

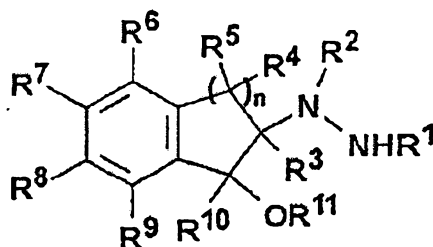
KARBOCIKLUSOS HIDRAZINOVEGYÜLETEK, MINT A RÉZTARTALMÚ

AMINOXIDÁZOK INHIBITORAI, ELJÁRÁS AZ
ELŐÁLLÍTÁSUKRA ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK
KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

~~E találmány a gyógyszerkémia területén karbociklusos hidrazinovegyületekre, valamint ezeknek a réztartalmú aminoszerek és a hozzájuk jelentős mértékben hasonló enzimek inhibitoraiként való alkalmazására irányul.~~

A találmány tárgyát képezi egy (I) általános képletű vegyület vagy annak egy izomerje vagy gyógyászatilag elfogadható szolvátja, hidratja vagy sója,



(I)

ahol a képletben

- R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-, aralkil-, 2-5 szénatomos alkanoil-, aroil- vagy heteroaril-csoport;
- R^2 jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkil- vagy adott esetben szubsztituált aralkilcsoport;
- R^3 – R^5 és R^{10} , amelyek lehetnek azonosak vagy különbözőek, jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, adott esetben szubsztituált aralkil-; adott esetben szubsztituált fenil- vagy adott esetben szubsztituált heteroaril-csoport;
- R^3 és R^{10} *cisz* vagy *transz* térállásúak;
- R^{11} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 2-5 szénatomos alkanoil- vagy aralkilcsoport;
- R^6 – R^9 , amelyek lehetnek azonosak vagy különbözőek, jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, halogénatom, hidroxil-, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxi-; adott esetben szubsztituált aralkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkilamino-csoport;
- n jelentése 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy R^1 metilcsoporttól különböző, ha R^2 metilcsoport, n jelentése 1 és R^3 – R^{11} jelentése hidrogénatom.

A találmány szerinti vegyületek a gyógyászatban használhatóak –többek között– gyulladásos betegség, ezen belül például kötőszöveti, központi idegrendszeri, légzőszervi stb. gyulladásos betegség vagy állapot kezelésére szolgáló gyógyszerekként. Különösen az akut és krónikus gyulladásos állapotok vagy betegségek, úgymint a krónikus arthritis, a gyulladásos bélbetegségek és a bőr dermatosisai, valamint a szénhidrát-anyagcserével, a zsírsejtek (adipociták) rendellenes differenciálódásával vagy működésével és a simaizomsejtek rendellenes működésével kapcsolatos betegségek kezelhetők a vegyületekkel.

A találmány kiterjed a vegyületek előállítására és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

PK

P 0 4 0 1 0 9 7

99749-1672 RI

A2

KARBOCIKLUSOS HIDRAZINOVEGYÜLETEK, MINT A RÉZTARTALMÚ

AMINOXIDÁZOK INHIBITORAI, ELYENKÉNT A2 ELŐÁLLÍTÁSGÁZOK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZEREK KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

E találmány gyógyszerkémiái tárgyú és karbociklusos hidrazinovegyületekre, valamint ezeknek a réztartalmú aminoszázok (E.C. 1.4.3.6) és a hozzájuk jelentős mértékben hasonló enzimek inhibitoraiként való alkalmazására irányul. A találmány szerinti vegyületek használhatóak a gyógyászatban – többek között, de nem kizárólagosan – a gyulladásos betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerekként. Különösen az akut és krónikus gyulladásos állapotok vagy betegségek, úgymint a krónikus arthritis, a gyulladásos bélbetegségek és a bőr dermatosisei, valamint a szénhidrát-anyagcserével, a zsírszettek (adipociták) rendellenes differenciálódásával vagy működésével és a simaizomszettek rendellenes működésével kapcsolatos betegségek kezelhetőek a vegyületekkel.

