erős savakkal sókat képezhetnek, míg a bázisos Q szubsztituenseket, így aminocsoportokat tartalmazó vegyületek gyengébb savakkal képeznek sókat. A sóképzéshez megfelelő savak a sósav, kénsav, foszforsav, ecetsav, citromsav, oxálsav, malonsav, szalicilsav, almasav, fumársav, borostyánkősav, aszkorbinsav, maleinsav, metánszulfonsav és más ásványi vagy karbonsavak, amelyek az irodalomból jól ismertek. A sókat úgy képezzük, hogy a szabad bázisformák a kívánt sav elegendő mennyiségével reagáltatjuk, s így a szokásos módon sőt állítunk elő. A szabad bázisformákat visszaállíthatjuk úgy, hogy a sőt a megfelelő híg vizes bázis-oldattal, így híg vizes nátrium-hidroxid-, kálium-karbonát-, ammónia vagy nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kezeljük. A kvaterner ammóniumsókat a szokásos módon állítjuk elő, például úgy, hogy egy (I) általános képletű vegyület tercier amin csoportját egy kvaterner csoportot képező vegyülettel, így alkil-jodiddal stb. kezeljük. A szabad bázisformák némileg különbözőek megfelelő sóformáiktól bizonyos fizikai tulajdonságok, így a poláris oldószerekben való oldhatóságuk tekintetében, de máskülönben a sók a találmány céljaira a megfelelő szabad bázisformákkal egyenértékűek.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek aromás gyűrűben nitrogénatommal rendelkeznek – amint azt a fentiekben definiáltuk – az aromás gyűrű nitrogénatomján is képezhetnek kvaterner sókat.

Valamennyi ilyen, savval és bázissal képezett és kvaterner só a találmány szerint előállítható, gyógyszer-

szetileg elfogadható sókhoz tartozik, és valamennyi, savval vagy bázissal képezett só egyenértékű a találmány szerint előállított megfelelő vegyületek szabad formáival.

A különböző (I) általános képletű vegyületeket a találmány szerint az a., b., c. és d. eljárások szerint állíthatjuk elő. Az A., B. és C. eljárásokkal olyan (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyek képletében W egy (II), (III), (IV) vagy (VI) általános képletű csoport, Z oxigénatom és a szaggatott vonalak a t gyűrűben kettős kötéseket jelentenek.

a) Egy (X) általános képletű vegyületet – a képletben M, V, X, k és B a fenti jelentésűek és L¹ kilépő csoport – egy (XI) általános képletű vegyülettel – a képletben W egy (II), (III), (IV) vagy (VI) általános képletű csoport – reagáltatunk, s így egy (I) általános képletű vegyületet, egy (Ia) általános képletű vegyületet vagy az (I) és (Ia) általános képletű vegyületek keverékét állítjuk elő, és ha csak egy (Ia) általános képletű vegyületet állítottunk elő, akkor az (Ia) általános képletű vegyületet (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, úgy, hogy az (Ia) általános képletű vegyületet erős savval kezeljük; vagy ha egy (I) általános képletű vegyület és egy (Ia) általános képletű vegyület keverékét állítottuk elő, akkor adott esetben a keveréket erős savval kezelve az (Ia) általános képletű vegyületet (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

A (X) és (XI) általános képletű kiindulási vegyületek az irodalomból ismertek.

L¹ lehet például fenoxi-, alkoxi-, fenil-alkoxi- stb. csoport. Azokat a (X) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében L¹ hidroxycsoport, a szokásos módszerekkel átalakíthatjuk olyan vegyületekké, amelyek képletében L¹ fenoxi-, alkoxi- vagy fenil-alkoxi-csoport. Azokat a (X) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében X és M nitrogénatomok, vagyis a 2-szubsztituált-amino-3-pirazin-karboxilát-észtereket, ismert eljárásokkal előállíthatjuk. Így például a 2-fenil-amino-3-pirazin-karbonsav a C. A. 75, 20154e (1971) referátumból ismert.

A (XI) általános képletű ketonokat a szokásos eljárásokkal vagy ezek nyilvánvaló változataival előállíthatjuk. Némely (XI) általános képletű keton, így a ciklopentanon, ciklohexanon és hasonlóak a kereskedelemben kaphatók.

A (X) és (XI) általános képletű vegyületek reakcióját végezhetjük úgy, hogy a (X) és (XI) általános képletű vegyületet bázisos reagens jelenlétében, nem-reaktív oldószerben, előnyösen magasabb hőmérsékleten elegendő ideig reagáltatjuk, amíg a reakció lényegileg teljesen végbemegy. A reakció lefolyását kívánt esetben vékonyréteg-kromatográfiával ellenőrizhetjük. A reakció céljára megfelelő nem-reaktív oldószerek a tetrahidrofuran, toluol, dimetil-szulfoxid, N,N-dimetil-formamid és hasonlóak. Megfelelő bázisos reagens a lítium-bisz(trimetil-szilil)-amid, nátrium-amid és hasonlóak. Más megfelelő bázisos reagens és oldószerek is ismertek a szakember részére.

A (X) és (XI) általános képletű vegyületek reakciója (I) általános képletű vegyületet, (Ia) általános képletű vegyületet vagy a kettő keverékét eredményezi. Ha csak egy (Ia) általános képletű vegyületet állítunk elő, akkor ezt erős savval, például p-toluolszulfonsavval forrásban lévő toluolban kezelve (I) általános képletű vegyületté alakíthatjuk. Használhatók más erős savak is, így kénsav, vizes hidrogén-bromid stb.

b) Egy (XII) általános képletű vegyületet – a képletben M, V, X, k és B a fenti jelentésűek és L² kilépő csoport – egy (XIII) általános képletű vegyülettel – a képletben W egy (II), (III), (IV) vagy (VI) általános képletű csoport és L³ kilépő csoport (amely a (XIII) általános képletű vegyületben mint aktiváló csoport is szerepel) – reagáltatunk, így előállítunk egy (I) általános képletű vegyületet, egy (Ib) általános képletű vegyületet vagy az (I) és (Ib) általános képletű vegyületek keverékét, és ha csak (Ib) általános képletű vegyületet állítottunk elő, akkor az (Ib) általános képletű vegyületet (I) általános képletű vegyületté alakítjuk úgy, hogy az (Ib) általános képletű vegyületet erős savval kezeljük; vagy ha az (I) és (Ib) általános képletű vegyületek keverékét állítottuk elő, akkor adott esetben a keveréket erős savval kezelve, az (Ib) általános képletű vegyületet (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

A (XII) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert eljárásokkal előállíthatók. Az L² kilépő csoport megválasztása nem kritikus. L² lehet például klór- vagy brómatom vagy –OSO₂R csoport, amelyben R fenil-, alkil-, trifluor-metil- stb. csoport. Az ismert (XIIa) általános képletű vegyületeket például a (XIIb) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk, így szulfonil-klorid-dal, foszfor-triklorid-oxiddal vagy foszfor-pentaklorid-dal reagáltatva kapjuk a (XIIb) általános képletű vegyületeket. A (XIIb) általános képletű vegyületet megfelelő primer aminnal reagáltatjuk, majd az észtercsoportot például bázissal hidrolizáljuk és az így kapott vegyületet például szulfonil-kloriddal reagáltatva a savkloridot képezjük. Ezt az eljárást az [A] reakcióvázlat szemlélteti, amelyen az utolsó vegyület egy (XII) általános képletű vegyület.

L³ kilépő csoport előnyösen például egy R^a-N-

$$\begin{array}{c} | \\ R^b \end{array}$$

általános képletű terciér amino-kilépőcsoport, amelyben R^a és R^b jelentése alkil-, aril-alkil-, heteroaril-alkil-csoport vagy R^a és R^b a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 5–8 tagú telített gyűrűt, például pirrolidin-, piperidin- vagy morfolingyűrűt képezhetnek. Számos (XIII) általános képletű enamin-vegyület ismert. Mások ismert eljárásokkal előállíthatók (például: J. Am. Chem. Soc. 76, 2029 (1954)). L³ lehet például SCH₃ csoport is, például az 1-metil-2-metil-tio-2-pirrolin enaminból.

A (XII) és (XIII) általános képletű vegyületek reakcióját oldószerben, például diklór-metánban, benzolban, toluolban stb., –10 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük. A reakció legalább 2 mól terciér amin bázis jelenlétében megy végbe, amelyekből egy mól a (XIII) általános képletű vegyületnek kell lenni. A további bázis lehet még a (XIII) általános képletű vegyület vagy egy másik bázis, így például trietil-amin, diizopropil-etil-amin stb.

Egy (XII) és (XIII) általános képletű vegyület reakciója eredményezhet (I) általános képletű vegyületet, (Ib) általános képletű vegyületet vagy a kettő keverékét. Ha csak egy (Ib) általános képletű vegyület képződik, akkor ez erős savval, így p-toluolszulfonsavval forrásban lévő toluolban kezelve (I) általános képletű vegyületté átalakítható. Más erős savak, így kénsav, vizes hidrogén-bromid stb. is használhatók.

c) Egy (XIV) általános képletű vegyületet – a képletben M, V, X a fenti jelentésűek, W egy (II), (III), (IV)

vagy (VI) általános képletű csoport, L^4 kilépő csoport és L^3 kilépő csoport – egy (XV) általános képletű vegyülettel – a képletben k és B a fenti jelentésűek – reagáltatnak, így egy (I) általános képletű vegyületet, egy (Ic) általános képletű vegyületet vagy az (I) és (Ic) általános képletű vegyületek keverékét állítjuk elő, és ha csak (Ic) általános képletű vegyületet állítottunk elő, akkor az (Ic) általános képletű vegyületet nem-nukleofil erős savval végzett kezeléssel (I) általános képletű vegyületté alakítjuk; vagy ha az (I) és (Ic) általános képletű vegyületek keverékét állítottuk elő, akkor a keveréket adott esetben nem-nukleofil erős savval kezelve az (Ic) általános képletű vegyületet (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

A (XIV) általános képletű vegyületek a [B] reakcióvázlat szerint állíthatók elő. A reakcióvázlat (XIVa) általános képletű vegyületének képletében L^6 és L^4 kilépő csoportok, így klór-, bróm-, alkoxi-karbonil-oxi-, fenoxi-, benzil-oxi-, trifluor-metoxicsoporthoz stb.

A (XIVb) általános képletben L^5 ugyanaz, mint L^3 a (XIII) általános képletben. A (XIVa) és (XIVb) általános képletű vegyületek reakcióját oldószerben, például metilén-dikloridban, kloroformban, széntetrakloridban, benzolban, toluolban stb., -10°C és körülbelül 25°C hőmérsékleten, előnyösen körülbelül 0°C -on végezzük. Ennél a reakciónál is, mint a fentiekben leírt B. reakciónál legalább 2 mól bázisra van szükség, amelyből 1 mólnak a (XIVb) általános képletű vegyületnek kell lenni.

A (XV) általános képletű primer aminok jól ismertek és a kereskedelemben kaphatók vagy a szokásos eljárásokkal előállíthatók.

A (XIV) és (XV) általános képletű vegyületek reakcióját oldószerben, így benzolban, toluolban, xilolban stb. végezzük, magasabb, az oldószer forráspontjáig terjedő hőmérsékleten. Alternatív módon, a reakciót elvégezhetjük az oldószer és 1 ekvivalens erős, nem-nukleofil, előnyösen vízmentes sav, így a p-toluolszulfonsav, trifluor-metánszulfonsav stb. keverékében.

Egy (XIV) és (XV) vegyület reakciója eredményezhet (I) általános képletű vegyületet, (Ic) általános képletű vegyületet vagy a kettős keverékét. Ha csak (Ic) általános képletű vegyület képződik, akkor ezt nem-nukleofil erős savval, előnyösen vízmentes savval kezelve (I) általános képletű vegyületté alakíthatjuk. Erre a célra alkalmas savak a p-toluolszulfonsav és a trifluor-metánszulfonsav, de természetesen más savak is használhatóak. A reakciót oldószerben, például benzolban, toluolban, metilén-dikloridban stb. végezzük, magasabb hőmérsékleten, előnyösen az oldószer forráspontján. Ez a művelet természetesen elhagyható, ha a (XIV) és (XV) általános képletű vegyületek reakcióját sav jelenlétében végezzük.

d) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében szaggatott vonalak a t gyűrűben kettős kötések jelentenek és W egy (VII) általános képletű csoport, amelyben J, L és a szaggatott vonal a fenti jelentésűek,

egy (XXI) általános képletű vegyületet – a képletben M, T, V, X, k és B a fenti jelentésűek – egy (XXIIa) vagy (XXIIb) általános képletű vegyülettel – a képletekben J és L a fenti jelentésűek, L^7 és L^8 kilépő csoportok, például halogén-, előnyösen brómcsoportok – reagáltatunk, s így olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, amelynek képletében W egy (VII) általános képletű csoport és a szaggatott vonal a (VII) általános képletben

egyszeres kötést jelent; – reagáltatunk, s így olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, amelynek képletében W egy (VII) általános képletű csoport és a szaggatott vonal a (VII) általános képletben kettős kötést jelent.

A (XXIIa) és (XXIIb) általános képletű vegyületek jól ismertek vagy ismert eljárásokkal előállíthatók. A (XXI) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárást a későbbiekben ismertetjük.

A (XXI) általános képletű vegyületek reakcióját a (XXIIa) vagy (XXIIb) általános képletű vegyületekkel oldószerben, például etil-acetátban, benzolban, kloroformban végezzük, magasabb hőmérsékleten, előnyösen az oldószer forrási hőmérsékletén. Ha egy (XXIIb) általános képletű vegyületet alkalmazunk, akkor a reakciót bázis, így piridin jelenlétében kell végezni.

A fenti eljárásokban, főképpen az a., b. és c. eljárásokban célszerű és néha szükségszerű a következő táblázat 1. oszlopában felsorolt csoportokat megvédeni. A szokásos védőcsoportok használhatók erre a célra. Az előnyös védőcsoportokat a táblázat 2. oszlopa tünteti fel.

1. A megvédendő csoport	2. A védett csoport
–COOH	–COO-alkil, –COO-benzil, –COO-fenil
=NH	=NCO-alkil, =NCO-benzil, =NCO-fenil
=CO	(i) vagy (j) csoport
–OH	(k) csoport
–NHR	(l) csoport, –NRCOCH ₃ ,
amelyben R bármely aminoszubsztituens	–NRCH ₂ , fenilcsoport
–NH ₂	(m) csoport

Természetesen használhatók az irodalomból jól ismert más védőcsoportok is. A reakció vagy reakciók lezajlása után a védőcsoportokat az irodalomból jól ismert, szokásos eljárásokkal eltávolíthatjuk.

Az a., b., c. vagy d. eljárásokkal előállított (I) általános képletű vegyületek ismert eljárásokkal más (I) általános képletű vegyületekké, szolvátokká vagy gyógyszerészetiileg elfogadható sókká alakíthatók. Az alábbiakban ismertettünk példákat az ilyen átalakításokra.

Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében a szaggatott vonalak a t gyűrűben kettős kötések jelentenek, és W egy (I) általános képletű csoport, amelyben E jelentése N^+O^- ,

egy (XX) általános képletű vegyületet – a képletben a szubsztituensek jelentése a fenti – nátrium-volframát katalizátor jelenlétében hidrogén-peroxiddal reagáltatunk.

A (XX) általános képletű vegyületek előállíthatók az a., b. vagy c. eljárások szerint. A (XX) általános képletű vegyület és a hidrogén-peroxid reakciója oldószerként vízben, nátrium-volframát katalizátor jelenlétében $0-25^\circ\text{C}$ -on megy végbe.

Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében a szaggatott vonalak a t gyűrűben nem kettős kötések és M és X azonosak vagy különbö-

zők és jelentésük $\text{CH}(\text{R}^*)$ vagy NH , vagyis, mint a (XXV) általános képletű vegyületekben,

egy (XXIV) általános képletű vegyületet – a képletben X és M azonosak vagy különbözők és jelentésük $\text{C}(\text{R}^*)$ vagy N, és B, k és W a fenti jelentésűk – hidrogénezve egy (XXV) általános képletű vegyületet képezzünk.

A hidrogéngázzal a reakciót 10%-os palládium/szén katalizátor jelenlétében, jégecetben vagy más megfelelő oldószerben körülbelül szobahőmérsékleten végezzük. A nyomás 1–4 bar vagy ennél nagyobb lehet. Az alkalmazott hőmérséklettartomány szobahőfok és 100 °C közötti vagy ennél magasabb.

Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében M és X közül legalább az egyiknek a jelentése $-\text{N}-(\text{C}_{1-4} \text{ alkil})$ képletű csoport, a szaggatott vonalak a t gyűrűben nem kettős kötések,

egy (XXV) általános képletű vegyületet – a képletben M és X közül legalább az egyiknek a jelentése NH , és W a fenti jelentésű – egy (XXVI) általános képletű vegyülettel – a képletben L^{10} kilépő csoport és A^1 az A fenti definíciójával azonos csoport, kivéve a hidrogénatomot – reagáltatunk.

A (XXVI) általános képletben, ha A^1 alkilcsoport, akkor L^{10} lehet jód-, klór-, bróm- stb. csoport. A (XXV) és (XXVI) általános képletű vegyületek reakciójához szükséges egy bázis, például nátrium-hidrid és egy oldószer, például dimetil-formamid. A hőmérséklet 0–50 °C lehet.

Ha A^1 más, mint alkilcsoport, akkor L^{10} előnyösen klór- vagy brómcsoport, az oldószer toluol, metilén-diklorid vagy benzol és a bázis piridin vagy trietil-amin. A hőmérséklet 0–50 °C lehet.

Az (I) általános képletű vegyületeket számos eljárással átalakíthatjuk más (I) általános képletű vegyületekké. Számos példa szemléltet ilyen átalakításokat.

A találmány szerint előállított vegyületek allergiás megbetegedések kezelésére alkalmazhatók, legelőnyösebben allergiás, krónikus, fulladásos tüdőbetegségek kezelésére. A krónikus, fulladásos tüdőbetegség itt a betegség olyan körülményeit jelenti, amelyeknél a légutak a tüdőben eldugulnak vagy beszűkülnek, amint ez asztma, bronchitis és hasonlók esetében fennáll.

A találmány szerinti allergia elleni eljárást olyan kísérletekkel igazoljuk, amelyekkel mérjük a vegyület inhibitor hatását szenzibilizált tengerimalacok anafilaxiás hörgőgörcsére, amelyknél antigénnel előidézett SRS-A (slow reacting substance-A) közvetítette hörgőszűkület áll fenn. Az allergiás hörgőgörcsöt akut szenzibilizált tengerimalacokban Konzett és Rossler eljárásának [Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 194, 71–74 (1940)] módosított változatával mértük.

Hím Hartley tengerimalacokat szenzibilizáltunk úgy, hogy beadunk nekik 5 mg tojásfehérje-albumint i. p. injekcióban és 5 mg-ot s. c. injekcióban 1 ml sóoldatban az első napon és 5 mg tojásfehérje-albumint i. p. injekcióban a 4. napon. A szenzibilizált állatokat 3–4 héttel később használtuk fel. Az anafilaxiás hörgőgörcs méréséhez a szenzibilizált tengerimalacokat éjszakán át koplattuk, és a következő reggel 0,9 ml/kg i. p. beadott dialuretánnal narkotizáltuk. A légcsőbe és a nyaki vénába kanült vezetünk, és az állatokat Harvard-féle rágcsló-lélegeztetővel lélegeztetjük. A légcsővi kanül egy mellékágát a légcsővön belüli nyomás folyamatos mérése céljából a Harvard nyomásátalakítóval összekötjük.

A légcsőben mért nyomás növekedését a hörgőszűkület mértékének tekintettük. Mindegyik tengerimalacnak t. v. injekcióban beadunk 1 mg/kg propanolt, 5 mg/kg indometacint és 2 mg/kg mepyrantint, együttesen a ml/kg térfogatban. 15 perc múlva az állatok mint kiváltó antigént 0,5% tojásfehérje-albumint kaptak aeroszol alakjában, amit egy DeVilbiss Model 65 ultrahang porlasztó szolgáltatott és továbbított a légcsővi kanülon 30 másodpercig. A hörgőszűkületet mint a légcsővön belüli nyomás csúcsertékét mértük, amely 15 perccel az antigén beadása után jelentkezett. Így például azt találtuk, hogy a 10-(3-klór-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-benzo[b][1,8]-naftiridin-5(10H)-on (B. vegyület) 0,2 mg/kg orális dózisban beadva gátolja az anafilaxiás hörgőgörcsöt az ilyen kísérleti eljárásokban. Azt találtuk továbbá, hogy a fenti vegyület gátolja az allergénnel előidézett SRS-A- és a hisztamin-felszabadulást szenzibilizált tengerimalacok tüdőszövetéből.

A találmány szerint előállított vegyületek hatásos nem-adrenerg, nem-antikolinerg, antianafilaktikus szerek. A vegyületek az allergiás reakciók kezelésére alkalmas bármely szokásos módon beadhatók, a beadáshoz az (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét alkalmazva. Így például orálisan beadva, a vegyületek hatásosak körülbelül 0,2–10 mg/kg testtömeg dózisokban; parenterálisan, például intravénásan a vegyületek hatásosak körülbelül 0,1–5 mg/kg testtömeg dózisokban, és belélegeztetéssel beadva (aeroszol vagy porlasztó) a vegyületek hatásosak körülbelül 0,1–10 mg/befúvás adagolásban, 4 óránként 1–4 befúvást végezve.

A találmány szerint előállított vegyületek használhatók gyulladások kezelésére, így ízületi gyulladás, nyálkatömlő-gyulladás, íngyulladás, köszvény és más gyulladásos állapotok kezelésére. A találmány szerint előállított vegyületek gyulladás elleni hatását a „Reversed Passive Arthus Reaction (RPAR)-PAW” eljárás bizonyítja, amint azt az alábbiakban ismertetjük.

Hím Lewis patkányokat (Charles River Breeding Laboratories) használunk, amelyek tömege 180–220 g. A vegyületek hatását indometacin standard alkalmazásával állapítjuk meg. A kísérleti eredmények alapján az ajánlott napi orális dózis körülbelül 5–50 mg/kg testtömeg, osztott dózisokban, körülbelül 4 óránként, a gyulladások kezelésére alkalmas bármely szokásos, megfelelő módon beadva.

A beadott dózis és a beadás módja függ az alkalmazott speciális vegyülettől, a beteg korától és általános egészségi állapotától és a gyulladásos állapot súlyosságától. Így végső soron a dózis megállapítása a gyakorlott orvos feladata. A vegyületek gyulladás elleni hatását a következő kísérletek igazolják.

Reversed Passive Arthus Reakcion (RPAR)

Állatok, anyagok és eljárások

180–220 g súlyú, hím, beltenyésztből származó albino patkányokat (Charles River Breeding Laboratories) használtunk ezekben a kísérletekben. A patkányokat hármával helyeztük egy ketrecbe, és élelmet és vizet tetszés szerint vehettek magukhoz. Az egy-egy ketrecben lévő állatokat azonosítás céljából 1–3. számozással és színjelzéssel láttuk el.

Valamennyi reagenst és gyógyszer elkészítettük a kísérlet kezdete előtt. A kristályosított és liofilizált marha-szérumalbumint (BSA) (Sigma Chemical Company) rázás nélkül hideg, steril, pirogén anyagoktól mentes sóoldatban szolubilizáltuk (10 mg/ml). A liofilizált an-

ti-marha szérumbalbumint (IgG frakció, Cappel Laboratories) steril desztillált vízben szuszpendáltuk és felhasználás előtt hideg, pirogén anyagoktól mentes sóoldattal (PFS) hígítottuk. Az anti-marha szérumbalbumin végső koncentrációja a pirogén anyagoktól mentes sóoldatban 0,5 mg/ml volt. Mind a marha szérumbalbumin, mind az anti-marha szérumbalbumin oldatait a használat során jegeltük. A gyógyszereket közvetlenül a felhasználás előtt vizes metil-cellulóz-oldatban homogenizátorral szuszpendáltuk vagy szolubilizáltuk.

Az állatok csoportjainak (6/csoport) a marha szérumbalbuminnal végzett szenzibilizálás előtt 1 órával gyomorszájban át beadtuk a metil-cellulózban oldott gyógyszert. A kontrollok csak metil-cellulózt kaptak, és valamennyi kísérletben használtunk egy standard gyógyszert ellenőrzés céljából. A gyógyszereket úgy készítettük el, hogy a megfelelő dózist adják egy 200 g tömegű állatnál, ami ekvivalens a kísérlethez használt mg/kg dózissal. Így mindegyik patkány körülbelül 2 ml térfogatú orális dózist kapott. A dózis beadása után 1 órával az állatokat étellel kissé narkotizáltuk, és 0,2 ml pirogén anyagoktól mentes sóoldatban 1,0 mg marha szérumbalbumint az állatok péniszvéna-jába injekciózva azokat szenzibilizáltuk. Egy óra múlva az állatok egyik hátsó lábának talpérésébe 0,1 ml pirogén anyagoktól mentes sóoldatban 0,1 mg anti-marha szérumbalbumint injekciózunk. Közvetlenül a szubplantáris injekció után az injekciózott hátsó lábat pletizmográf higanytartályba merítettük (a külső bokáig). A kiszorított higany térfogatát átszámoltuk tömegre és feljegyeztük. Ezt az értéket tekintettük az állat kontroll lábtérfogatának. A lábtérfogatokat pletizmográfal mértük a gyulladás kifejlődése alatt, 2–4 órával a kiváltó dózis beadása után is. A B., C. és D. vegyületek ED₅₀-értéke körülbelül 0,4, 0,1, illetve 0,4 mg/kg volt p. o. ebben az eljárásban.

Egy másik eljárás akut gyulladás elleni hatásvizsgálatára méri a „Reversed passive Arthus” reakciót patkányok mellhártyaüregében, amint azt Myers és munkatársai ismertették [Inflammation, 9, (No.1), 91–98 (1985)]. A B. és C. vegyület ED₅₀-értéke körülbelül 0,4 mg/kg, illetve 0,1 mg/kg volt p. o. ebben az eljárásban.

A találmány szerint előállított vegyületek gyomorfekélyek kezelésére is használhatók. A vegyületek kemoterápiás hatást mutatnak, ami lehetővé teszi, hogy a gyomorfekély megbetegedések és a stressz által előidézett fekélyesedés tüneteit enyhítsék és a gyomor- és/vagy nyombélfekélyek gyógyulását elősegítsék.

A vegyületek alkalmazhatók továbbá mint kapcsolt terápiás szerek, más gyulladásgátló vagy fájdalomcsillapító szerekkel együtt beadva. Ilyen szerek például az aszpirin, indometacin, fenilbutazon, ibuprofen, naproxen, tolmetin és más szerek. A találmány szerint előállított vegyületek megakadályozzák, hogy ezek a szerek a gyomor-bél rendszerben izgató mellékhatásokat és kárt okozzanak. A találmány szerint előállított vegyületek fekély elleni hatását kísérletek igazolják.

A találmány szerint előállított vegyületek fekély elleni hatásainak jellemzőit azzal az eljárással értékelhetjük ki, amely patkányokban méri a sejtvédő hatást, például Chiu és munkatársai eljárásával [Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie, 270, 128–140 (1984)]. Az A. vegyület 10 mg/kg dózisban 82%-ban gátolta az indometacinnal előidézett gyomorfekélyeket.

A gyomorfekélyes megbetegedések kezelésére és valamely droggal előidézett gyomorfekélyesedés megelő-

zésére és kezelésére a találmány szerint előállított vegyületek beadhatók a szokásos egységdózis formákban, ezek lehetnek tabletták, kapszulák, pirulák, porok, granulátumok, steril parenterális oldatok vagy szuszpenziók, kúpok, mechanikus úton, például bőrön át ható eszközök, és hasonlóak. A találmány szerint előállított vegyületeket beadhatjuk körülbelül 0,3–30 mg/kg, előnyösen körülbelül 2–15 mg/kg testtömeg napi dózisokban. A teljes napi dózist előnyösen 2–4 részre elosztva adjuk be.

A találmány szerint előállított vegyületek magas vérnyomás kezelésére is alkalmazhatók, a magas vérnyomást csökkentő szerek. A vegyületek hatásosan csökkentik a vérnyomást spontán hipertenzív patkányokban (SHR), ami állati modellje az ember eredeti magas vérnyomásának, anélkül, hogy a normális vérnyomású patkányok vérnyomását befolyásolná. Ezt a hatást az alább ismertetett eljárás igazolja.

Hím, spontán magas vérnyomású patkányokat vagy normális vérnyomású Sprague-Dawley patkányokat használtunk. A vérnyomást a szokásos eljárásokkal mértük, amint azt Baum T. Sybertz E. J., Watkins R. W. és munkatársaik részletesen ismertették [Antihypertensive activity of SCH 31846, a non-sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor, J. Cardiovas. Pharmacol. 5, 655–667 (1983)].

Az állatokat legalább 1,5–2 órán át hagytuk egyensúlyba jönni a kísérlet megkezdése előtt. A kísérleti gyógyszereket orálisan adtuk be metil-cellulóz oldószerben, 2 ml/kg térfogatban, és a vérnyomást a dózis beadását követően 4 óránként ellenőriztük. A fenti A vegyület 10 és 30 mg/kg dózisa a vérnyomást jelentősen, -21 ± 4 , illetve $-4,6$ kPa értékkel csökkentették (a $\pm$ az átlag standard hibát jelenti) spontán magas vérnyomású patkányokban. Ezzel ellentétben az A. vegyület nem csökkentette a vérnyomást a normális vérnyomású Sprague Dawley patkányoknál. A B. és C. vegyületek 30 mg/kg orális dózisa a vérnyomást $-2,5$, illetve $-3,2$ kPa értékkel csökkentették a spontán magasvérnyomású patkányoknál és csak elhanyagolható változásokat okoztak a normális vérnyomású Sprague Dawley patkányok vérnyomásában.

A találmány szerinti magas vérnyomás elleni eljárás dózistartománya körülbelül 3–100 mg/kg, előnyösen 10–30 mg/kg napi dózis, kívánt esetben osztott dózisokban. A dózis számos faktortól függően változhat, beleértve többek között a kezelendő hipertenzív megbetegedést, a beteg, az alkalmazott speciális vegyület hatását stb.

Az (I) általános képletű vegyületek a szokásos módokon beadhatók, így orálisan, intravénásan stb., az ilyen célokra alkalmas bármilyen szokásos formában, így oldatok, kapszulák, tabletták, pirulák, porok, steril parenterális oldatok vagy szuszpenziók, bőrön át ható készítmények vagy hasonlóak alakjában.

Az (I) általános képletű vegyületek használhatók túlburjánzással járó bőrbetegségek, például pikkelysömör kezelésére emlőseken, például emberekben, amit az alábbiakban ismertetett, arachidonsavval végzett, egér-fül-teszt szemléltet.

Arachidonsavval végzett egér-fül-teszt

Anyagok és eljárások

Hat hetes, nőtény Charles River CD (SD) BR egereket nyolcasával ketrecekbe helyeztünk, és az állatokat 1–3 hétig hagytuk akklimatizálódni felhasználásuk előtt.

Arachidonsavat reagens tisztaságú acetonban felol-

dottuk (2 mg/0,01 ml), és az oldatot legfeljebb 1 hétig a felhasználás előtt -20 °C-on tároltuk. Gyulladásos reakciókat idéztünk elő úgy, hogy az állatok egyik fülének mindkét oldalán 10 ml arachidonsav-oldatot beadunk (összesen 4 g-ot).

A kísérleti gyógyszereket feloldottuk reagens minőségű acetonban vagy vizes etanolban (csak akkor, ha a vegyület acetonban oldhatatlan) olyan dózisokban, amelyeket az irodalom ismertetett [Opas és munkatársai: Fed. Proc. 43, Abstract 1983, 1927. old. (1984); és Young és munkatársai: J. Invest. Dermatol. 82, 367-371 (1984)]. Ezeket a dózisokat alkalmazták, hogy a maximális reakciókat biztosítsák és, hogy leküzdjék a helyi abszorpcióban mutatkozó különbségeket, amelyek fel-lephetnek, ha egy gyógyszert vizes etanol oldószerben használnak. A kísérleti gyógyszert 30 perccel az arachidonsavas kiváltó dózis előtt alkalmaztuk.

A gyulladás súlyosságát a fül tömegének növekedése függvényében mértük. Egy órával az arachidonsavas kiváltó dózis után egy 6 mm-es kiszúrt próbametszetet távolítottunk el és legalább 0,1 mg pontossággal meg-mértük. A középértéket, a standard hibát és valamennyi lehetséges összehasonlítást a „Duncan's Multiple Range Statistic” szerint számítottuk ki.

Az A., B. és C. vegyületek ED₅₀-értéke a fenti kísérleti eljárásban 0,15 mg, 0,07 mg, illetve 0,01 mg volt.

Az (I) általános képletű vegyületek helyi alkalmazásának eredményeképpen a legtöbb esetben várható a pikkelysömörös beteg szimptomáinak a javulása. Így egy pikkelysömörös egyén várhatja a pikkelyesedése-nek, a bőrpimák, a foltok méretének, a viszketésnek és a pikkelysömörrel kapcsolatos más szimptomáknak az enyhülését. A gyógyszer dózisa és az idő, amely a sikeres kezeléshez szükséges, minden egyes pikkelysömörös betegnél változhat, de az orvosi téren jártas szakember fel fogja ismerni ezeket a különbségeket, és ennek megfelelően állítja be a kezelés menetét.

A találmány tárgyát képezi a bőr helyi kezelésére alkalmas, az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítása, amelyekben a fenti vegyületek hatásosak olyan bőrbetegségek kezelésére és legyőzésére, amelyeket mint például a pikkelysömört, a gyors sejtburjánzás és/vagy abnormális sejtburjánzás jellemez.

A túlságos sejtburjánzással járó bőrbetegségek kezelésének egy előnyös módjánál egy olyan gyógyszerkészítményt alkalmazunk, amely tartalmaz egy (I) általános képletű vegyületet (rendszerint körülbelül 0,001-10%, előnyösen körülbelül 0,1-5% koncentráció-tartományban) egy nem-toxikus, gyógyszerészetileg elfogadható, helyi alkalmazásra megfelelő hordozóval. A készítménnyel az érintett bőrt naponta többször kezeljük, amíg az megjavul. A helyi kezelést ezután még folytathatjuk kevésbé gyakori időközökben (például naponta egyszer) a mitózis leküzdésére, hogy megakadályozzuk a súlyos körkörülmények visszatérését.

A találmány szerint előállított vegyületek használhatóak továbbá autoimmun és más immunológiai betegségek kezelésére, beleértve az átültetett szövet (graft) kivételét, amikor a T sejt szaporodása a betegség kórfejlődéséhez hozzájáruló tényező. Ezeknek a vegyületeknek mint immunuszuppresszív szerekeknek a hatásosságát az alábbi kísérletek igazolják. A kísérletek magukba foglalják a T sejt-funkciók gátlását a találmány szerint előállított vegyületeket használva.

„Graft vs. host” reakció (GVHR)

A fenti reakció előidézése céljából C57 B1/6XA/J(F6AF1) hím egereknek intravénás injekcióban szülőktől (C57B1/6J) származó lép- és nyirokmirigysejteket adtunk be. Az állatoknak ezután orálisan beadtuk az A. vegyületet 10 napon át, az adagolást a sejtátvitel előtti napon kezdve. Az utolsó kezelést követő napon az állatokat leöltük, lépüket kivágtuk és meg-mértük. A gazdaszervezet lépének a megnagyobbodása a GVHR eredménye. Bizonyos mértékig a gazdaszervezet saját sejtjei azok, amelyek beszűrődnek és a lépét megnövelik, bár ezt a gazdaszervezet ellen ható átültetett sejtjek jelenléte miatt teszik. A lép növekedésének a nagysága, a lépmeagnagyobbodás mértéke a GVHR súlyosságának.