A VAP-1 emberi endothelsejteken található adhéziós molekula, amelynek számos olyan sajátos tulajdonsága van, melyek megkülönböztetik a többi gyulladásához kapcsolódó adhéziós molekulától. Expressziós profilja egyedülálló és jól behatárolt, és a lymphocyták érendothelhez kötődését közvetíti [Salmi, M., Jalkanen, S., Science, 257, 1407-1409. (1992)]. A gyulladás a VAP-1 upregulációját indukálja az érendothelsejtek felszínén, közvetítve a leukocyták átlépését a bőrbe, belekbe és a gyulladásban lévő synoviumba [Salmi, M., Jalkanen, S., Science, 257, 1407-1409. (1992); Salmi, M. et al., J. Exp. Med., 178, 2255-2260. (1993); Arvillomi, A. et al., Eur. J. Immunol., 26, 825-833. (1996); Salmi, M. et al., J. Clin. Invest., 99, 2165-2172 (1997); Salmi, M. Jalkanen, S., J. Exp. Med. 183, 569-579. (1996); J. Exp. Med., 186, 589-600. (1997)]. A VAP-1 egyik legérdekesebb tulajdonsága a katalitikus extracelluláris doménje, amely monoaminoszáz aktivitással rendelkezik [Smith, D. J. et al., J. Exp. Med., 188, 17-27. (1998)].

Az emberi VAP-1 cDNS-ének klónozása és szekvenciájának meghatározása során fény derült arra, hogy az enzimek egyik osztályával, a réztartalmú aminoszázokkal (E.C. 1.4.3.6) homológiát mutató transzmembrán fehérjét kódol. Enzimvizsgálatok kimutatták, hogy a VAP-1 monoaminoszáz (MAO) aktivitással rendelkezik, amelyet a fehérje extracelluláris doménje fejt ki [Smith, D. J. et al., J. Exp. Med., 188, 17-27. (1998)]. Tehát a VAP-1 egy ektoenzim. A VAP-1 MAO aktivitásának elemzése azt mutatta, hogy a VAP-1 a membránhoz kötött, szemikarbazid-érzékeny aminoszázoknak (semikarbazid-sensitív amine oxidases, SSAO) nevezett MAO-k közé tartozik. Ezeket a széles szöveti eloszlású mitokondriális MAO-A és -B flavoproteinektől az aminosav-szekvenciájuk,

kofaktoruk, szubsztrátspecifitásuk és bizonyos inhibitorok iránti érzékenységük különbözteti meg. Viszont a SSAO és a MAO aktivitásai szempontjából bizonyos szubsztrátok és inhibitorok közösek. Az emlős SSAO-k képesek metabolizálni számos endogén keletkezésű, illetőleg táplálékeredetűként vagy xenobiotikumként felszívódó monoamint. Elsősorban a primer alifás vagy aromás monoaminokon (mint amilyen a metilamin vagy a benzilamin) fejtenek ki hatást [Lyles, G. A., Int. J. Biochem. Cell Biol., 28, 259-274. (1996)]. Tehát az érendothelsejtek felszínén elhelyezkedő VAP-1 hatását a keringésben lévő primer monoaminokra a következő reakcióút szerint fejtheti ki:



A VAP-1 SSAO fiziológias szubsztrátjait emberben még nem azonosították pontosan, viszont a metilamin a VAP-1 SSAO-nak jó szubsztrátja. A metilamin különböző emberi, a kreatinin, szarkozin és adrenalin lebontására szolgáló biokémiai reakcióutak terméke, és megtalálható emlősök különféle szöveteiben és a vérben. Keletkezhet a táplálékból is a táplálékeredetű prekursorok bélbaktériumok által történő lebontásával. A metilamin koncentrációja a vérben növekedhet bizonyos fiziológias és patológias állapotokban, például diabetesben. Egy másik lehetséges fiziológias szubsztrát az aminoaceton.

A VAP-1 SSAO aktivitásáról feltételezték, hogy közvetlenül közreműködik a leukocyták endothelsejtekhez történő adhéziójának folyamatában egy olyan újonnan megismert mechanizmussal, amely során közvetlen kölcsönhatás történik egy, a leukocyta felszínén kifejeződött VAP-1 ligandumon megjelenő amin szubsztráttal [Salmi et al., Immunity (2001)]. E közlemény leírja a VAP-1 SSAO aktivitás közvetlen részvételét a leukocyták endothelhez való adhéziójának folyamatában. Ezért a VAP-1 SSAO aktivitás inhibitoraitól az várható, hogy csökkentik a leukocytaadhéziót a gyulladásos területeken, csökkentik a gyulladt részekbe történő leukocytaforgalmat, és ezért magát a gyulladásos folyamatot is.