A kísérlet elvégzéséhez a kísérleti csoportban lévő állatoknak injekcióban beadtuk a szülőktől származó sejteket, azonos fajú, de eltérő genotípusú sejteket, amelyek a lép tömegének növekedését idézik elő. A kontrollcsoport állatai injekcióban szingén sejteket, genetikailag azonos sejteket kaptak, amelyek lépmeagnagyobbodást nem idéznek elő. A kísérleti csoportban lévő egereknek beadott vegyületek hatását úgy mértük, hogy összehasonlítottuk a kezeltetlen és kezelt, átültetett sejteket kapott egerek és a szingén sejteket kapott kontrollcsoportbeli egerek lépének súlyát. A (B) vegyület 25, 50 és 100 mg/kg dózisokban 12, 29, illetve 100%-kal csökkentette a lép súlyát a kezeltetlen állatokéhoz hasonlítva.

Lépsorvadás

A találmány szerinti vegyületek immunuszuppresszív hatását ugyancsak a lép tömegének csökkentése mutatja, miután BDF₁ egereket hét egymásutáni napon a gyógyszerrel orálisan kezeltünk. A nyolcadik napon az egereket leöltük. Mindegyik dózisszintnél mértük a lép súlyának százalékos csökkentését. A kísérletek során a (B) vegyület 25, 50 és 100 mg/kg dózisszinteknél 27, 25, illetve 24%-kal, míg a (C) vegyület 25, 50 és 100 mg/kg dózisszinteknél 31, 35, illetve 33%-kal csökkentette a lép súlyát.

Amint azt a fentiekben megjegyeztük, a találmány szerinti vegyületek akut allergia elleni és gyulladás elleni hatást fejtenek ki. Így például a (B) és (C) vegyületek ED₅₀ értéke kisebb, mint körülbelül 0,5 mg/kg, illetve 5 mg/kg p. o., a kísérletekben mérve az antigénnel előidézett hörgőszűkülettől, szenzibilizált tengerimalacok anafilaxiás hörgőgörcsének gátlását; és ED₅₀-értéke körülbelül 0,4 mg/kg, illetve 0,1 mg/kg a kísérletekben, mérve patkányok mellhártyaüregében a „reverse passai Arthus” reakciót, ahogyan azt Myers és munkatársai ismertették [Inflammation, 9, No.1. 91-98 (1985)]. A (B) és (C) vegyületek ED₅₀-értéke nagyobb, mint körülbelül 50 mg/kg, illetve 25 mg/kg a fent ismertetett GVHR kísérletben.

A (B) és (C) vegyületekre kapott fenti eredmények és más, megvizsgált (I) általános képletű vegyületekre mostanáig kapott hasonló eredmények azt mutatják, hogy ezeknek a vegyületeknek az immunuszuppresszív hatásos dózisa néhányszorosa vagy többszöröse a gyulladás elleni és allergia elleni hatásos dózisoknak.

A találmány szerinti immunuszuppresszív eljárásához az (I) általános képletű vegyületek szokásos orális napi dózisa egy 70 kg tömeg emlősnél körülbelül 0,1-

250 mg/kg, előnyösen 0,1–150 mg/kg, 3–4 dózisra osztva. A dózist természetesen szabályozzuk az alkalmazott vegyület hatóerejének, a kezelendő immunológiai betegségnek és a kezelő orvos megítélésének megfelelően. A dózis különböző faktoroktól függ, így a betegség fokától és súlyosságától és a kezelendő beteg állapotától, korától és általános kondíciójától.

Immunológiai betegségek kezelésére az (I) általános képletű hatóanyagokat egységdózisok alakjában alkalmazhatjuk, ezek lehetnek tabletták, kapszulák, pirulák, porok, granulátumok, steril parenterális oldatok vagy szuszpenziók, kúpok, bőrön át ható készítmények és hasonlóak. Ezek a dózisformák a szakterületen jól ismert standard eljárásokkal előállíthatók.

A vegyületek némelyike alkalmas szív-anafilaxia megelőzésére is.

Az (I) általános képletű vegyületekből készült gyógyszerkészítmények előállításához használt iners, gyógyszerészetiileg elfogadható hordozók lehetnek szilárdak vagy folyékonyak. A szilárd alakú készítmények a porok, tabletták, diszpergálható granulátumok, kapszulák, tokok és kúpok. A szilárd hordozó állhat egy vagy több anyagból, és ezek mint hígítók, ízanyagok, szolubilizálók, síkosító anyagok, szuszpendálószerkezetek, kötőanyagok vagy a tabletták szétesését elősegítő szerek hatnak, továbbá lehet kapszulázó anyag is. A porokban a hordozó finomeloszlású szilárd anyag, amely keverve van az ugyancsak finomeloszlású hatóanyaggal. A tablettákban a hatóanyag megfelelő arányban keverve van a szükséges megkötő tulajdonsággal rendelkező hordozóval, és a kívánt alakra és méretre van préselve. A porok és tabletták előnyösen 5 – körülbelül 70% hatóanyagot tartalmaznak. Megfelelő szilárd hordozók a magnézium-karbonát, magnézium-sztearát, talkum, cukor, laktóz, pektin, dextrin, keményítő, zselatin, tragantmézga, metil-cellulóz, nátrium-karboximetil-cellulóz, alacsony olvadáspontú viaszok, kakaóvaj és hasonlóak. A „gyógyszerkészítmény” kifejezés magába foglalja a hatóanyag készítményeit hordozóként kapszulázó anyaggal is, amely kapszulában a hatóanyag (hordozóval vagy anélkül) körül van véve a hordozóanyaggal, amely így kapcsolatban van vele. Hasonlóképpen a találmány szerinti gyógyszerkészítményekhez tartoznak a tokok is. A tabletták, porok, tokok és kapszulák orális beadásra alkalmas szilárd dózisformák.

Kúpok előállítása céljából először megolvasztunk egy alacsony olvadáspontú viaszt, így zsírsav-gliceridek és kakaóvaj keverékét, majd a hatóanyagot keverés közben homogénen diszpergáljuk benne. A megolvasztott homogén keveréket azután megfelelő méretű formákba öntjük, hagyjuk lehűlni és ezáltal megszilárdulni.

A folyékony készítmények az oldatok, szuszpenziók és emulziók. Parenterális injekcióhoz megfelelőek a vizes vagy a víz-propilénlikolos oldatok. A folyékony készítmények előállíthatók polietilénlikollal és/vagy polipropilénlikollal készített oldatokban is, amelyek vizet is tartalmazhatnak. Orális beadásra alkalmas vizes oldatokat előállítunk úgy, hogy a hatóanyagot vízhez adjuk és kívánt esetben megfelelő színezékeket, ízesítő, stabilizáló, edesítő, szolubilizáló és sűrítő anyagokat adunk az oldathoz. Orális beadásra alkalmas vizes szuszpenziókat állíthatunk elő úgy, hogy a finomeloszlású hatóanyagot vízben szuszpendáljuk viszkózus anyagokkal, például természetes vagy szintetikus gumikkal, gyantákkal, metil-cellulózzal, nátrium-karboxi-

metil-cellulózzal vagy más jól ismert szuszpendáló szerkezzel.

Helyi alkalmazásra szolgáló, például túlbujánzással járó bőrbetegségek kezelésére használható készítmények lehetnek a fenti folyékony formák, krémek, aeroszolok, sprék, permetek, porok, borogatóvizek és kenőcsök, amelyeket úgy állítunk elő, hogy egy találmány szerinti hatóanyagot helyi alkalmazásra szolgáló száraz, folyékony, krém vagy aeroszol készítményekben általában használt gyógyszerészeti hígítókkal és hordozókkal keverünk. A kenőcsök és krémek készülhetnek például egy vizes vagy olajos alanyanyaggal, megfelelő sűrítő és/vagy gélesítő szerek hozzáadásával. Ezek az alanyanyagok például a víz és/vagy egy olaj, így a folyékony paraffin vagy egy növényi olaj, így földimogyoróolaj vagy ricinusolaj. Az alanyanyag jellegétől függően használható sűrítőszerkezetek például a lágy paraffin, alumínium-sztearát, ketosztearilalkohol, propilénlikol, polietilénlikol, gyapjúzsír, hidrogénezett lanolin, méhviasz stb.

A borogatóvizek víz- vagy olajalapú készítmények lehetnek és általában tartalmaznak még egy vagy több stabilizátort, emulgeátort, diszpergálószerkezetet, szuszpendálószerkezetet, sűrítőszerkezetet, színezéket, illatanyagot és hasonlókat.

A porok elkészíthetők bármely megfelelő por alakú alanyanyag, így talkum, laktóz, keményítő stb. segítségével.

A cseppek elkészíthetők vizes alanyanyaggal vagy nem vizes alanyanyaggal, és tartalmaznak még egy vagy több diszpergálószerkezetet, szuszpendálószerkezetet, szolubilizáló anyagot stb.

A találmány szerinti előállított, helyi alkalmazásra szolgáló gyógyszerkészítmények tartalmazhatnak még egy vagy több konzerválószerkezetet vagy bakteriosztatikus anyagot, például metil-hidroxi-benzoátot, propil-hidroxi-benzoátot, klór-krezolt, benzalkonium-kloridokat, stb. A találmány szerinti előállított helyi alkalmazásra szolgáló készítmények tartalmazhatnak más hatóanyagokat is, így mikrobák elleni szereket, elsősorban antibiotikumokat, érzéstelenítő, fájdalomcsillapító és viszketés elleni szereket.

A találmány tárgyát képezi továbbá azoknak a szilárd készítményeknek az előállítása is, amelyeket rövid idővel a felhasználás előtt orális vagy parenterális beadásra alkalmas folyékony készítményekké alakítunk. Ilyen folyékony készítmények az oldatok, szuszpenziók és emulziók. Ezeket a speciális szilárd készítményeket a legcélszerűbben egységdózis formájában készítjük elő, és mint ilyeneket használjuk egyszeri folyékony dózisegységek előállítására. Úgy is eljárhatunk, hogy elegendő szilárd anyagot készítünk, úgy, hogy folyékony formába való átalakítás után számos egyedi folyékony dózist kapunk, a folyékony formájú készítmény előre meghatározott térfogatait fecskendővel, teáskanállal vagy más térfogatmérő eszközzel kimérve. Ha ilyen módon számos folyékony dózist készítünk, akkor ennek a folyékony készítménynek a fel nem használt dózisait alacsony hőmérsékleten (így hűtőben) előnyös tartani a lehetséges bomlás megakadályozása céljából. Azok a szilárd készítmények, amelyeket arra szánunk, hogy folyékony alakúvá átalakítsunk, a hatóanyag mellett tartalmazhatnak még ízanyagokat, színezékeket, stabilizátorokat, pufferokat, mesterséges és természetes edesítőszerkezeteket, diszpergálószerkezeteket, sűrítőszerkezeteket, szolubilizáló anyagokat és hasonlókat. A folyékony alakú ké-

szítmény előállításához használt oldószer lehet víz, izotóniás víz, etanol, glicerin, propilénglikol és hasonló, valamint ezek keverékei. A használt oldószert természetesen a beadás módját tekintetbe véve választjuk meg, így például a nagymennyiségű etanolt tartalmazó folyékony készítmények parenterális beadásra nem alkalmazhatók.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények előnyösen egységdózis formájában vannak elkészítve. Ebben a formában a készítmény tovább osztható, a hatóanyag megfelelő mennyiségeit tartalmazó egységdózisokra. Az egységdózis forma lehet csomagolt készítmény, a csomag a készítmény diszkrét mennyiségeit tartalmazza, ilyenek például a csomagolt tabletták, kapszulák és porok fiolákban vagy ampullákban. Az egységdózis forma lehet kapszula, vagy maga a tabletták és ezek közül bármelyik a megfelelő számban, csomagolt alakban.

Parenterálisan, például intravénásan beadva, a vegyületeket körülbelül 1–30 mg/kg testtömeg napi dózisban adjuk be, mint egyetlen dózist vagy több részre elosztva.

A hatóanyag mennyisége a készítmény egy egységdózisában változhat vagy beállítható 1 és 100 mg között, a hatóanyag hatóerejétől és speciális alkalmazásától függően. A készítmények kívánt esetben más terápiás szereket is tartalmazhatnak.

A dózis változhat a beteg szükségleteitől, a kezelendő állapot súlyosságától és az alkalmazott speciális vegyülettől függően. A megfelelő dózis meghatározása speciális helyzetben a szakember feladata. A kezelést általában alacsonyabb dózisokkal kezdjük, amelyek kisebbek, mint a vegyület optimális dózisa. Ezután a dózist kis adagokkal növeljük, amíg az adott körülmények között az optimális hatást elérjük. A teljes napi dózist kívánt esetben célszerűen eloszthatjuk és részletekben adhatjuk be.

A találmány szerinti eljárás kiviteli módját közelebbről a példákkal szemléltetjük, anélkül, hogy a találmány oltalmi körét ezekre korlátoznánk.

1. Előkészítő példa

0,10 mól 2-klór-nikotinoil-kloridot 90 ml kloroformban feloldunk. Az így kapott oldatot 0,10 mól trietil-amin és 0,10 mól enamín, az 1-(1-pirrolidinil)-1-ciklopentén 90 ml kloroformmal készített 5 °C-os oldatához

adjuk. A C-acilezést hagyjuk 21 órán át végbemenni, közben a reakcióhőmérséklet a második óra után 25 °C-ra emelkedik. A reakció lefolyását vékonyréteg-kromatográfiával követjük. Ezután a reakcióoldatot vízzel, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, szárítjuk és az oldószert elővigyázatosan lepároljuk. Így kapjuk az enamino-ketont, a (2-klór-3-piridinil)-[2-(1-pirrolidinil)-1-ciklopentén-1-il]-metanont. Etil-acetáttól végzett átkristályosítás után a termék olvadáspontja 102,5–104,0 °C. Erre a vegyületre az 1. és 3. példában mint 1. vegyületre hivatkozunk.

Az alábbi 1. táblázat 1., illetve 2. oszlopában felsorolt savkloridokat és enamínokat alkalmazva, a 3. oszlopban található vegyületet állítjuk elő. Némely esetben metilén-dikloridot használunk kloroform helyett és a reakcióidő változik. A 2-klór-nikotinoil- és 2-klór-3-piridinil-karbonil-klorid a Chemo Dynamics Inc., cégtől való, míg bizonyos enamínokat, például az 1-pirrolidin-1-ciklopentént, 1-morfolino-1-ciklohexént és 1-pirrolidin-1-ciklohexént az Aldrich Chemical Co. cég szállította. A többi, itt és a további példákban alkalmazott enamínokat a J. Am. Chem. Soc., 76, 2029 (1954) vagy más eljárások szerint állítjuk elő. Így például a jelzett enamínokat előállíthatjuk a következő cikkek alapján: 2-(1-pirrolidin)-indén, J. Org. Chem. 26, 3761 (1961); 1-metil-2-metil-tio-2-pirrolin, Org. Syn. 62, 158 (1984) és Liebigs Ann. Chem. 725, 70 (1969); 4-karbetoxi-1-(1-pirrolidin)-ciklohexén, 1,2-dikarbetoxi-4-(1-pirrolidin)-4-pirrolin, 1-acetil-3-(1-pirrolidin)-2-pirrolin és 1-acetil-4-(1-pirrolidin)-1,2,5,6-tetrahidropiridin, J. Am. Chem. Soc. 76, 2029 (1954); és 5,6-dihidro-4-(1-pirrolidin)-2H-tiopirán, Zh. Organ. Khim. 1, 1108 (1965). Az alábbi keton kiindulási anyagokat az enamínokhoz előállíthatjuk például a következő cikkek alapján: 4-karbetoxi-ciklohexanon, Synth. Commun. 15, 541 (1985); 1,2-dikarbetoxi-4-pirrolidinon, J. Org. Chem. 38, 3487 (1979); 1-acetil-3-pirrolidinon, J. Med. Chem. 5, 762 (1962).

A kitermelési adatok után zárójelben szereplő számok jelentése a következő:

- (1) a savklorid kiindulási mennyiségére vonatkoztatva;
- (2) a megfelelő 2-arilamino-3-piridin-karbonilkloridra vonatkoztatva;
- (3) a megfelelő enamínra vonatkoztatva;
- (4) a megfelelő ketonra vonatkoztatva.

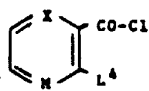
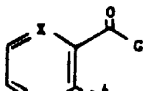
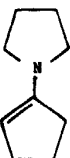
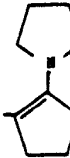
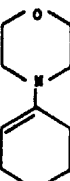
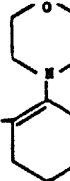
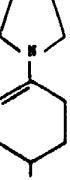
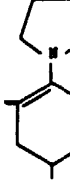
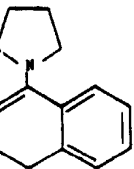
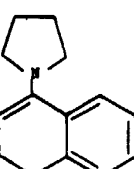
1. táblázat

1. oszlop Savklorid	2. oszlop	3. oszlop Termék	4. oszlop
X M L ⁴	Enamín	G =	Termék op. °C (oldószer a kristályosításhoz)
NN Cl			110–112 (CCl ₄ -petroléter)

¹⁾ X, M és L⁴ ugyanazok mint az 1. oszlopban

²⁾ Az alábbi 2. példában erre mint a 2. vegyületre hivatkozunk

1. táblázat folytatása

1. oszlop Savklorid	2. oszlop	3. oszlop Termék ¹⁾	4. oszlop
			
X M L ⁴	Enamin	G =	Termék op. °C (oldószer a kristályosításhoz)
CH CH Br			olaj
CH N Cl			olaj
CH N Cl			olaj
CH N Cl			168–172 ° (CH ₃ COOC ₂ H ₅)

¹⁾ X, M és L⁴ ugyanazok mint az 1. oszlopban

2. Előkészítő példa

Etil-glicinát-hidroklorid, trietil-amin és (2-klór-3-piridinil)-[2-(1-pirrolidinil)-1-ciklopentén-1-il]-metanon ekvimoláris mennyiségeit terc-butil-alkoholhoz adjuk (170 ml/0,020 mól amin). Az így kapott keveréket 34 órán át visszafolyatással forraljuk, ha szükséges, a reakció lefolyását vékonyréteg-kromatográfiával ellenőrizzük. A reakciókeveréket lehűtjük, az oldószert lepároljuk, a maradék kloroformos oldatát vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves oldatot szárítjuk, az oldószert lepároljuk, így kapjuk az enamino-ketont, a (2-klór-3-piridinil)-[2-(1-etoxi-karbonil-metánaminil)-1-ciklopentén-1-il]-metanont, amelyet izopropanolból átkristályosítunk, így olvadáspontja 114,5–117,5 °C.