Emberi klinikai szövetmintákban a VAP-1 expressziója indukálódik a gyulladásos góccokban. A VAP-1 megnövekedett szintje a H_2O_2 fokozott termeléséhez vezethet, amely a VAP-1 SSAO extracelluláris doménjének a vérben jelenlévő aminokra kifejtett működése közben képződik. A H_2O_2 keletkezése az endothelsejt szűkebb környezetében más sejtszintű eseményeket is beindíthat. A H_2O_2 ismert jelátvivő molekula, amely upregulálhat más adhéziós molekulákat és ez az intenzív adhéziós molekulaexpresszió fokozott leukocytavándorlást idézhet elő azon területekre, ahol a VAP-1 expresszálódik. Az is lehetséges, hogy a VAP-1 SSAO reakcióút egyéb termékei rendelkeznek biológiai

hatásokkal, amelyek szintén hozzájárulnak a gyulladásos folyamathoz. Így a VAP-1 SSAO aktivitás produktumai részt vehetnek a gyulladásos folyamat kiterjesztésében, amely specifikus SSAO inhibitorokkal meggátolható.

A VAP-1 SSAO valószínűleg közrejátszik számos más olyan patológiás állapotban, amelyek kapcsolatban vannak a VAP-1 SSAO keringésben lévő amin szubsztrátjainak megemelkedett szintjével. Ezen szubsztrátok oxidatív dezaminálása a toxikus aldehidek és oxigénygyökök szintjének megemelkedéséhez vezethet az endothelsejt mikrokörnyezetében, amely károsíthatja a sejteket, ezzel érkárosodást okozva. A metilamin és az aminoaceton megemelkedett szintjéről számoltak be I. és II. típusú diabeteses betegekben, és feltételezték, hogy a diabetes késői stádiumában tapasztalt vasculopathiák, mint a retinopathia, valamint a neuropathia és a nephropathia kezelhetőek a SSAO aktivitás specifikus inhibitoraival.

Előnyös volna a VAP-1 működését moduláló specifikus VAP-1 SSAO inhibitorok kifejlesztése az akut és krónikus gyulladásos állapotok vagy betegségek, mint a krónikus arthritis, a gyulladásos bélbetegségek és a dermatosisok, valamint a szénhidrát-anyagcserével kapcsolatos betegségek (köztük a diabetes és a diabetesből származó szövődmények) kezelése szempontjából. Továbbá a zsírsejtek differenciálódásának vagy működésének és a simaizomsejtek működésének rendellenességei (különösen az atherosclerosis), és különféle érbetegségek jöhetnek szóba a VAP-1 SSAO inhibitorokkal való kezelés tekintetében.

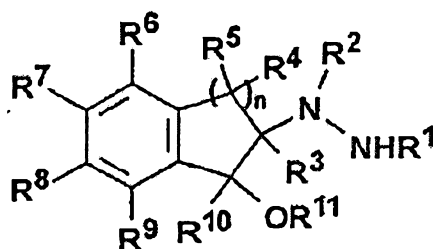
E találmány tárgyát tág értelemben az (I) általános képletű új karbociklusos hidrazinovegyületek képezik, valamint azok alkalmazása a réztartalmú aminoszázok szemikarbazid-érzékeny aminoszázok (SSAO-k) néven ismert osztályának, köztük az emberi SSAO-nak, a VAP-1-nek (vascular adhesion protein-1) inhibitoraként. Mint VAP-1 SSAO inhibitorok, a találmány szerinti vegyületek szolgálhatnak a SSAO működése által közvetített leukocytaadhéziós események, valamint a VAP-1 SSAO egyéb funkcióinak gátlására. A találmány szerinti vegyületek ezért felhasználhatók a kötőszövetek, a bőr, a gyomor- és bélrendszer, a központi idegrendszer és a légzőrendszer számos gyulladásos állapota és betegsége, köztük olyan állapotok, mint a krónikus arthritis, a gyulladásos bélbetegségek és a krónikus dermatosisok kezelésére. A vegyületek szintén alkalmasak a szénhidrát-anyagcserével kapcsolatos betegségek (úgy mint a diabetes), a zsírsejtek rendellenes differenciálódásával vagy működésével és a simaizomsejtek rendellenes működésével kapcsolatos betegségek (úgy mint az atherosclerosis és az elhízás), és különféle érbetegségekkel kapcsolatos betegségek (úgy mint az atheromatosis és nem-

atheromatosus arteriosclerosis, ischaemiás szívbetegség és perifériás artériaelzáródás) kezelésére.

A találmány további tárgya egy olyan gyógyszerkészítmény, amely felhasználható a SSAO aktivitás csökkenésére kedvezően reagáló betegségek kezelésére, és tartalmazza az (I) általános képletű vegyületek valamelyikének hatékony mennyiségét egy vagy több gyógyászatilag elfogadható vivőanyaggal vagy töltőanyaggal alkotott keverékben.