1. példa

A primer ament, a 3-nitro-anilint és az enamino-ketont (a fenti 1. vegyületet) vízmentes p-toluolszulfonsavat tartalmazó benzolban feloldjuk. A primer amin és az enamino-keton molaránya körülbelül 1,25 és a sav és az

45 enamino-keton molaránya 1. Elég benzolt használunk ahhoz, hogy olyan kiindulási oldatot kapjunk, amely az enamino-ketonra 1 mól. Az így kapott oldatot 26 órán át visszafolyatással forraljuk, és ha szükséges, a reakció lefolyását vékonyréteg-kromatográfiával ellenőrizzük. A reakciókeveréket lehűtjük, az oldószert lepároljuk, és a maradékot kloroformban feloldjuk. A kloroformos oldatot vízzel, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, hígított vizes sósav-oldattal és vízzel mossuk. A kloroformos oldatot szárítjuk, az oldószert lepároljuk, így kapjuk a naftiridinont, a 9-(3-nitro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciklopenta[b][1,8]-naftiridin-5-ont, amit acetonitrilből átkristályosítunk, így olvadáspontja 276–277 °C. Kitermelés 59% (3).

60 2. példa

0,0733 mól 3-klór-anilint és 0,0539 mól enamino-ketont (az 1. táblázat 2. vegyületét) 0,0523 mól p-toluol-szulfonsav-monohidráttal tartalmazó 50 ml benzolban feloldunk. Az oldatot 18 órán át visszafolyatással 65 forraljuk, a vizet Dean-Stark készüléken eltávolítva.

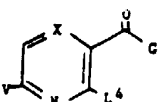
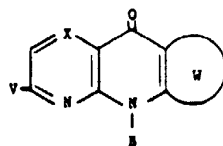
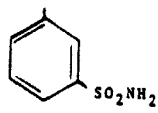
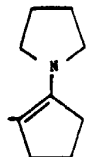
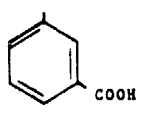
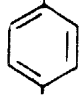
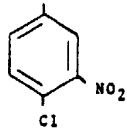
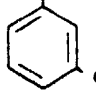
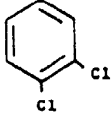
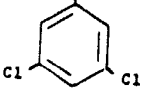
A kapott keveréket lehűtjük, az oldószert lepároljuk, és a maradékot kloroformban feloldjuk. A kloroformos oldatot vízzel, 2 n sósavval, vízzel, nátrium-hidrogén-karbonáttal és ismét vízzel mossuk. Az oldatot szárítjuk, szűrjük és az oldószert lepároljuk. Így kapjuk a 10-(3-klor-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-benzo[b][1,8]naftiridin-5(10H)-ont, amit acetonitrilből kristályosítunk. Olvadáspontja 195–198 °C. Kitermelés 45% (3).

Az alábbi 2. táblázat 1. és 2. oszlopai szerinti primer

aminokat, illetve enamino-ketonokat alkalmazva a 3. oszlop szerinti naftiridinonokat vagy pirazinopiridonokat állítjuk elő, lényegileg az 1. és 2. példákban leírt eljárások szerint.

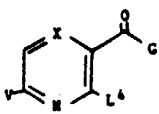
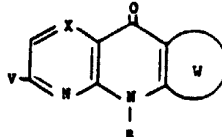
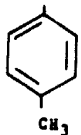
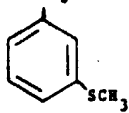
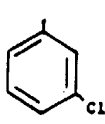
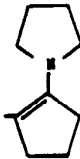
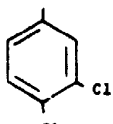
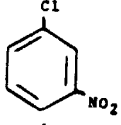
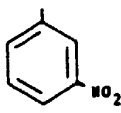
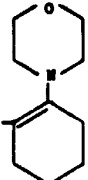
5 Az alábbi 3. táblázat 1., illetve 2. oszlopai szerinti primer aminokat, illetve enamino-ketonokat alkalmazva, lényegileg az előbbiekkal azonos módon állítjuk elő a 3. oszlop szerinti termékeket.

2. táblázat

1. Primer amin	2. Enamino-keton				3. Termék ³⁾	4.	
							
B NH ₂ -B-ben	V	X	L ⁴	G	 =	Termék op. °C (oldószer az átkristályosításhoz)	Kitermelés
	H	CH	Cl			321–324 (CH ₃ CN)	63% (3)
	H	CH	Cl	"	"	306–308 (CH ₃ CN)	17% (3)
	H	CH	Cl	"	"	nátriumsó-monohidrát v _{max} 3380 és 1620 cm ⁻¹ 230–233 (CH ₃ CN)	12% (1)
	H	CH	Cl	"	"	303–306 (CH ₃ CN)	23% (3)
	H	CH	Cl	"	"	287–290 (CH ₃ CN)	38% (3)
	H	CH	Cl	"	"	294–296 (CH ₃ CN)	56% (1)
	H	CH	Cl	"	"	270–273 (CH ₃ CN)	16% (3)
C ₂ H ₅ O(CO)CH ₂	*	*	*	*	"	151–153.5 (CH ₃ CN)	48% (3)

³⁾ B ugyanaz mint az 1. oszlopban és X és V ugyanazok mint a 2. oszlopban

* a 2. előkészítő példa szerinti vegyület felhasználásával előállítva

1. Primer amin	2. Enamino-keton				3. Termék ³⁾	4.	
							
B NH ₂ -B-ben	V	X	L ⁴	G	 =	Termék op. °C (oldószer az átkristályosításhoz)	Kitermelés
	H	CH	Cl	*		212-215 (CH ₃ CN)	38% (1)
	H	CH	Cl	*	"	242-244.5 (CH ₃ CN)	52% (1)
	H	CH	Cl	*	"	210.5-213.5 (CH ₃ CN)	36% (3)
	H	N	Cl			278-280 (CHCl ₃ /CH ₃ COCH ₃)	43% (3)
	H	N	Cl	"	"	>300 (d) (CHCl ₃ /CH ₃ COCH ₃)	44% (3)
	H	N	Cl	"	"	>300 (d) (CH ₃ COCH ₃)	32% (1)
	H	N	Cl	"	"	>300 (d) (CH ₃ COCH ₃)	37% (1)
	H	CH	Cl			255-259 (1,4-dioxán)	26% (1)
	H	CH	Cl	"	"	256.5-260 (CH ₃ CN)	42% (1)

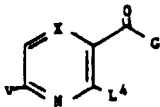
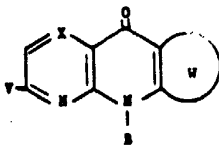
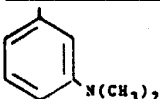
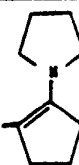
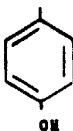
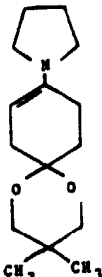
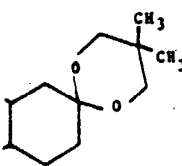
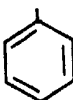
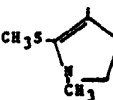
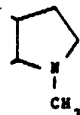
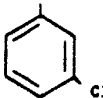
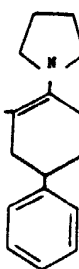
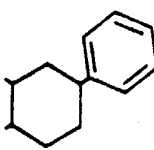
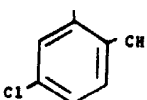
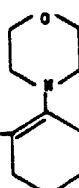
³⁾ B ugyanaz mint az 1. oszlopban és X és V ugyanazok mint a 2. oszlopban

2. táblázat folytatása

1. Primer amin	2. Enamino-keton				3. Termék ³⁾	4.	
B NH ₂ -B-ben	V	X	L ⁴	G	=	Termék op. °C (oldószer az átkristályosításhoz)	Kitermelés
	H	CH	Cl			207-209 (CH ₃ CN)	23% (1)
	H	CH	Cl	"	"	221-223 (CHCl ₃ /CH ₃ COCH ₃)	28% (1)
	H	CH	Cl	"	"	185-187 (CH ₃ CN)	15% (3)
	H	CH	Cl	"	"	201-203 (CH ₃ COCH ₃)	17% (3)
	H	CH	Cl	"	"	192-194 (CH ₃ CN)	25% (3)
	H	CH	Cl	"	"	230-233 (CH ₃ CN)	25% (3)
	H	CH	Cl			265-267 (1,4-dioxán)	7% (3)

³⁾ B ugyanaz mint az 1. oszlopban és X és V ugyanazok mint a 2. oszlopban

2. táblázat folytatása

1. Primer amin	2. Enamino-keton				3. Termék ³⁾	4.	
							
B NH ₂ -B-ben	V	X	L ⁴	G		Termék op. °C (oldószer az átkristályosításhoz)	Kitermelés
	H	CH	Cl			238-239.5 (CH ₃ CN)	7% (3)
	H	CH	Cl	"	"	>350 (DMF)	29% (3)
	H	CH	Cl			235-238.5 (CH ₃ COOC ₂ H ₅ /CH ₃ OH)	
	H	CH	Cl			245.5-248 (CH ₃ CN)	16% (3)
	H	CH	Cl			225-230 (az eluens a kovasavgél- oszlopon: 1% CH ₃ OH kloroformban)	10% (3)
	H	CH	Cl			201-203 (CH ₃ CN)	31% (2)

2. táblázat folytatása

1. Enamin	2. Enamino-keton	3. Termék ³⁾	4.
B NH ₂ -B-ben	V X L ⁴	G	Termék op. °C (oldószer az átkristályosításhoz)
	CH ₃ CH Cl		= 218-220.5 (CH ₃ CN)
			Kitermelés
			23% (2)

³⁾ B ugyanaz mint az 1. oszlopban és X és V ugyanazok mint a 2. oszlopban

3. táblázat

1. Enamin	2. Enamino-keton	3. Termék ⁴⁾
B NH ₂ -B-ben	V X L ⁴	G
	H CH Cl	
	H N Cl	"
	H CH Cl	"
	H CH Cl	"
	H CH Cl	"

⁴⁾ B ugyanaz mint az 1. oszlopban és X és V ugyanazok mint a 2. oszlopban

3. példa

Anilint összekevertünk az 1. vegytűllettel, az enamino-ketonnal 1,25 : 1 mólarányban, és a keveréket 51 órán át 110 °C-on és 24 órán át 125 °C-on melegítjük. A kapott keveréket lehűtjük, kloroformban feloldjuk és a kloroformos oldatot az 1. példában leírt módon kezeljük. A terméket acetonitrilből átkristályosítjuk, így 235–237 °C olvadásponttal kapjuk a 9-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciklopenta[b][1,8]-naftiridin-5-ont. Kitermelés 80% (1).

Az alábbi 4. táblázat 1. és 2. oszlopai szerinti primer aminokat, illetve enamino-ketonokat alkalmazva, lényegileg az eddigiekkel azonos módon állítjuk elő a 3. oszlop szerinti termékeket, szükség esetén a reakcióidőket 4,5–100 óra között és a hőmérsékletet 110–130 °C között változtatva. Ha a fenti 3. példában alkalmazott amin hidrazin, akkor a hidrazin és az enamino-keton mólaránya 8,5 : 1.

4. táblázat

1. Primer-amin NH ₂ -(CH ₂) _k -B	2. Enamino-keton	3. Termék ⁵⁾	4.				
k	B	X	L ⁴ G				
				Termék op. °C (oldószer a kristályosításhoz)	Kitermelés		
0	NH ₂	CH	Cl		206–210 (d) (CH ₃ CN)	40% (3)	
0		CH	Cl	"	"	261–264 (CH ₃ CN)	49% (1)
1		CH	Cl	"	"	177–178.5 (CH ₃ CN)	51% (3)
0		CH	Cl	"	"	259.5–261 (CH ₃ CN)	69% (1)
0		CH	Cl	"	"	242–243 (CH ₃ COOC ₂ H ₅)	67% (1)

⁵⁾ B és k ugyanazok mint az 1. oszlopban és X ugyanaz mint a 2. oszlopban

4. példa

Az 1. előkészítő példa szerinti 14,1 g (2-bróm-fenil)-[2-(1-pirolidinil)-1-ciklopentén-1-il]-metanont feloldunk 100 ml benzolban, amely 4,5 ml anilint és 8,8 g p-toluol-szulfonsav-monohidrátot tartalmaz, és az oldatot 19 órán át visszafolyatással forraljuk, miközben a vizet Dean-Stark készülékkel folyamatosan eltávolítjuk. Az oldatot lehűtjük, vízzel, 1M nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és ismét vízzel mossuk, szárítjuk, megszűrjük és az oldószert lepároljuk. A terméket acetonitrilből kristályosítjuk, így kapjuk a (2-bróm-fenil)-[2-(fenil-amino)-1-ciklopentén-1-il]-metanont, olvadáspontja 106,5–108,5 °C. Kitermelés 73%.

5,8 mmól (2-bróm-fenil)-[2-(fenil-amino)-1-ciklopentén-1-il]-metanon, 0,71 g kálium-terc-butoxid és 25 ml terc-butanol keverékét nitrogénatmoszférában 1 óráig visszafolyatással forraljuk. A reakció lefolyását vékonyréteg-kromatográfiával ellenőrizzük, és a keveréket lehűtjük, ha a reakció tökéletesen végbemegy. A terc-butanolt lepároljuk, a maradékhoz 25 ml vizet adunk, és a terméket, az 1,2,3,4-tetrahidro-4-fenil-9H-ciklopenta[b]kinolin-9-ont kiszűrjük. Acetonitril-kloroform keverékből kristályosítva a termék olvadáspontja 265–267 °C. Kitermelés 90%.

65

3. Előkészítő példa

2-(3-klór-fenil-amino)-piridinil-3-karbonil-kloridot készítünk a következőképpen. Feleslegben (0,6 ml/mmól sav) szulfinil-kloridot adunk 0,38 mól 2-(3-klór-fenil-amino)-piridinil-3-karbonsavhoz, és az így kapott keveréket állni hagyjuk vagy 25 °C-on 2 órán át keverjük. A reakció katalizálásához N,N-dimetil-formamidra lehet szükség (0,008 ml/mmól sav). Ha a savklorid képződése befejeződött, akkor a feleslegben lévő szulfinil-kloridot lepároljuk. A reagens utolsó nyomait is eltávolítjuk úgy, hogy benzolt adunk hozzá és bepároljuk. Annak biztosítására, hogy a szilárd termék viszonylag sűrű és így könnyen kezelhető legyen, a bepárlást magasabb hőmérsékleten végezzük, de a hőmérséklet az 50 °C-ot célszerűen ne haladja meg. A szilárd anyagot benzollal és petroléterrel mossuk, így kapjuk a 2-(3-klór-fenil-amino)-piridinil-3-karbonil-kloridot, olvadáspontja 110–114 °C.

Az alábbi 5. táblázatban felsorolt 2-aril-amino-piridinil-3-karbonsavakat használva, lényegileg a fenti eljárás alkalmazható a megfelelő karbonil-kloridok előállítására. Az eljáráshoz szükséges 2-aril-amino-piridinil-3-karbonsavak a 3 689 653 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint állíthatók elő.

5. táblázat

2-Aril-amino-piridinil-3-karbonsav	
V	Ar
H	
H	
H	
H	
H	
CH ₃	

5. példa

Az enamint, 40 mmól 1-acetil-4-(1-pirrolidino)-1,2,5,6-tetrahidropiridin és 43 mmól trietil-amin ekvimoláris mennyiségeit diklór-metánban (27 mmól/l mól enamint) feloldjuk, és ezt az oldatot ekvimoláris mennyiségű 2-(3-klór-fenil-amino)-piridinil-3-karbonil-klorid 175 ml diklór-metánnal készített, lehűtött oldatához adjuk. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 1 órán át 0 °C-on és 20 órán át 25 °C-on keverjük.

A szerves oldatot vízzel, híg vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és ismét vízzel mossuk. A szerves oldatot megfelelő exikkátor felett szárítjuk, szűrjük és a diklór-metánt és az esetleg feleslegben lévő trietil-amint lepároljuk. A maradékot acetonitrilből kristályosítjuk, kristályosítás után a 7-acetil-10-(3-klór-fenil)-6,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-b][1,6]naftiridin-5(7H)-on olvadáspontja 238–242 °C. Úgy is eljárhatunk, hogy a maradékot éterrel eldörzsöljük, a szilárd anyagot kiszűrjük és kristályosítjuk. Kitermelés 50% (2).

Az alábbi 6. táblázat 1. és 2. oszlopai szerinti 2-aril-amino-piridinil-3-karbonsav-kloridokat és enaminkokat alkalmazva, lényegileg a fentivel azonos eljárással a 3. oszlop szerinti vegyületeket állítjuk elő. Ha az enamint egy metil-tiocsoportot tartalmaz az enamint nitrogénatomjához kapcsolódó szénatomon, akkor a felszabadult metán-tól eltávolítása céljából a kapott oldaton nitrogéngázt vezetünk át.

Az alábbi 7. táblázat 1. és 2. oszlopai szerinti 2-aril-amino-piridinil-3-karbonsav-kloridokat és enaminkokat alkalmazva, a 3. oszlop szerinti vegyületeket állítjuk elő.

6. példa

Az 5. példa szerinti eljárás bizonyos vegyületekkel tökéletlen ciklizációt adhat, vagyis egy (Ib) általános képletű köztterméket vagy ennek a köztterméknek és az előállítani kívánt ciklizált terméknek a keverékét eredményezheti. Ilyen esetekben a közttermék intramolekuláris ciklizációja az előállítani kívánt termék az alábbi eljárás szerint végezhető el.

A 4. példa szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy mint 2-aril-amino-piridinil-3-karbonil-kloridot, illetve enamint egy 2-(3-klór-fenil-amino)-piridinil-3-karbonsav-kloridot, illetve 2-(1-pirrolidino)-idént alkalmazunk. A reakció közttermékét, vagyis a [2-(3-klór-fenil-amino)-piridinil]-[2-(1-pirrolidino)-1-indenil]-metanont (vagy ennek keverékét a megfelelő ciklizált termékkel) p-toluol-szulfonsavval kezeljük, lényegileg az 1. példában leírt módon (de a primer amin és az enamino-kezon helyett a köztterméket vagy a keveréket használva), s így kapjuk a 11-(3-klór-fenil)-10,11-dihidro-5H-indeno[2,1-b][1,8]naftiridin-5-ont, amelyet etanolból kristályosítunk, így olvadáspontja bomlás közben 304–307 °C. Kitermelés 83% (3).

7. példa

0,01 mól etil-klór-formiátot 40 ml metilén-dikloridban feloldunk. Az így kapott oldatot 30 perc alatt hozzáadjuk 0,01 mól 2-anilino-nikotinsav és 0,01 mól trietil-amin 400 ml metilén-dikloriddal készített 3 °C-os oldatához. Az így kapott oldatot 2 órán át 3 °C-on tartjuk, s így 2-anilino-3-(etoxi-karbonil-oxi-karbonil)-piridinil tartalmú oldatot kapunk. Ehhez az oldathoz adjuk 0,01 mól 3,3-dimetil-9-(1-pirrolidinil)-1,5-dioxaspiro[5,5]undec-8-én enamint 60 ml metilén-dikloriddal készített oldatát 15 perc alatt. Az adagolás befejezése után a reakciókeveréket még 2 órán át 3 °C-on és 24 órán át 25 °C-on tartjuk. A metilén-dikloridos oldatot vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, 4 rész hígított vizes sósav-oldattal és végül vízzel mossuk. A metilén-dikloridos oldatot szárítjuk és az oldószerrel lepároljuk, így kapjuk a naftiridinont, a 6,8,9,10-tetrahidro-5',5'-dimetil-10-fenil-spiro[benzo-[b][1,8]naftiridin-7-(5H),2-[1,3]dioxán]-5-ont, amit szükség esetén kromatografálunk és végül etil-acetát és metanol keverékéből kristályosítjuk, olvadáspontja 235,5–238,5 °C. Kitermelés 48%.

6. táblázat

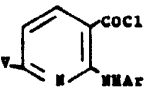
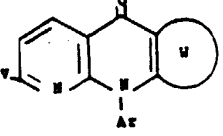
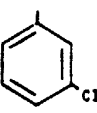
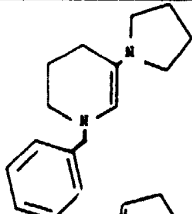
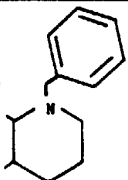
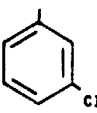
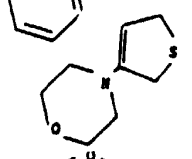
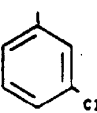
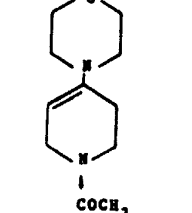
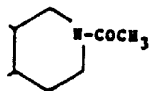
1. 2-Aril-amino-piri- dil-3-karbonil- -klorid	2.	3. Termék ⁶⁾	4.
Ar	V	Enamin	Termék op. °C (oldószer az átkristályosításhoz) Kitermelés
	H		 165–167 (CH ₃ CN) 46% (2)
	H		 170–173 (CH ₃ CN-CHCl ₃) 50% (2)
	H	"	" 207–209 (CH ₃ CN-CHCl ₃) 46% (2)
	H		 289–292 (CH ₃ CN) 45% (2)
	H		 173–175 (CH ₃ CN) 7% (2)
	H		 201.5–202.5 (C ₂ H ₅ OH) 18% (2)
	H	"	" 211.0–212.0 (CH ₃ COOH-H ₂ O) 68% (2)
	H		 232–234.5 (CH ₃ CN-CHCl ₃) 29% (2)
	H		 289–293 (CHCl ₃ -C ₂ H ₅ -OOCCH ₃) 19% (2)

⁶⁾ Ar és V ugyanazok mint az 1. oszlopban

6. táblázat folytatása

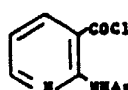
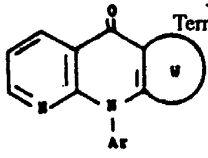
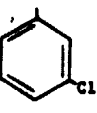
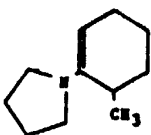
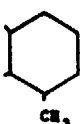
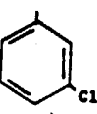
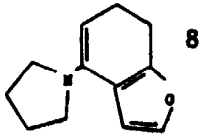
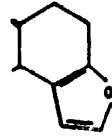
1. A. And. száma (q. p. 1-2) C. 1-2. táblázat	2.	3. Termék ⁶⁾	4.
	V	Enamin	Termék op. °C (oldószer az átkristályosításhoz) Kitermelés
	H		 278-279 (b) (C ₂ H ₅ OH) 51% (2)
	H	"	" 228-229,5 (b) (CH ₃ CN) 23% (2)
	H		 195-198 (CH ₃ CN) 0,2% (2)
	H		 262-263 (CH ₃ COCH ₃) 59% (2)
	H	"	" 276-277 (CH ₃ CN) 23% (2)
	H	"	" 228-229 (CH ₃ CN) 19% (2)
	H		 219-223 (CH ₃ CN) 31% (2)
	H		 201-203 (CH ₃ CN) 3% (2)
	H		 304-307 (d) (CHCl ₃ -C ₂ H ₅ OH) 83% (2)
	H		 203-206 13% (2) (CHCl ₃ -CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅)

6. táblázat folytatása

1. 2-Aril-amino-pi- ridil-5-karbonil- -klorid	2.	3. Termék ⁶⁾	4.
			
Ar	V	Enamin	Termék op. °C (oldószer az átkristályosításhoz) Kitermelés
	H		 198–200 (CH ₃ CN) 2% (2)
	H		 257–260 (CHCl ₃ -hexán) 4% (2)
	CH ₃		 212–216 (CH ₃ CN) 18%(2)

⁶⁾ Ar és V ugyanazok mint az 1. oszlopban

7. táblázat

1. 2-Aril-amino-pi- ridil-3-karbonil- klorid	2.	3. Termék ⁷⁾
		
Ar	Enamin	
		 op.: 212,5–215,5% Kitermelés 4% (2)
		

7. táblázat folytatása

1. 2-Aril-amino-pi- ridin-3-karboxil- sterid	2.	3. Termék ⁷⁾
Ar	Enamin	

Ar: ugyanaz mint az 1. oszlopban

Előállítható a megfelelő ketonból a J. Het. Chem. 21, 1569 (1984) szerint állítható elő.

Előállítható a megfelelő ketonból a Heterocycles, 22, 2313 (1984) szerint

Előállítható a megfelelő ketonból a Chem. Abstr. 87, 68119 (1977) szerint

Előállítható az Aldrich Chemical Co. cégnél kapható megfelelő ketonból

1-Acetil-4-(1-pirrolidinil)-1,2,3,6-tetrahidropiridint alkalmazhatunk mint enamint a 7-acetil-6,8,9,10-tetrahidro-10-fenil-pirido[2,3-b][1,6]naftiridin-5(7H)-on előállításához, amelynek olvadáspontja acetonitrilből végzett kristályosítás után 209,5–212,5 °C. Kitermelés 74%.

Az újra kiadott 26 655 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti a kereskedelembe kapható (Aldrich Chemical Co.) 2-anilino-nikotinsavat. Az 1,4-ciklohexándion-mono-2,2-dimetil-trimetilén-ketál pirrolidin-enaminja ismert [Synth. Commn. 7, 417 (1977)] és a 4-acetil-1-piperidon pirrolidin-enaminját a J. Am. Chem. Soc. 76, 2029 (1954) szerint állítjuk elő.

8. példa

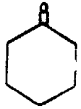
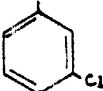
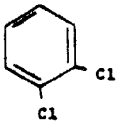
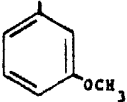
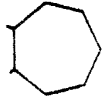
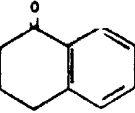
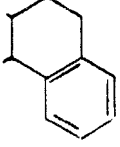
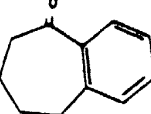
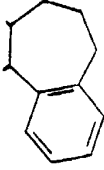
73 ml 1 mólos hexános lítium-bisztrimetilszilil-amidot 75 ml száraz tetrahydrofuránnal hígítunk, és 0,070 mól ciklopentanon tetrahydrofurános oldatát hozzáadjuk. Az elegyet rövid ideig 25 °C-on keverjük, majd hozzáadjuk 48 ml, 0,073 mól metil-2-fenil-amino-nikotínatot

tartalmazó tetrahydrofurános oldatot. Az oldatot 22 órán át visszafolyatással forraljuk, a kondenzáció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával ellenőrizve.

Amikor a kondenzáció végbement, a reakciókeveréket lehűtjük, az oldószert lepároljuk, és a maradékot kloroformban feloldjuk. A kloroformos oldatot vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk, az oldószert lepároljuk, így kapjuk a nyers naftiridinont. A nyersterméket kovasavgélen kromatografálva tisztítjuk kloroformmal, és acetonitrilből átkristályosítjuk, így kapjuk a 6,7,8,9-tetrahidro-9-fenil-5H-ciklopenta[b]-[1,8]naftiridin-5-ont. Kitermelés 3% (2).

A 8. táblázat 1. és 2. oszlopai szerinti ketonokat és aril-amino-nikotínátokat alkalmazva, lényegileg a fenti eljárással kapjuk a 3. oszlop szerinti vegyületeket. Ezeknél a reakciónál oldószerként tetrahydrofuránt vagy toluolt használunk és bázisként lítium-bisztrimetilszilil-amidot, nátrium-hidridet vagy frissen készített nátrium-amidot alkalmazunk.

8. táblázat

1.	2. Aril-amino-nikotinát				3. Termék ¹²⁾	4.
						Termék op. °C (oldószer a kristályosításhoz) Kitermelés
Keton	R ^x	M	X	Ar		
	C ₂ H ₅	N	CH			195–198 12% (2) (CH ₃ CN)
"	"	"	"		"	268–272 (C ₂ H ₅ OH) 7%
"	CH ₃	"	"		"	256.6–260 (CH ₃ CN) 18% (2)
"	C ₂ H ₅	"	"		"	200–206 (CH ₃ CN) 11%
	CH ₃	"	"			220–224 (CH ₃ OH) 36%
	"	"	"			248–251 (C ₂ H ₅ OH) 25%
	"	"	"			301–304.5 (C ₂ H ₅ OH) 18%
"	*				"	273–277 (DMF) 14%

¹²⁾ Ar, M és X ugyanazok mint a 2. oszlopban

* N-fenil-izatinsavanhidridet használva állítjuk elő, vagyis a 3. oszlop szerinti képletben Ar fenilcsoport és M és X =CH- csoportok

9. példa

A 8. példa szerinti eljárás bizonyos vegyületekkel az előállítani kívánt nafüridinonok nem tökéletes ciklizációját eredményezi, vagyis az 1,3-diketonokat (vagy ezek keverékét az előállítani kívánt ciklizált termékkel) 65

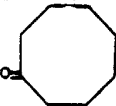
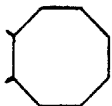
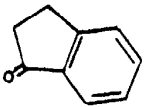
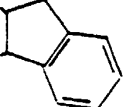
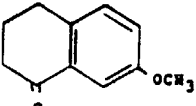
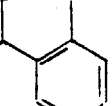
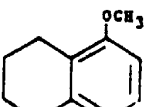
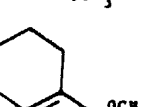
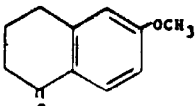
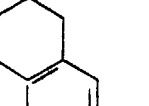
(lásd az (Ia) képletű vegyületeket). Ilyen esetekben az intramolekuláris ciklizációt a nafüridinonná úgy végeztethetjük, hogy a 8. példa szerinti eljárásból származó 1,3-diketont (vagy keverékét) az alábbi eljárásnak vesszük alá.

Így például mint ketonnal 3,4-dihidro-6-metoxi-1-naftalinonnal és mint aril-amino-nikotináttal, metil-2-fenil-amino-nikotináttal az 1,3-diketon, a 3,4-dihidro-6-metoxi-2-[[2-(fenil-amino)-3-piridinil]-karbonil]-1(2,4)-naftalinon képződik a 8. példa szerinti eljárásban. Ciklizálás céljából 9 g diketont katalitikus mennyiségű p-toluolszulfonsavat tartalmazó 400 ml toluolban visszafolyatással forralunk. A képződött vizet Dean-Stark készülékben fogjuk fel. 2,5 óra múlva a melegítést megszüntetjük, és a keveréket éjszakán át állni hagyjuk.

A toluolt vákuumban, gőzfürdőről ledestilláljuk, és a maradékot acetonitrilből kristályosítjuk. Így kapjuk a terméket, az 5,6-dihidro-3-metoxi-12-fenil-nafto[1,2-b][1,8]nafüridin-7(12H)-ont, az olvadáspont az acetonitriles kristályosítás után 234–237,5 °C. Kitermelés 50%.

Lényegileg ugyanezt az eljárást alkalmazva és a 9. táblázat 1. és 2. oszlopai szerinti ketonokat és aril-amino-nikotinátokat használva, a 3. oszlop szerinti terméket kapjuk.

9. táblázat

1.	2.	3.	4.
	Aril-amino-nikotinát	Termék	
Keton	R ^x Ar	Termék op. °C (oldószer a kristályosításhoz)	Kitermelés
	CH ₃ 		197.5–201 (CH ₃ CN) 53%
	" "		288–291 (CH ₃ CN) 16% (4)
	" "		207.5–211.5 (CH ₃ CN) 21% (4)
	" "		261–266 (DMF) 14% (4)
	" "		234–238 (CH ₃ CN) 50%

10. példa

A 3,4-dihidro-6-metoxi-2-[[2-(fenil-amino)-3-piridinil]-karbonil]-1(2H)-naftalinon vegyületet úgy ciklizáljuk és dezalkilezzük, hogy 10 g diketont 160 ml 48%-os hidrogén-bromidban gőzfürdön 48 órán át keverünk. Ezután a gőzfürdőt eltávolítjuk, és az elegyet szobahőmérsékleten még 48 órán át keverjük. A reakciókeveréket jeges vízbe öntjük és keverés közben 50%-os nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A képződött sárga csapadékot kiszűrjük és éterrel mossuk. A szilárd terméket 200 ml vízbe keverjük és az oldatot jégecettel megsavanyítjuk. A csapadékot kiszűrjük, hígított ecetsavval és vízzel mossuk. A terméket az 5,6-dihidro-3-hidroxi-12-fenil-nafto[1,2-b][1,8]naftiridin-7(12H)-ont dimetil-formamidból átkristályosítjuk, olvadáspontja 340 °C felett van. Kitermelés 63%.

Lényegileg a fenti eljárással, 3,4-dihidro-7-metoxi-2-[[2-(fenil-amino)-3-piridinil]-karbonil]-1(2H)-naftalinont használva, állítjuk elő az 5,6-dihidro-4-hidroxi-12-fenil-nafto[1,2-b][1,8]naftiridin-7(12H)-ont, amelynek olvadáspontja etanolból végzett kristályosítás után 295–299 °C. Kitermelés 57%.

11. példa

10-(3-Klór-fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[2,3-b][1,8]naftiridin-5(10H)-ont nátrium-volframátal és hidrogén-peroxiddal oxidálunk a Chem. Commun. 874–875 (1984) eljárása szerint, így egy nitron és egy piridin-N-

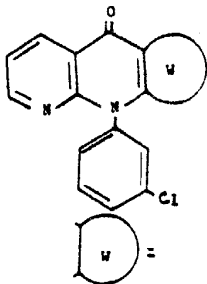
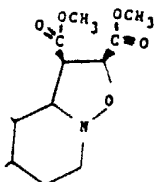
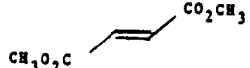
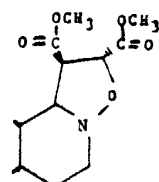
-oxid keveréke képződik, amit kovasavgélen oszlopkromatográfiával szétválasztunk, az oszlopról mindegyik vegyületet 2% metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluálva. A két vegyület: a 10-(3-klór-fenil)-8,9-dihidropirido[2,3-b][1,6]naftiridin-5(10H)-on-7-oxid-hemihidrát, amelynek olvadáspontja acetonnitrilből végzett átkristályosítás után 208–209 °C és a 10-(3-klór-fenil)-pirido[2,3-b][1,6]-naftiridin-5(10H)-on-7-oxid, amelyet kloroform és etil-acetát keverékéből kristályosítunk, így olvadáspontja 262–265 °C. Kitermelés 40, illetve 48%.