A találmány egy másik tárgyát az (I) általános képletű vegyületek előállítási eljárásai alkotják.

A találmány egyik tárgyát alkotják az (I) általános képletű új vegyületek vagy azok izomerjei vagy gyógyászatilag elfogadható szolvátjai, hidrátjai vagy azok sói,



(I)

amelyek képletében

R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-, aralkil-, 2-5 szénatomos alkanoil-, aroil- vagy heteroaroil-csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkil- vagy adott esetben szubsztituált aralkilcsoport;

R^3 - R^5 és R^{10} , amelyek lehetnek azonosak vagy különbözőek, jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, adott esetben szubsztituált aralkil-, adott esetben szubsztituált fenil- vagy adott esetben szubsztituált heteroaril-csoport;

R^3 és R^{10} *cisz* vagy *transz* térállásúak;

R^{11} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 2-5 szénatomos alkanoil- vagy aralkilcsoport;

R^6 - R^9 , amelyek lehetnek azonosak vagy különbözőek, jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, halogénatom, hidroxil-, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxi-, adott esetben szubsztituált aralkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkilamino-csoport;

n jelentése 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy R^1 metilcsoporttól különböző, ha R^2 metilcsoport, n jelentése 1 és R^3 - R^{11} jelentése hidrogénatom.

A leírásban az „1-4 szénatomos alkil-” alkilcsoport értelemben, vagy mint alkoxi-, alkanoil- vagy alkilamino-csoport része, jelenthet metil-, etil-, *n*-propil-, izopropil-, *n*-butil, *szek*-butil, *terc*-butil- és izobutil-csoportot.

5 A leírásban szereplő „2-5 szénatomos alkanoil-” kifejezés tehát egy olyan karbonilrészt jelent, amelyhez egy alkilcsoport, úgymint bármelyik fenti 1-4 szénatomos alkilcsoport kapcsolódik. Például a kifejezés magában foglalja az etanoil-, propanoil-, butanoil- és 2-metil-propanoil-csoportokat, de nem kizárólag azokat.

A „halogénatom” vagy „halo-” a leírás szerinti értelemben önmagában vagy más csoport részeként a klór-, bróm-, fluor- vagy jódatomot jelenti. Előnyös a klóratom.

10 A „...-vel szubsztituált” kifejezés, ha a leírásban nem adunk meg mást, egy vagy több, a halogénatomok, hidroxil-, amino-, di(1-4 szénatomos alkil)amino-, halo(1-4 szénatomos alkil)-, aril(1-4 szénatomos alkil)-, aril-, nitro-, (1-4 szénatomos alk)oxi- és 1-4 szénatomos alkilcsoportok közül egymástól függetlenül kiválasztott csoportot jelent, amíg az így kapott vegyület stabil. Előnyös választható szubsztituensek közé tartoznak a
15 halogénatomok, 1-4 szénatomos alkilcsoportok, hidroxil-, (1-4 szénatomos alk)oxi- és di(1-4 szénatomos alkil)amino-csoportok.

A „szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoportokra” szemléltető példák a trifluormetil-, 2,2,2-trifluoretil-, 2,2-diklóretil-, 2,2,2-triklóretil-, 2-hidroxietil-, 3-hidroxietil-, 3-(dimetilamino)propil- és 2-metoxietil-csoportok.

20 Az aroilcsoport karbonilcsoportához kapcsolódó arilcsoportot jelent. Ilyen arilcsoport lehet egy, a gyűrűrészben 6-12 szénatomot tartalmazó monociklusos vagy biciklusos aromás csoport, mint a fenil-, naftil- vagy tetrahidronaftilcsoport. Előnyös arilcsoport a fenilcsoport, amely lehet szubsztituált vagy szubsztituálatlan. Előnyös szubsztituensek a kis szénatomszámú alkilcsoportok (pl. az 1-4 szénatomos
25 alkilcsoportok), különösen a metilcsoport, a halogénatomok, a kis szénatomszámú alkoxics csoportok, mint a metoxics csoport, vagy a nitrocs csoport. Különösen előnyös megvalósításokként megemlíthetők a benzil-, *p*-metilbenzil-, *p*-klórbenzil-, 2-feniletil- and 3-fenilpropilcsoportok.

A „aralkilcsoport” kifejezés a leírás szerinti értelemben, vagy mint
30 aralkiloxics csoport része olyan tetszőleges arilcsoportként értelmezendő - úgymint a fent említettek - ami egy alkilcsoportához kapcsolódik, amely utóbbi 1-6 szénatomból álló egyenes vagy elágazó lánc. Előnyösen a lánc 1-3 szénatomot tartalmaz. Előnyös arilcsoport a fenilcsoport, amely lehet szubsztituált vagy szubsztituálatlan. Előnyös szubsztituensek és megvalósítások a fent az arilcsoportnál említettek.

A „szubsztituált fenilcsoportokra” szemléltető példák az *o*-tolil-, *m*-tolil-, *p*-tolil-, *p*-fluorfenil- és *p*-klórfenilcsoport.

A „heteroarilcsoport” kifejezés a leírás szerinti értelemben, vagy mint heteroarilcsoport része 5-14 gyűrűatomos, szénatomokat és 1, 2 vagy 3 oxigén, nitrogén, vagy kén heteroatomot tartalmazó csoportokat jelent (a heteroarilcsoportra példák: tienil-, benzo[*b*]tienil, nafto[2,3-*b*]tienil-, tiantrenil-, furil-, piranil-, izobenzofuranil-, benzoxazolil-, kromenil-, xantenil-, fenoxatiinil-, 2*H*-pirrolil-, pirrolil-, imidazolil-, pirazolil-, piridil-, pirazinil-, pirimidinil-, piridazinil-, indolizinil-, izoindolil-, 3*H*-indolil-, indolil-, indazolil-, purinil-, 4*H*-kinolizinil-, izokinolil-, kinolil-, ftalazinil-, naftiridinil-, kinazolinil-, cinnolinil-, pteridinil-, 4*aH*-karbazolil-, karbazolil-, β-karbolinil-, fenantridinil-, akridinil-, perimidinil-, fenantrolinil-, fenazinil-, izotiazolil-, fenotiazinil-, izoxazolil-, furazanil- és fenoxazinilcsoportok).

Szemléltető és előnyös példák a heteroarilcsoportokra a 2-piridil-, 3-piridil-, 4-piridil-, 2-furil-, 3-furil-, 1-tienil- és 2-tienilcsoport.

Egy előnyös megvalósítás szerint az (I) általános képletű vegyületben n jelentése 1.

Egy további megvalósítás szerint az (I) általános képletű vegyületben R^1 jelentése hidrogénatom.

Egy másik előnyös megvalósítás szerint az (I) általános képletű vegyületben R^2 jelentése szubsztituálatlan alkilcsoport, úgymint metilcsoport.

Egy másik előnyös megvalósítás szerint az (I) általános képletű vegyületben R^{11} jelentése hidrogénatom.

Egy másik előnyös megvalósítás szerint az (I) általános képletű vegyületben R^3 jelentése hidrogénatom.

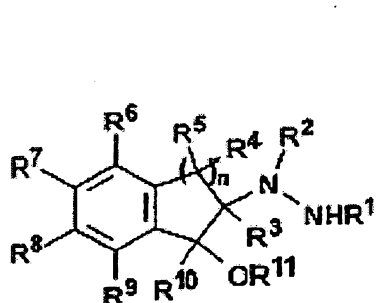
Egy további előnyös megvalósítás szerint az (I) általános képletű vegyületben R^4 , R^5 és R^{10} jelentése hidrogénatom.

Egy még további előnyös megvalósítás szerint az (I) általános képletű vegyületben R^6 , R^7 , R^8 és R^9 jelentése hidrogénatom.

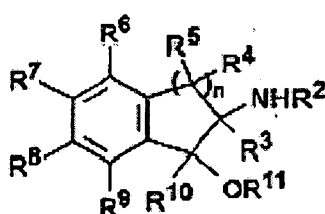
A találmány másik tárgyát az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárás képezi.

Az (I) általános képletű vegyületeket a (II) általános képletű aminoalkoholokból kiindulva szintetizáltuk vagy a (III) általános képletű *N*-nitrozoszármazékokon, vagy a (IV) általános képletű oxadiazinokon keresztül. A (III) általános képletű nitrozovegyületeket a (II) általános képletű aminoalkoholokból kaptuk enyhén savas vizes oldatban nátrium-nitrit felhasználásával [A. A. Potekhin, A. O. Safronov, Zhur. Org. Khim., 17, 379- 386. (1981);