12. példa

7,3 mmól 10-(3-klór-fenil)-8,9-dihidropirido[2,3-b][1,6]-naftiridin-5(10H)-on-7-oxidot és 7,4 mmól N-fenil-maleimidet 100 ml etil-acetát és 50 ml benzol keverékében 15 órán át visszafolyatással forralunk. Az oldatot szűrjük, az oldószereket lepároljuk, és a maradékot kovasavgélről kloroformmal eluáljuk. A terméket, a 8-(3-klór-fenil)-6,7,13b,13c-tetrahidro-2-fenil-pirrolo[3",4":4',5']izoxazolo[2',3':1,2]pirido[4,3-b][1,8]naftiridin-1,3-13(2H,3aH,8H)-triont diizopropil-éter és acetonnitril keverékéből kristályosítjuk, olvadáspontja 255–258 °C. Kitermelés 21%.

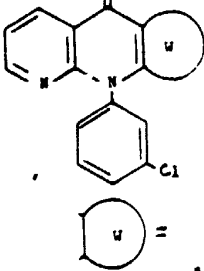
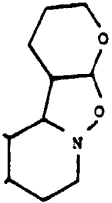
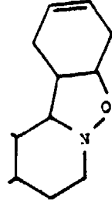
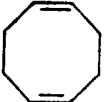
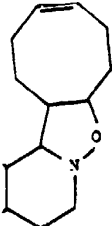
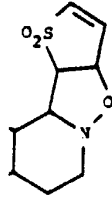
Ugyanezt a nitront és az N-fenil-maleimid helyett a 10. táblázat 1. oszlopában felsorolt vegyületeket alkalmazva, lényegileg azonos eljárással állítjuk elő a 10. táblázat 2. oszlopaiban felsorolt vegyületeket.

10. táblázat

1.	2. Termék	3.
J = L		Termék op. °C (oldószer a kristályosításhoz) Kitermelés
		197–202 24% (CH ₃ CN-petroléter)
		169–172 36% (CH ₃ CN-petroléter)

Lényegében a fentiekben leírtakkal azonos eljárással, ugyanazt a nitront és a fenilmaleimid helyett a 11. táblázat 1. oszlopában felsorolt vegyületeket alkalmazva, a 2. oszlop szerinti vegyületeket állítjuk elő, azzal a kivétellel, hogy az utolsó vegyületet a J. Org. Chem. 46, 3502 (1981) szerint állítjuk elő.

11. táblázat

1.	2. Termék
	
J = L	
	
	
	
	

13. példa

Paar edénybe 5,6-dihidro-3-hidroxi-12-fenil-nafto[1,2-b][1,8]naftiridin-7(12H)-ont, azonos súlyú, 5%-os Pd/szén katalizátort és etanolt készítünk. Az edényben kb. 3,4 bar hidrogénnyomást létesítünk, és az edény tartalmát Paar készülékben 25 °C-on rázzuk. A hidrogénezés előrehaladását a nyomásváltozással vagy vékonyréteg-kromatográfiával ellenőrizzük. Amikor a hidrogénfelvétel megszűnik, a katalizátort kiszűrjük és az etanolt lepároljuk. A maradékot kristályosítjuk, így kapjuk az 5,6,8,9,10,11-hexahidro-3-hidroxi-12-fenil-nafto[1,2-b][1,8]naftiridin-7(12H)-ont, olvadáspontja etanoltól végzett kristályosítás után 330 °C felett van. Kitermelés 45%.

A 12. táblázat 1. oszlopában felsorolt vegyületekből kiindulva, lényegileg a fentivel azonos eljárással kapjuk a táblázat 2. oszlopában lévő vegyületeket.

14. példa

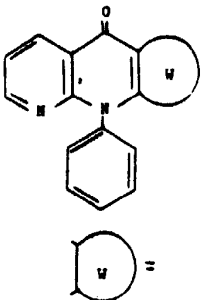
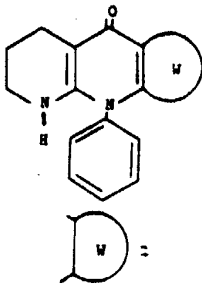
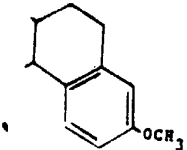
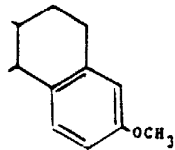
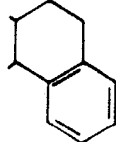
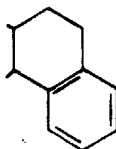
6,7,8,9-tetrahidro-9-(3-metil-tio-fenil)-5H-ciklopenta[b][1,8]naftiridin-5-ont metilén-dikloridban oldva 3-klór-perbenzoesavval oxidálunk. Egy ekvivalens persav oxidálószer alkalmazunk 0–5 °C-on, 5 órán át, így kapjuk a megfelelő szulfoxidot, a 6,7,8,9-tetrahidro-9-(3-metil-szulfenil-fenil)-5H-ciklopenta[b][1,8]naftiridin-5-ont. A reakciókeveréket vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, a metilén-dikloridos oldatot szárítjuk, az oldószeret bepároljuk, és a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk. A szulfoxidot növekvő mennyiségekben metanolt tartalmazó kloroformmal eluáljuk és a terméket acetonitrilből kristályosítjuk. Olvadáspontja 257–259 °C. Kitermelés 44%.

Lényegileg azonos reakcióval, de két ekvivalens persav oxidálószer alkalmazva 25 °C-on 50 óra alatt kapjuk a megfelelő szulfont, a 6,7,8,9-tetrahidro-9-(3-metil-szulfonil-fenil)-5H-ciklopenta[b][1,8]naftiridin-5-ont, amelynek olvadáspontja acetonitrilből végzett kristályosítás után 271–273 °C. Kitermelés 56%. Hasonlóképpen állítjuk elő 10-(3-klór-fenil)-6,8,9,10-tetrahidro-5H-tiopirano[4,3-b][1,8]naftiridin-5-onból vagy 4-(3-klór-fenil)-2,3,4,9-tetrahidrotieno[3,2-b][1,8]naftiridin-9-onból 1 ekvivalens persav oxidálószerrel a szulfoxidokat, a 10-(3-klór-fenil)-6,8,9,10-tetrahidro-5H-tiopirano[4,3-b][1,8]naftiridin-5-on-7-oxidot, amelynek olvadáspontja acetonitril és etil-acetát keverékéből végzett kristályosítás után 211–212 °C, – kitermelés 80% –, illetve a 4-(3-klór-fenil)-2,3,4,9-tetrahidrotieno[3,2-b][1,8]naftiridin-9-on-1-oxidot, amelynek olvadáspontja acetonitrilből végzett kristályosítás után 266–267 °C. Kitermelés 67%. Két ekvivalens persav oxidálószer használva, a megfelelő dioxidokat állítjuk elő, vagyis a 10-(3-klór-fenil)-6,8,9,10-tetrahidro-5H-tiopirano[4,3-b][1,8]naftiridin-5-on-7,7-dioxidot, amelynek olvadáspontja acetonitril és petroléter keverékéből végzett kristályosítás után 249–250 °C, – kitermelés 80% –, illetve a 4-(3-klór-fenil)-2,3,4,9-tetrahidrotieno[3,2-b][1,8]naftiridin-9-on-1,1-dioxidot, amelynek olvadáspontja kloroform és acetonitril keverékéből végzett kristályosítás után 277–278 °C. Kitermelés 79%.

15. példa

32 mmól 6,8,9,10-tetrahidro-5',5'-dimetil-10-fenil-spiro[benzo[b][1,8]naftiridin-7-5(H),2'-[1,3]-dioxán]-5-ont 6 ml vízzel és 3,2 g p-toluolszulfonsav-monohidráttal 319 ml 2-butanonban feloldunk 3 nap alatt.

12. táblázat

1.	2. Termék	3.	Termék op. °C (oldószer az átkris- tályosításhoz)	Kitermelés
				
			265-270 (C ₂ H ₅ OH)	51%
			248,5-253 (C ₂ H ₅ OH)	38%
			265-267 (CH ₃ COOC ₂ H ₅ -CH ₃ OH)	62%

A hidrolízis előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával ellenőrizzük. Ha a hidrolízis befejeződött, az oldatot lehűtjük és a 2-butanont lepároljuk. A maradék metilén-dikloridos oldatát vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk. A szerves oldatot szárítjuk, a metilén-dikloridot bepároljuk, és a maradékot etanol-kloroform keverékből kristályosítjuk, így kapjuk a 6,8,9,10-tetrahidro-10-fenil-benzo[b][1,8]naftiridin-5,7-diont, amelynek olvadáspontja bomlás közben 244-247 °C. Kitermelés 39%.

16. példa

10 mmól 5,6,8,9,10,11-hexahidro-3-metoxi-12-fenil-nafto[1,2-b][1,8]naftiridin-7(12H)-ont 10 ml metilén-dikloridban oldva ekvimoláris mennyiségű acetyl-kloriddal és trietil-amminal kezelünk 0-25 °C-on 3 napon át. Az így kapott oldatot vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, és a szerves oldatot szárítjuk. A metilén-dikloridot lepároljuk és a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk. Az N-acilezett terméket 2% metanolt tartalmazó kloroformmal eluáljuk és izopropil-acetát és diizopropil-éter keverékéből kristályosítjuk. Így kapjuk a 11-acetil-5,6,8,9,10,11-hexahidro-3-metoxi-12-fenil-nafto[1,2-b][1,8]naftiridin-7(12H)-ont, amelynek olvadáspontja 178,5-182 °C. Kitermelés 16%.

17. példa

10,9 7-acetil-6,8,9,10-tetrahidro-10-fenilpirido[2,3-b][1,6]naftiridin-5(7H)-ont 240 ml forró, hígított (10%-os) vizes sósavval 129 ml 95% etanolban 8 órán át visszafolyatással forralunk. A kapott oldatot lehűtjük és a sósavas sót kiszűrjük, kívánt esetben a megfelelő szabad bázist előállíthatjuk úgy, hogy a hidroklorid sót 50%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal kezeljük. A terméket, a 6,8,9,10-tetrahidro-10-fenil-pirido[2,3-b]-[1,6]naftiridin-5(7H)-on monohidrát-hidrokloridot metanol és etil-acetát keverékéből kristályosítjuk, olvadáspontja 277-279 °C. Kitermelés 21%. Ugyanebben az eljárásban acetamidként 30 g 7-acetil-10-(3-klór-fenil)-6,8,9,10-tetrahidropirido[2,3-b][1,5]naftiridin-5(7H)-ont alkalmazva (445 ml n HCl-t és 225 ml 95%-os etanolt használva 15 órán át), a 6,8,9,10-tetrahidro-10-(3-klór-fenil)-pirido[2,3-b][1,8]naftiridin-5(7H)-on terméket állítjuk elő, amelynek olvadáspontja metilén-diklorid és dimetil-keverékéből végzett kristályosítás után 212-215 °C. Kitermelés 94%.

18. példa

Rozsdamentes acél bombába 2 g 9-(3-dimetil-amino-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciklopenta[b][1,8]naftiridin-5-ont és 80 ml metil-jodidot készítünk. A bombát lezárjuk és 20 órán át 140 °C-os olajfürdőben tartjuk. A bombát és tartalmát lehűtjük, utóbbit megszűrjük és a

kiszűrt szilárd anyagot éterral mossuk, így kapjuk a terméket, a 9-(3-trimetil-ammónium-fenil)-6,7,8,9-tetrahydro-ciklopenta[b][1,8]naftiridin-5(5H)-on-jodid sóit. Vízből kristályosítva olvadáspontja 235–239 °C. Kitermelés 71%.

Hasonló módon kvaterner vegyületté alakíthatjuk a 10-(3-klór-fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[2,3-b][1,6]-naftiridin-5(10H)-ont, metil-jodidot, illetve etil-jodidot használva, s így kapjuk a termékeket, a 10-(3-klór-fenil)-6,7,8,9-tetrahydro-7,7-dimetil-pirido[2,3-b][1,6]-naftiridin-5(10H)-on-jodidot, amelynek olvadáspontja metanolból kristályosítva 305–308 °C; kitermelés 92%, illetve a 10-(3-klór-fenil)-6,7,8,9-tetrahydro-7,7-dietyl-pirido[4,3-b][1,8]naftiridin-5(10H)-on-jodid-1/4 hidrátot, amelynek olvadáspontja metanol-kloroform keverékéből kristályosítva 250–258 °C. Kitermelés 94%.

19. példa

5 mmól 10-(3-klór-fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[2,3-b][1,6]naftiridin-5(10H)-ont 40 ml acetóban 25 °C-on 3 órán át 5,8 mmól benzil-bromiddal reagáltatunk. Az aceton oldószert lepároljuk, és a terméket kavasavgéllől kloroformmal eluáljuk, így kapjuk a 10-(3-klór-fenil)-6,7,8,9-tetrahydro-7-N-benzil-pirido[2,3-b][1,6]naftiridin-5(10H)-ont, amelynek olvadáspontja acetonitrilből kristályosítva 157–161 °C. Kitermelés 37%.

20. példa

1,6 mmól 10-(3-klór-fenil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[2,3-b][1,6]naftiridin-5(10H)-ont 15 ml xilollal készített oldatában visszafolyatás közben oxidálunk, oxidálószerként levegőt és 15 mg 5%-os Pd/szén katalizátort használva. Az eljárást a Tetrahedron Letters, 26, 1259–1260 (1985) leírása szerint végezzük, a levegőt 15 órán át vezetjük keresztül a forró oldaton. A xilolt lepároljuk, a maradékot kavasavgéllől kloroformmal eluáljuk, így kapjuk a 10-(3-klór-fenil)-pirido[2,3-b]-[1,6]naftiridin-5(10H)-ont, amelynek olvadáspontja kloroform és petroléter keverékéből átkristályosítva 222–224 °C. Kitermelés 51%.

21. példa

7,1 g 7-etoxi-karbonil-10-(3-klór-fenil)-6,7,8,9-tetrahydrobenzo[b][1,8]naftiridin-5(10H)-ont etanol-víz 9 : 1 térfogatarányú, 142 ml keverékében oldva 1,10 g kálium-hidroxiddal elszappanosítunk. Az így kapott oldatot 21 órán át 25 °C-on tartjuk, 200 ml vizet adunk hozzá, az oldatot jégben lehűtjük és tömény sósavval 2 pH-értékre megsavanyítjuk. A kapott csapadékot kiszűrjük és etanolból kristályosítjuk, így 279–280,5 °C olvadásponttal kapjuk a 7-karboxi-10-(3-klór-fenil)-6,7,8,9-tetrahydrobenzo[b][1,8]naftiridin-5(10H)-ont. Kitermelés 62 %.

22. példa

2 mmól 6,8,9,10-tetrahydro-10-fenil-benzo[b][1,8]naftiridin-5,7-diont 30 ml etanol és 0,25 ml víz oldószerkeverékben 50 mg nátrium-bór-hidriddel redukálunk. 15 perc múlva a reakciókeveréket jégre öntjük és a kivált csapadékot kiszűrjük. A csapadékot félretesszük és a vizes szűrletet kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, a kloroformot lepároljuk, és a maradékot a félretett csapadékkal egyesítjük. Így kapjuk a terméket, a 10-fenil-7-hidrox-6,7,8,9-tetrahydro-benzo[b]-[1,8]naftiridin-5(10H)-

-ont, amelyet etanolból kristályosítunk, így olvadáspontja 283–286 °C. Kitermelés 64%.

23. példa

5 6,7,8,9-tetrahydro-9-(3-nitro-fenil)-5H-ciklopenta[b][1,8]naftiridin-5-on nitrocsoportját ón(II)-kloriddal redukáljuk sósavban, az Org. Syn. Coll. Vol. III. 453 (1955) szerint. A terméket vízből kicsapva, 284,5–285,5 olvadásponttal kapjuk a 9-(3-amino-fenil)-6,7,8,9-tetrahydrociklopenta[b][1,8]naftiridin-5(5H)-ont. Kitermelés 64%.

24. példa

15 0,11 g 4-(3-klór-fenil)-2,3-dihidrotieno[3,2-b][1,8]-naftiridin-9(9H)-on, 100 ml etanol és kereskedelmi, öregített Raney-nikkel (5 ml vizes szuszpenzióból) keverékét nitrogénatmoszférában 10 órán át visszafolyatással forraljuk. A kapott keveréket megsűrjük, az oldószert lepároljuk, és a maradékot kavasavgélen kromatografáljuk. A terméket kloroformmal eluáljuk, így kapjuk a 4-(3-klór-fenil)-tieno[3,2-b][1,8]naftiridin-9(4H)-ont, amit kloroform és hexán keverékéből kristályosítunk, olvadáspontja 264–267 °C. Kitermelés 41%.

25. példa

3,55 g 1-acetil-3-(1-pirrolidinil)-3- és -2-pirrolin és 2,17 g trietil-amin keverékét 20 ml diklór-metánban oldva nitrogénatmoszférában 5,26 g 2-(3-klór-fenil-amino)-piridinil-3-karbonil-klorid lehűtött, kevert szuszpenziójához adjuk. A hűtéshez jégfürdőt használunk. Az adagolás befejezése után (30 perc) a jégfürdőt eltávolítjuk és az elegyet 20 órán át szobahőmérsékleten még keverjük. A kapott oldatot 1M nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, 1M sósav-oldattal és vízzel mossuk. A diklór-metános oldatot szárítjuk, szűrjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot kloroform és etil-acetát keverékéből kristályosítjuk, így kapjuk a 7-acetil-9-(3-klór-fenil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirrolo[3,4-b][1,8]naftiridin-5-ont, amelynek olvadáspontja 289–293 °C. Kitermelés 19% (2). Az anyalúgot kavasavgélen kromatografáljuk, és az oszlopot 2% metanolt tartalmazó diklór-metánnal eluáljuk. Így kapjuk az 1-acetil-2-[2-[(3-klór-fenil)-amino]-3-piridinil-karbonil]-3-(1-pirrolidinil)-1H-pirrolt, amelynek olvadáspontja acetonitrilből végzett kristályosítás után 170–173 °C. Kitermelés 14% (2).