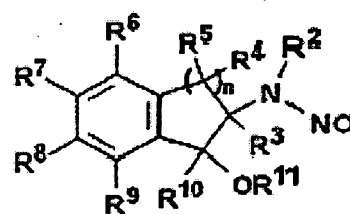
- H. Takahashi, T. Senda, K. Higashiyama, Chem. Pharm. Bull., 39, 836-842. (1991); J-K. Shen, H. Katayama, N. Takatsu, I. Shiro, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2087-2097. (1993)] vagy más jól ismert *N*-nitrozálási módszerrel [M. A. Zolfigol, M. H. Zebarjadian, G. Chehardoli, H. Keypour, S. Salehzadeh, M. Shamsipur, J. Org. Chem., 66, 3619-3620. (2000)]. A (III) általános képletű nitrozovegyületek redukcióit vagy tetrahidrofuránban lítium-alumínium-hidrid felhasználásával [H. Takahashi, T. Senda, K. Higashiyama, Chem. Pharm. Bull., 39, 836-842. (1991)], vagy vizes ecetsavban cinkpor felhasználásával végeztük [D. L. Trepanier, V. Sprancmanis, K. G. Wiggs, J. Org. Chem., 29, 668-672. (1964)]. A (IV) általános képletű oxadiazinok (a R^{12} és R^{13} jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy együtt egy 5-7 tagú telített heterociklust jelentenek) – amelyeket a (II) általános képletű aminoalkoholokból és (V) általános képletű oxaziridinekből kaptunk [E. Schmitz, S. Schramm, Cs. Szántay, Zs. Kardos, Liebigs Ann. Chem., 1043-1046 (1983)] – savas hidrolízise az (I) általános képletű hidrazinoalkoholokat szolgáltatta. A kapott (I) általános képletű vegyületben a R^{11} és R^1 jelentése hidrogénatom. Ezek a R^{11} és R^1 csoportok más csoportokká alakíthatók, például az alkilezés vagy acilezés ismert módszereivel.



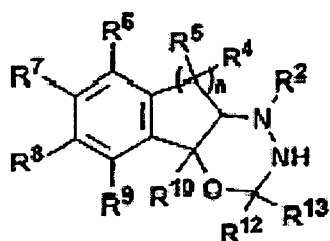
I



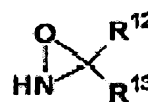
II



III



IV



V

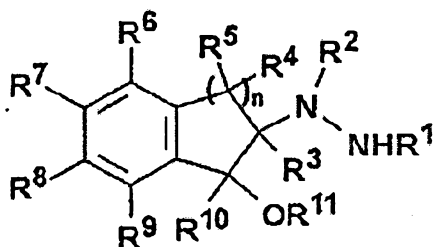
A (II) általános képletű aminoalkoholokat tiszta diasztereomereikként használtuk fel. Az (I) általános képletű vegyületek enantiomereinek szintézisének az enantiomertiszta

(II) általános képletű aminoalkoholokból indultunk ki. Az átalakulások észrevehető mértékű racemizáció nélkül mentek végbe.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sók formájában használatosak. A „gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sók” kifejezés alkalmazható az

(I) általános képletű bázisvegyület bármely nem toxikus szerves és szervetlen savaddíciós sójára. A szervetlen savakra, amelyek megfelelő sókat képeznek, szemléltető példák a sósav, hidrogén-bromid, kénsav, és foszforsav. Szemléltető példák a szerves savakra, amelyek megfelelő sókat képeznek, az ecetsav, tejsav, malonsav, borostyánkősav, glutársav, fumársav, almasav, borkősav, citromsav, aszkorbinsav, maleinsav, benzoésav, fenilecetsav, fahéjsav, metánszulfonsav és szalicilsav.

A találmány további tárgyát képezi a réztartalmú aminoszáz gátlásának eljárása, amely eljárás tartalmazza az aminoszáz érintkeztetését vitélét egy (I') képletű vegyület vagy annak egy izomerje vagy gyógyászati lag elfogadható szolvátja, hidrátja vagy annak sója hatékony gátló mennyiségével;



(I')

a képletben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-, aralkil-, 2-5 szénatomos alkanoil-, aroil- vagy heteroaroil-csoport;

R² jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkil- vagy adott esetben szubsztituált aralkilcsoport;

R³–R⁵ és R¹⁰, amelyek lehetnek azonosak vagy különbözőek, jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, adott esetben szubsztituált aralkil-; adott esetben szubsztituált fenil- vagy adott esetben szubsztituált heteroaril-csoport;

R³ és R¹⁰ *cisz* vagy *transz* térállásúak;

R¹¹ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 2-5 szénatomos alkanoil- vagy aralkilcsoport;

R⁶–R⁹, amelyek lehetnek azonosak vagy különbözőek, jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, halogénatom, hidroxil-, adott esetben

szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxi-; adott esetben szubsztituált aralkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkilamino-csoport;
n jelentése 1, 2 vagy 3.

Egy megvalósítás szerint az (I) általános képletű vegyületeket a kötőszöveti
5 gyulladáshoz kapcsolódó állapotok és betegségek kezelésére vagy megelőzésére alkalmazzuk. A vegyületek különösen olyan állapotok vagy betegségek kezelésére alkalmasak, mint a reumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica és osteoarthritis.

Egy másik megvalósításban az (I) általános képletű vegyületeket a gyomor- és
bélrendszeri gyulladáshoz kapcsolódó állapotok és betegségek, különösen a Crohn-betegség, fekélyes
10 vastagbélgyulladás és irritábilis bél szindróma kezelésére vagy megelőzésére alkalmazzuk.

Ismét egy másik megvalósításban az (I) általános képletű vegyületeket a központi
idegrendszeri gyulladáshoz kapcsolódó állapotok és betegségek, köztük a sclerosis multiplex, az Alzheimer-kór és az ischaemiás stroke-kal szövődött agyi ischaemia-reperfúziós károsodás
kezelésére vagy megelőzésére alkalmazzuk.

Egy másik megvalósításban az (I) általános képletű vegyületeket a légzőszervi
15 gyulladáshoz kapcsolódó állapotok és betegségek kezelésére vagy megelőzésére alkalmazzuk. A vegyületek különösen olyan állapotok vagy betegségek kezelésére alkalmasak, mint az asthma és a felnőttkori légzőszervi distressz szindróma.

Egy másik megvalósításban az (I) általános képletű vegyületeket a krónikus
20 gyulladáshoz kapcsolódó bőrbetegségek, különösen az olyanok, mint a psoriasis, allergiás bőrelváltozások, lichen planus és pityriasis rosea kezelésére vagy megelőzésére alkalmazzuk.

Ismét egy másik megvalósításban az (I) általános képletű vegyületeket a szénhidrát-
anyagcserével kapcsolatos állapotok és betegségek és azok szövődményei, úgymint a
25 diabetes és a diabetes szövődményei, mikrovaskuláris és makrovaskuláris betegségek, mint az atherosclerosis, vaszkuláris retinopathiák, nephropathiák és neuropathiák, mint polyneuropathiák, mononeuropathiák és vegetatív neuropathia kezelésére vagy megelőzésére alkalmazzuk.

Ismét egy másik megvalósításban az (I) általános képletű vegyületeket a zsírsejtek
30 differenciálódásának vagy működésének rendellenességeivel összefüggő vagy azok által okozott betegségek, mint az atherosclerosis vagy elhízás kezelésére vagy megelőzésére alkalmazzuk.

Ismét egy másik megvalósításban az (I) általános képletű vegyületeket a simaizomsejtek működésének rendellenességeivel összefüggő vagy azok által okozott betegségek, mint az atherosclerosis kezelésére vagy megelőzésére alkalmazzuk.

Egy másik megvalósításban az (I) általános képletű vegyületeket érbetegségek, mint az atheromatosus és nem atheromatosus arteriosclerosis, ischaemiás szívbetegség, valamint Raynaud-kór és -jelenség kezelésére vagy megelőzésére alkalmazzuk.

E találmánynak szintén tárgyai ezen (I) általános képletű új vegyületekből készült gyógyszerkészítmények, valamint az ilyen készítmények előállításának eljárásai is.

Az itt ismertetett vegyületek némelyike tartalmazhat egy vagy több aszimmetriacentrumot és így eredményezhet enantiomereket, diasztereomereket és más sztereoizomer formákat, amelyeket a találmány mind magába foglalja. A találmány szintén felöleli a racém elegyeket, a rezolvált formákat és azok keverékeit, valamint az egyes enantiomereket, amelyek a szakember számára ismert eljárásokkal elválaszthatóak.

Amikor az itt leírt vegyületek olefines kettős kötéseket vagy más geometriai aszimmetriához vezető centrumokat tartalmaznak, és a leírásban nem adjuk meg másként, akkor mind az E és Z geometriai izomerek egyaránt beleértendők a vegyületbe.

A leírás szerinti értelemben a „sztereoizomerek” kifejezés az egyes molekulák összes olyan izomerjének általános megnevezése, amelyek csak atomjaik térbeli elhelyezkedésében különböznek. Ebbe beletartoznak az egynél több kiralitáscentrummal rendelkező vegyületek enantiomerei és izomerjei, amelyek nem tükörképei egymásnak (diasztereomerek).

Az „aszimmetriacentrum” vagy „kiralitáscentrum” kifejezés olyan szénatomot jelent, amelyhez négy különböző funkciós csoport kapcsolódik.