0,45 g 1-acetil-2-[2-[(3-klór-fenil)-amino]-3-piridinil-karbonil]-3-(1-pirrolidinil)-1H-pirrol és 0,21 g p-toluolszulfonsav-monohidrát keverékét 20 ml benzol és terc-butanol oldószerkeverékben 12 órán át visszafolyatással forraljuk. Az oldószert lepároljuk és a maradékot kloroform és 1M nátrium-hidrogén-karbonát között megosztjuk. A kloroformos oldatot vízzel mossuk, szárítjuk és szűrjük. Az oldószert lepároljuk és a maradékot kloroformmal eldörzsöljük. Így kapjuk a 4-(3-klór-fenil)-1,4-dihidro-9H-pirrolo[3,2-b][1,8]naftiridin-9-ont, olvadáspontja 300–301 °C. Kitermelés 25 %.

A példákban leírtakkal analóg módon, megfelelő kiindulási anyagok alkalmazásával állítjuk elő a következő vegyületeket:

60 7-karboxi-10-(3-klór-fenil)-6,7,8,9-tetrahydrobenzo[b][1,8]naftiridin-5(10H)-on, op.: 278–280,5 °C;

9-(3-klór-fenil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirrolo[3,4-b][1,8]naftiridin-5-on, kvaterhidrát, op.: 203–206 °C.

65 A következő összetételek példák a találmány szerinti

gyógyszerkészítmények dózisformáira. Valamennyi készítményben a hatóanyag a 9-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciklopenta[b][1,8]naftiridin-5-on. A találmány szerint azonban ez a vegyület más (I) általános képletű vegyületek ugyancsak hatásos mennyiségeivel helyettesíthető.

Példák a gyógyszerészeti dózisformákra

A. példa

Tabletták

Komponensek	mg/tabletta	mg/tabletta
Hatóanyag	100	500
Laktóz (USP)	122	113
Gabonakeményítő, élelmezési célra, mint 10%-os paszta, tisztított vízben	30	40
Gabonakeményítő, élelmezési célra	45	40
Magnézium-sztearát	3	7
Összesen:	300	700

Előállítási eljárás

A hatóanyagot és a laktózt megfelelő mixerben 10–15 percig keverjük. A keveréket a keményítőpasztával granuláljuk. A nedves granulátumot szükség esetén durva (63 mm lyukbőségű) szitán átnyomjuk. A nedves granulátumot megszáritjuk. Szükség esetén a száraz granulátumot megszáritjuk és a gabonakeményítővel 10–15 percig keverjük, majd hozzáadjuk a magnézium-sztearátot és 1–3 percig keverjük. A keverékből erre alkalmas tablettázógépen megfelelő nagyságú és tömegű tablettákat préselünk.

B. példa

Kapszulák

Komponensek	mg/kapszula	mg/kapszula
Hatóanyag	100	500
Laktóz (SP)	106	123
Gabonakeményítő, élelmezési célra	40	70
Magnézium-sztearát (NF)	4	7
Összesen:	250	700

Előállítási eljárás:

A hatóanyagot, a laktózt és a gabonakeményítőt megfelelő keverőben 10–15 percig keverjük, majd hozzáadjuk a magnézium-sztearátot és még 1–3 percig keverjük. A keveréket megfelelő kétrészes, kemény zselatinkapszulákba töltjük, erre alkalmas kapszulázógépen.

C. példa

Parenterális készítmény

Komponens	mg/fiola	mg/fiola
A hatóanyag steril pora	100	500

A hatóanyag steril porához steril, injekciós célra szolgáló vagy bakteriosztatikus vizet adunk és azt a vízben feloldjuk.

D. példa

Injektálható készítmény

Komponensek	mg/fiola
Hatóanyag	100
Metil-p-hidroxi-benzoát	1,8
Propil-p-hidroxi-benzoát	0,2
Nátrium-hidrogén-szulfát	3,2
EDTA-Na ₂	0,1
Nátrium-szulfát	2,6
Víz, injekciós célra 1,0 ml-re elegendő.	

Előállítási eljárás (1000 fiolára)

1. A p-hidroxi-benzoát vegyületeket az injekciós célra szolgáló víz egy részében (a végső térfogat 85%-a) 65–70 °C-on feloldjuk.
2. Az oldatot 25–35 °C-ra lehűtjük és hozzáadjuk és feloldjuk benne a nátrium-hidrogén-szulfátot, EDTA-Na₂-ot és a nátrium-szulfátot.
3. Az oldathoz adjuk és feloldjuk benne a hatóanyagot.
4. Injekciós célra szolgáló víz hozzáadásával beállítjuk az oldat végső térfogatát.
5. Az oldatot 0,22-es membránon megszáritjuk és megfelelő fiolákba töltjük.
6. Végül az egységeket autoklavban sterilizáljuk.

E. példa

Orspré

Komponensek

- | | |
|----------------------------|--------------------|
| Hatóanyag | |
| Fenil-higany-acetát | 100 |
| Amino-ecetsav (USP) | 100 |
| Szorbit-oldat (USP) | 100 |
| Benzalkonium-klorid-oldat | 100 |
| 1 n nátrium-hidroxid-oldat | 100 |
| Víz, tisztított (USP) | 1,0 ml-re elegendő |
- Az alábbi F és G készítmények helyi alkalmazásra szolgáló dózisformákra példák, amelyekben a hatóanyag a 9-(3-nitro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciklopenta[b][1,8]naftiridin-5-on, de erre a célra más (I) általános képletű vegyületek is használhatók.

F. példa

Kenőcs

- | | |
|------------------------|-------------------|
| Komponensek | mg/g |
| Hatóanyag | 1,0–20,0 |
| Benzil-alkohol (NF) | 20,0 |
| Ásványolaj (USP) | 50,0 |
| Fehér petrolátum (USP) | 1,0 g-ra elegendő |

Előállítási eljárás

A hatóanyagot az ásványolaj egy részében feloldjuk. A fehér petrolátum mért hányadát, a maradék ásványolajat és a benzilalkoholt összekeverjük és 65 °C-on melegítjük, majd keverés közben 50–55 °C-ra lehűtjük. A diszpergált hatóanyagot keverés közben a többi keverékhez adjuk, majd a keveréket szobahőmérsékletre lehűtjük.

G. példa

Krém

Komponensek

mg/g

Hatóanyag	1,0–20,0
Sztearinsav (USP)	60,0
Gliceril-monosztearát	100,0
Propilénglikol (USP)	50,0
Polietylén-szorbitán-monopalmitát	50,0
Szorbit-oldat (USP)	30,0
Benzil-alkohol (NF)	10,0
Víz, tisztított (USP)	1 g-ra elegendő

Előállítási eljárás

A sztearinsavat, gliceril-monosztearátot és polietylén-szorbitán-monopalmitátot 70 °C-ra melegítjük. Egy külön edényben a szorbit-oldatot, benzil-alkoholt, vizet és a propilénglikolt felét összekeverjük és 70 °C-ra melegítjük. A vizes fázist nagysebességű keverés közben az olajos fázishoz adjuk. A hatóanyagot feloldjuk a maradék propilénglikolban és a fenti emulzióhoz adjuk, amikor annak hőmérséklete 37–40 °C-ra hűlt le. A készítményt keveréssel homogenizáljuk és szobahőmérsékletre lehűtjük.

A találmány szerinti eljárást ugyan a fenti specifikus kiviteli módokkal kapcsolatban ismertettük, de a szakember részére a találmány számos alternatívája, módosítása és változata nyilvánvaló. A találmány szerinti eljárás minden ilyen alternatívája, módosítása és változata a találmány oltalmi körébe tartozik.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű polciklusos vegyületek – a képletben a t gyűrűben a szaggatott vonalak adott esetben jelenlévő kettős kötések képviselnek; W (II), (III), (IV), (VI) vagy (VII) általános képletű csoport; V hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, X –CH₂– csoport, továbbá =CH– is lehet, ha a hozzá kapcsolódó szaggatott vonal kettős kötés, M –NH– vagy N-(1–4 szénatomos alkanoil)-csoport, továbbá =N– is lehet, ha a hozzá kapcsolódó szaggatott vonal kettős kötés, B aminocsoport, 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy piridinilcsoport, vagy olyan fenilcsoport, amely adott esetben halogénatom, hidroxil-, nitro-, 1–4 szénatomos alkil-, ciano-, trifluor-metil-, amino-szulfonil-, 1–4 szénatomos alkoxicsoprt, –N(R²)₂, –S(O)_n–(1–4 szénatomos alkil)– és –COR^b általános képletű csoport közül legfeljebb kettővel szubsztituált, és a fenti csoportokban R^f hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, R^b hidroxilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxi-csoport és r értéke 0, 1 vagy 2; k értéke 0 vagy 1; és ha B piridinilcsoport, W (II) általános képletű csoport; a (II) általános képletű csoportban a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős kötés,

- Y és Y' azonosan hidrogénatom vagy ha a szaggatott vonal kettős kötés, Y és Y' a szénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, kondenzált benzolgyűrűt alkotnak, amely adott esetben hidroxil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoprttal szubsztituált, m és n értéke azonos vagy eltérő és 0, 1, 2, 3 vagy 4, de összegük 1, 2, 3 vagy 4;
- a (III) általános képletű csoportban a szaggatott vonal egy adott esetben jelenlévő kettős kötés vagy két, adott esetben jelenlévő, nemkumulált kettős kötés; a, b és c egyike =N– vagy N⁺O⁻, ha a hozzá kapcsolódó szaggatott vonal kettős kötés, vagy –O–, –S(O)_n– vagy –NR^m– csoport, vagy d –NR^m– csoport, és a másik három egymástól függetlenül –CH₂– vagy CH–, ha a hozzá kapcsolódó szaggatott vonal kettős kötés; a fenti csoportokban r a fenti jelentésű, és R^m hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkanoil- vagy benzilcsoport;
- a (IV) általános képletű csoportban R¹ és R² különböző és jelentésű hidrogénatom, hidroxil-, fenil- vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy –COOR^f általános képletű csoport, amelyben R^f a fenti, vagy R¹ és R² a (b) képletű gyűrű azonos szénatomjához kapcsolódnak és együtt oxigénatomot vagy (c) képletű csoportot alkotnak,
- a (VI) általános képletű csoportban a szaggatott vonal e és f vagy f és g között adott esetben jelenlévő kettős kötés; e, f és g a következő jelentésűek: (i) e –S(O)_n–, NR^m– vagy –N(CORⁿ)–, f és g CR^p–, ha f és g között a szaggatott vonal kettős kötés, vagy –CHR^p–, vagy (ii) f –S(O)_n– vagy –NR^m–, e és g –CHR^p–, vagy (iii) g =N–, ha f és g között a szaggatott vonal kettős kötés, f =CR^p– és e –CHR^p–, vagy (iv) g –NR^m–, e és f =CR^p–, ha e és f között a szaggatott vonal kettős kötés, vagy –CHR^p–, R^p hidrogénatom vagy –COOR^f általános képletű csoport, R^f, R^m és r a fenti jelentésűek, Rⁿ 1–4 szénatomos alkoxicsoprt;
- a (VII) általános képletben J és L CH-COOR g általános képletű csoport, amelyben R^s 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy J és L együtt (h) általános képletű csoportot alkotnak, és R^f fenilcsoport,
- vagy M jelentése =CH– csoport, és X is =CH– csoport, és a hozzájuk kapcsolódó szaggatott vonal kettős kötés, V hidrogénatom, k értéke 0, B fenilcsoport, W olyan (II) általános képletű csoport, amelyben a szaggatott vonal egyes kötés, Y és Y' hidrogénatom, m és n egyike 0, a másik 1;

X jelentése =N– és M jelentése is =N– és a hozzájuk kapcsolódó szaggatott vonal kettős kötés,
 V hidrogénatom,
 k 0,
 B adott esetben nitrocsoporttal vagy egy vagy két halogénatommal szubsztituált fenilcsoport,
 W olyan (II) általános képletű csoport, amelyben a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős kötés,
 Y és Y' hidrogénatom, vagy ha a szaggatott vonal kettős kötés, Y és Y' a szénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, kondenzált benzolgyűrűt alkothatnak, és m és n értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2, 3 vagy 4, de összegük 1, 2, 3 vagy 4 – és gyógyszeriatilag elfogadható sóik, valamint szolvátjaik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
 A) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében W (II), (III), (IV) vagy (VI) általános képletű csoport, a t gyűrűben a szaggatott vonalak kettős kötésekkel jelentenek,
 a) egy (X) általános képletű vegyületet – M, V, X, B és k a fenti jelentésűek, L¹ lehasadó csoport – egy (XI) általános képletű vegyülettel – W (II), (III), (IV) vagy (VI) általános képletű csoport – reagáltatunk, és az adott esetben kapott (Ia) általános képletű vegyületet – V, X, M, B, W és k a fenti jelentésű – erős savval kezeljük vagy az adott esetben kapott (Ia) és (I) általános képletű vegyületek keverékét kívánt esetben erős savval kezeljük, vagy
 b) egy (XII) általános képletű vegyületet – T, V, X, M, B és k a fenti jelentésűek, L² lehasadó csoport – egy (XIII) általános képletű vegyülettel – W (II), (III), (IV) vagy (VI) általános képletű csoport és L³ lehasadó csoport – reagáltatunk, és az adott esetben kapott (Ib) általános képletű vegyületet – T, V, X, M, B, W, k és L³ a fenti jelentésűek – erős savval kezeljük, vagy az adott esetben kapott (Ib) és (I) általános képletű vegyületek keverékét kívánt esetben erős savval kezeljük, vagy
 c) egy (XIV) általános képletű vegyületet – T, V, X és M a fenti jelentésűek, W (II), (III), (IV) vagy (VI) általános képletű csoport, L⁴ és L⁵ lehasadó csoport – egy (XV) általános képletű vegyülettel – B és k a fenti jelentésűek – reagáltatunk, és az adott esetben kapott (Ic) általános képletű vegyületet – T, V, X, M, B, W, k és L⁴ a fenti jelentésűek – nem-nukleofil erős savval kezeljük vagy az adott esetben kapott (Ic) és (I) általános képletű vegyületek keverékét kívánt esetben erős savval kezeljük, vagy
 B) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében W (VII) általános képletű csoport, amelyben J és L a tárgyi körben meghatározott, a t gyűrűben a szaggatott vonalak kettős kötésekkel jelentenek, T, v, X, M, B és k a tárgyi körben megadott, egy (XXI) általános képletű vegyületet – T, V, X, M, B és k a fenti jelentésűek – egy (XXIIa) vagy (XXIIb) általános képletű vegyülettel – J és L a fenti jelentésűek, L⁷ és L⁸ lehasadó csoport – reagáltatunk,
 és a fenti eljárások bármelyikében szükséges esetben a kiindulási vegyületekben jelenlévő –NH₂, –COOH, =C=O, =NH, –OH és –NHR csoportokat – R a tárgyi körben meghatározott A, R¹, R^m vagy –CORⁿ csoport – megvédjük,
 majd kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet egy vagy több, alábbi utólagos műveletnek vetjük alá:

(i) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelynek képletében W a (III) általános képletű belüli (t) általános képletű csoport, amelyben E N^oO, és a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős kötés, egy (XX) általános képletű vegyületet – T, V, X, M, B és k a fenti jelentésűek – hidrogén-peroxiddal nátrium-volframáttal jelenlétében reagáltatunk;
 (ii) olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelynek képletében a t gyűrűben a szaggatott vonalak egyes kötések jelentenek, X –CH₂– és M –NH–, egy (XXIV) általános képletű vegyületet – T, V, B, W és k a fenti jelentésűek, X =CH– és M =N– hidrogénezünk;
 (iii) B jelentésében egy –SR^a általános képletű csoportot, illetve W jelentésében a (III) vagy (VI) általános képletű csoportban a, b vagy c, illetve e vagy f helyen lévő kénatomot, –S(O)_n–(1–4 szénatomos)-alkil-, illetve –S(O)_n általános képletű csoportot – R^a és r a tárgyi körben megadott – oxidálunk;
 (iv) W jelentésében a (IV) általános képletű csoportban R¹ és R² együttes jelentésében a (c) képletű csoportot oxocsoporttá hidrolizáljuk, és ezt kívánt esetben egy hidroxilcsoporttá redukáljuk;
 (v) a (III) általános képletű csoportban a, b, c vagy d jelentésében, illetve a (VI) általános képletű csoportban e, f vagy g jelentésében az –NH– csoportot a tárgyi körben R^m jelentésére megadott acilcsoporttal acilezzük;
 (vi) a (III) általános képletű csoportban a, b, c vagy d jelentésében, illetve a (VI) általános képletű csoportban e, f vagy g jelentésében az –N(CORⁿ)–, illetve –NR^m– általános képletű acilcsoportot hidrolizáljuk;
 (vii) W jelentésében a telített (III) általános képletű csoportot vagy (VI) általános képletű csoportot – e jelentése kénatom – dehidrogénezünk;
 (viii) a (III) általános képletű csoportban az a, b, c vagy d, illetve a (VI) általános képletű csoportban e, f vagy g által képviselt –NH– csoportot N-benzilezzük;
 (ix) B jelentésében, illetve a (IV) általános képletű csoportban R¹ és R² jelentésében, illetve a (VI) általános képletű csoportban e, f vagy g jelentésében az 1–4 szénatomos alkoxi-karbonilcsoportot karboxicsoporthá szappanosítjuk;
 (x) B jelentésében az aromás gyűrű nitrocsoportha helyettesítőjét aminocsoporttá redukáljuk;
 (xi) olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében B jelentésében az aromás gyűrű az alkilrészben 1–4 szénatomos dialkil-aminocsoporttal helyettesített, 1–4 szénatomos alkil-halogeniddal reagáltatunk;
 szükséges esetben bármely jelenlévő amino-, hidroxil-, karboxi- és karbonilcsoportnál a védőcsoportot eltávolítjuk;
 kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyszeriatilag elfogadható sójává vagy szolvátjává alakítjuk. (Elsőbbsége: 1986. 05. 15.)
 2. Az 1. igénypont szerinti bármely eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében k értéke 0, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986. 05. 15.)
 3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében a szaggatott vonalak a t gyűrűben kettős kötésekkel jelentenek, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986. 05. 15.)

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében M nitrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986. 05. 15.)

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében V hidrogénatomot jelent, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986. 05. 15.)

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X jelentése $=CH-$ csoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986. 05. 15.)

7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében B adott esetben az 1. igénypontban meghatározott, legfeljebb diszubsztituált fenilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986. 05. 15.)

8. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében W jelentése egy (II) általános képletű csoport, amelyben m, n, Y és Y' az 1. igénypont szerinti jelentésűek, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986. 05. 15.)

9. A 8. igénypont szerinti eljárás az (A), (B) vagy (C) képletű vegyület előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986. 05. 15.)

10. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében W jelentése egy (III) általános képletű csoport, amelyben a, b, c és d és a szaggatott vonalak az 1. igénypont szerinti jelentésűek, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986. 05. 15.)

11. A 10. igénypont szerinti eljárás a (D) képletű vegyület előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986. 05. 15.)

12. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében a W gyűrű egy (IV) általános képletű csoport, amelyben R¹ és R² az 1. igénypont szerinti jelentésűek, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986. 05. 15.)

13. A 12. igénypont szerinti eljárás az (E) képletű vegyület előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986. 05. 15.)

14. Eljárás az (I) általános képletű policiklusos vegyületek – a képletben

a szaggatott vonalak adott esetben jelenlévő kettős kötések képviselnek;

W (II), (III) vagy (IV) általános képletű csoport, V hidrogénatom,

X $-CH_2-$ csoport, továbbá $=CH-$ is lehet, ha a hozzá kapcsolódó szaggatott vonal kettős kötés,

M $-NH-$ általános képletű csoport, továbbá $=N-$ is lehet, ha a hozzá kapcsolódó szaggatott vonal kettős kötés;

B aminocsoport, 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy piridinilcsoport, vagy fenilcsoport, és ez adott esetben halogénatom, hidroxil-, nitro-, 1–4 szénatomos alkil-, ciano-, trifluor-metil-, aminoszulfonil-, 1–4 szénatomos alkoxics csoport, $-NHR^f$, $-S(O)_r$ (1–4 szénatomos alkil)- és $-COR^h$ általános képletű csoport közül legfeljebb kettővel szubsztituáltak és a fenti csoportokban

R^f hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R^h hidroxilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxics csoport és

r értéke 0, 1 vagy 2

k értéke 0 vagy 1;

és ha B piridinilcsoport, W (II) általános képletű csoport; a (II) általános képletű csoportban

a szaggatott vonal adott esetben jelenlévő kettős kötés; Y és Y' azonosan hidrogénatom vagy ha a szaggatott vonal kettős kötés, Y és Y' a szénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, kondenzált benzolgyűrűt alkotnak,

m és n értéke azonos vagy eltérő és 0, 1, 2, 3 vagy 4, de összegük 1, 2, 3 vagy 4;

a (III) általános képletű csoportban a gyűrű telített,

a, c és d $-CH_2-$ csoport,

e oxigénatom, $-S(O)_r$ csoport, ahol r 0, 1 vagy 2, vagy $-NR^m-$ csoport, ahol R^m 1–4 szénatomos alkanoil- vagy benzilcsoport,

a (IV) általános képletű csoportban

R¹ és R² különböző és jelentésük hidrogénatom, hidroxil- vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy $-COOR^f$ általános képletű csoport, amelyben R^f a fenti, vagy R¹ és R² a (b) képletű gyűrű azonos szénatomjához

kapcsolódnak és együtt oxigénatomot alkotnak - és gyógyszeriatilag elfogadható sóik, valamint szolvátjaik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében a szaggatott vonalak kettős kötések képviselnek,

egy (X) általános képletű vegyületet – V, X, M, B és k a tárgyi körben meghatározottak, L¹ 1–4 szénatomos alkoxics csoport – egy (XI) általános képletű vegyülettel – W a tárgyi körben meghatározott – reagáltatunk, és az adott esetben kapott (Ia) általános képletű vegyületet – V, X, M, B, W és k a fenti jelentésűek – erős savval kezeljük, majd

(i) kívánt esetben olyan (I) általános képletű vegyület előállítására, amelynek képletében a t gyűrűben a szaggatott vonalak egyes kötést képviselnek, a kapott (I) általános képletű vegyületet hidrogénezük; vagy

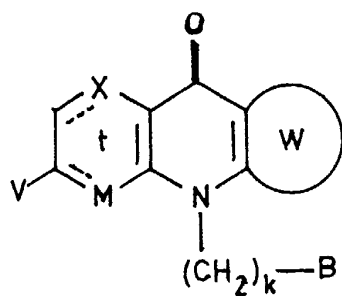
(ii) kívánt esetben a (IV) általános képletű csoportban R¹ és R² együttes jelentésében a jelenlévő oxocsoportot egy hidrogénatommá és egy hidroxilcsoporttá redukáljuk; vagy

(iii) kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyszeriatilag elfogadható sójává vagy szolvátjává átalakítjuk. (Elsőbbsége: 1985. 06. 13.)

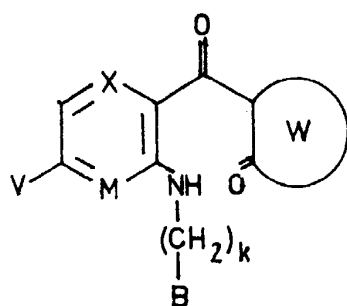
15. Eljárás az 1. igénypontban meghatározott (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszeriatilag elfogadható sóját vagy szolvátját hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont bármelyike szerint előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítmények szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyagaival együtt feldolgozzuk. (Elsőbbsége: 1986. 05. 15.)

16. Eljárás a 14. igénypontban meghatározott (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját vagy szolvátját hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve,*

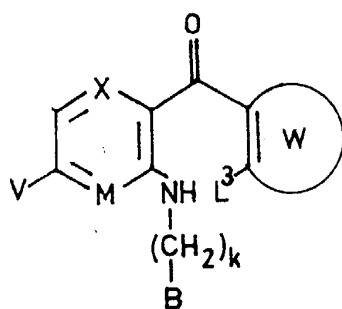
hogy a 14. igénypont szerinti eljárással előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítmények szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyagaival együtt feldolgozzuk. (Elsőbbsége: 1985. 06. 13.)



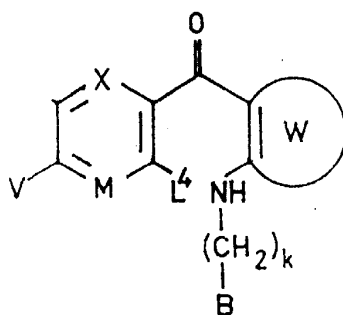
(I)



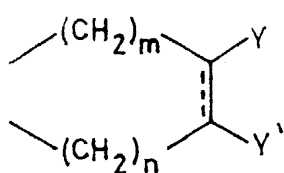
(Ia)



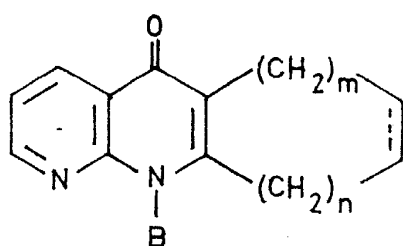
(Ib)



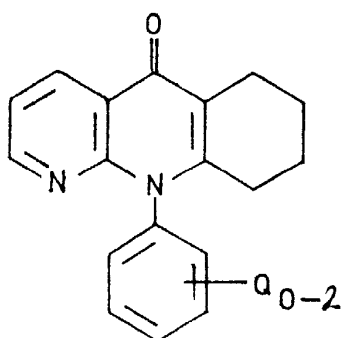
(Ic)



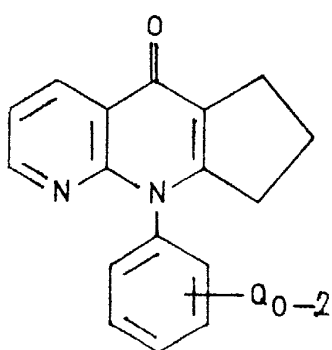
(II)



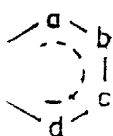
(IIa)



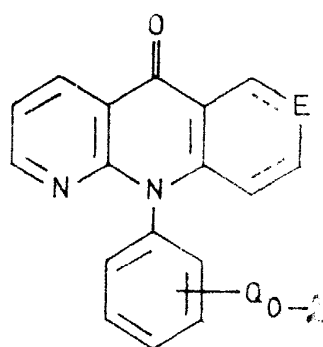
(IIb)



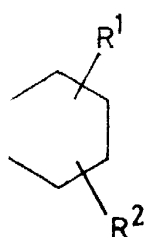
(IIc)



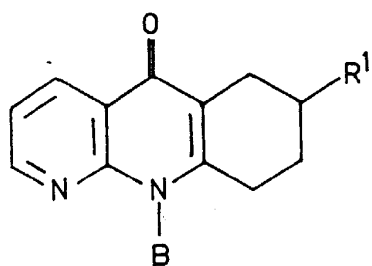
(III)



(IIIa)



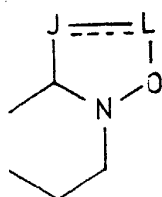
(IV)



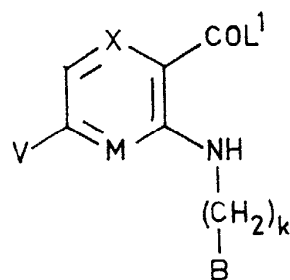
(IV a)



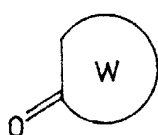
(VI)



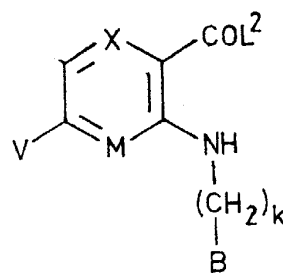
(VII)



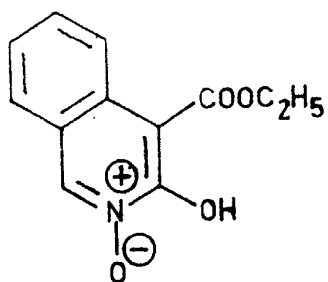
(X)



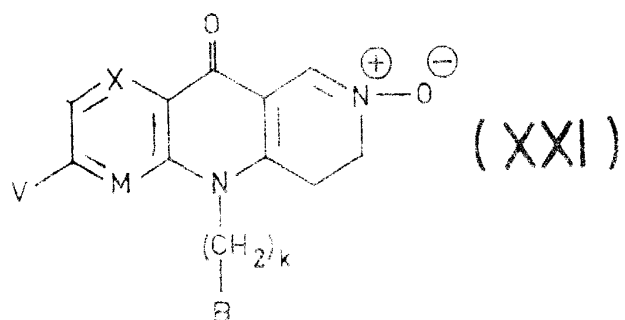
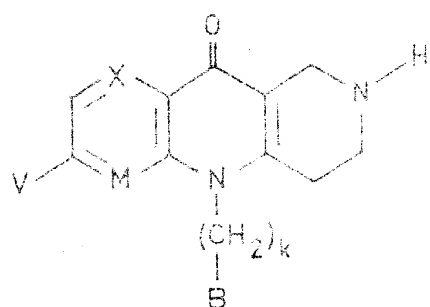
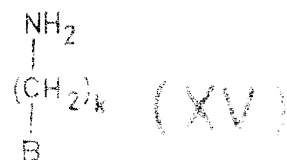
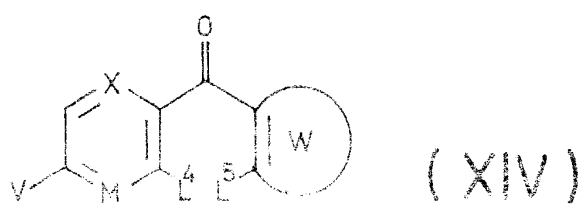
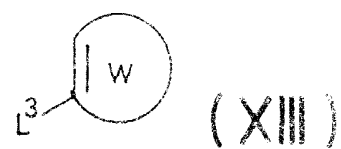
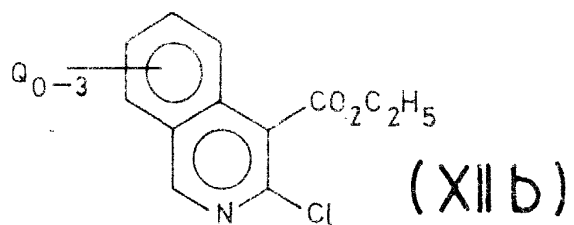
(XI)

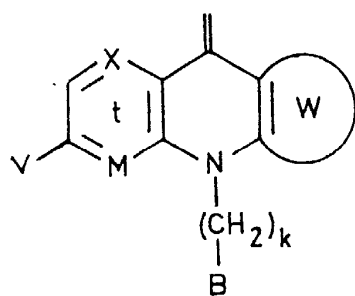


(XII)

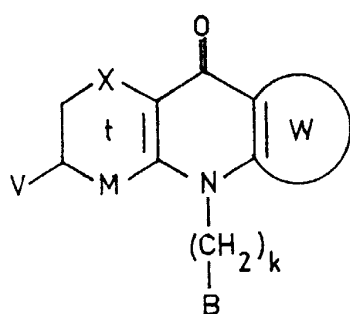


(XII a)





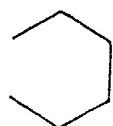
(XXIV)



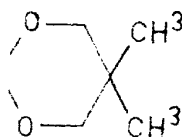
(XXV)

L¹⁰A¹

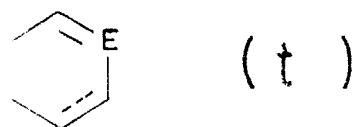
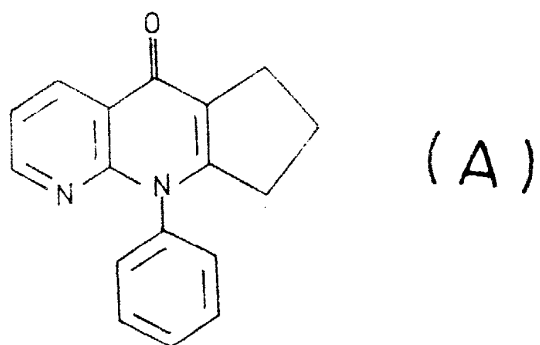
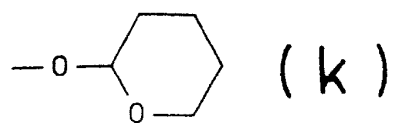
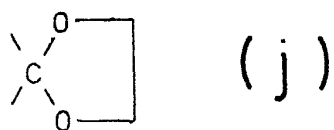
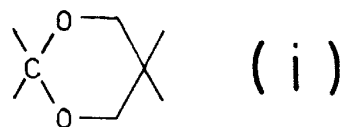
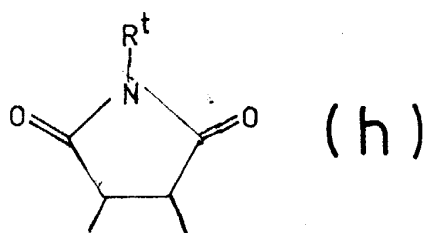
(XXVI)

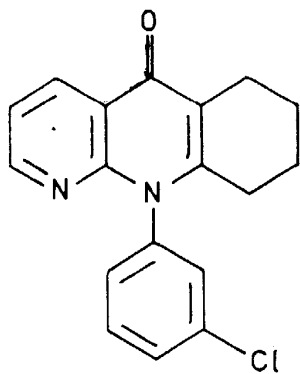


(b)

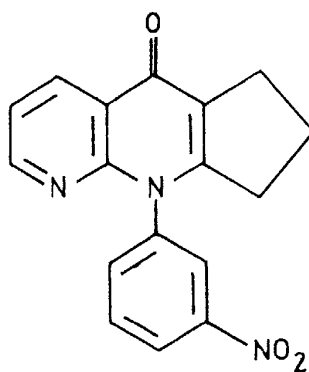


(c)

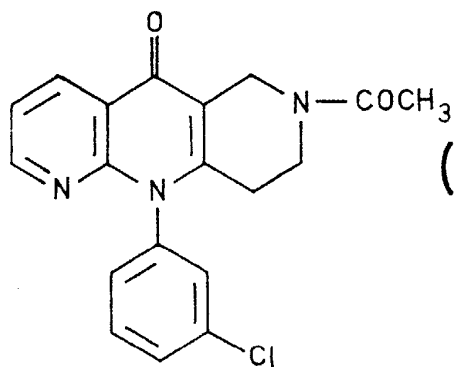




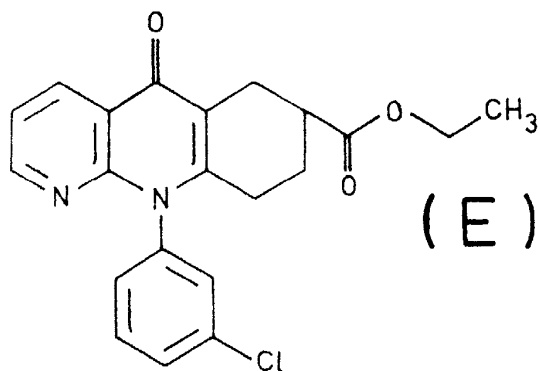
(B)



(C)



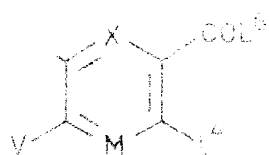
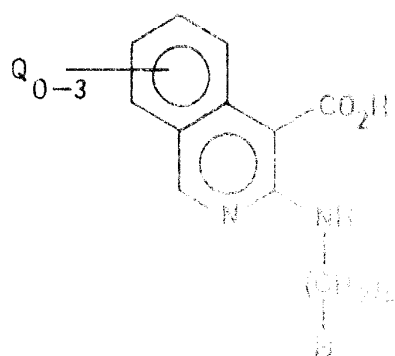
(D)



(E)

(XIIb)

$B = (CH_2)_n$ (n = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000)



(XIVa)

+



(XIVb)