Az „enantiomer” kifejezés olyan molekulát jelent, amely nem hozható fedésbe tükörképével és ezért optikailag aktív, ahol is az enantiomer a polarizált fény síkját az egyik irányba forgatja el, a tükörképe pedig a polarizált fény síkját az ellenkező irányba forgatja el.

A „racém” kifejezés enantiomerek egyenlő részeiből álló keverék jelzője, amely pedig optikailag inaktív.

A „rezolválás” kifejezés egy molekula két enantiomer formája közül az egyiknek az elválasztását, feldúsítását (koncentrációját) vagy elhasználását (deplécióját) jelenti. Az „enantiomerfelesleg” kifejezés olyan keverékre vonatkozik, amelyben az egyik enantiomer nagyobb koncentrációban van jelen, mint a tükörképi párja.

Amikor bármelyik változó egynél többször fordul elő bármelyik összetevőben vagy az (I) általános képletben, értékének megadása minden egyes előfordulásakor független bármelyik másik előfordulásánál való megadásánál.

5 Úgyszintén a szubsztituensek és/vagy változók kombinációi csak akkor megengedettek, ha az ilyen kombinációk stabil vegyületeket eredményeznek.

A találmány eljárást nyújt azon betegségek kezelésére, amelyekben a VAP-1 szerepet játszik, a VAP-1 SSAO aktivitásának szelektív gátlásával, amely eljárás magában foglalja egy, az (I) általános képlettel jellemzett vegyületek osztályából kiválasztott vegyület gyógyászatilag hatékony dózisának beadását az azt igénylő állatnak, amelynek
10 során egy vagy több (I) általános képletű vegyület kerül beadásra egy vagy több nem toxikus, gyógyászatilag elfogadható vivőanyaggal és/vagy töltőanyaggal és/vagy hatásfokozó anyaggal és kívánt esetben más hatóanyagokkal együtt.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatóak gyulladásos állapotok és betegségek, többek között, de nem kizárólag a kötőszöveti gyulladásos állapotok és
15 betegségek kezelésére, így a spondylitis ankylopoetica, Reiter-szindróma, arthritis psoriatica, osteoarthritis vagy degeneratív ízületi betegség, rheumatoid arthritis, Sjögren-szindróma, Behcet-szindróma, kiújuló polychondritis, szisztémás lupus erythematosus, discoid lupus erythematosus, szisztémás sclerosis, eozinofil fasciitis, polymyositis és dermatomyositis, polymyalgia rheumatica, vasculitis, arteritis temporalis, polyarteritis
20 nodosa, Wegener-granulomatosis, kevert kötőszöveti betegség és fiatalkori rheumatoid arthritis kezelésére; gyomor-bélrendszeri gyulladásos állapotok és betegségek, mint a Crohn-betegség, fekélyes vastagbélgyulladás, irritábilis bél szindróma (vastagbélgörcsök), a máj fibrotikus állapotai, a szájnyálkahártya gyulladása (stomatitis) és a kiújuló stomatitis aphthosa kezelésére; a központi idegrendszer gyulladásos állapotai és betegségei, mint a
25 sclerosis multiplex, Alzheimer-kór, és az ischaemiás stroke-kal szövődött ischaemia-reperfüziós agyi károsodás kezelésére; légzőrendszeri gyulladásos állapotok és betegségek, mint az asthma, krónikus obstruktív tüdőbetegség és felnőttkori légzőszervi distressz szindróma kezelésére; valamint a bőr gyulladásos állapotai és betegségei, mint a kontakt dermatitis, atopiás dermatitis, psoriasis, pityriasis rosea, lichen planus és pityriasis rubra
30 pilaris kezelésére.

Azonfelül a találmány szerinti vegyületek alkalmazhatóak a szénhidrát-anyagcsere betegségei és azok szövődményei kezelésére, így a diabetes és a diabetes szövődményei, többek között, de nem kizárólag a mikrovaszkuláris és makrovaszkuláris betegségek, mint az atherosclerosis, vaszkuláris retinopathiák, retinopathia, nephropathia és nephrosis

szindróma, neuropathiák, mint a polyneuropathiák, mononeuropathiák és vegetatív neuropathiák, fekélyek a lábon és ízületi problémák, valamint fokozott fertőzésveszély kezelésére; a zsírsejtek differenciálódásának vagy működésének rendellenességeivel összefüggő vagy azok által okozott betegségek, mint az atherosclerosis vagy elhízás 5 kezelésére; és végül az érbetegségek, mint az atheromatosus és nem atheromatosus arteriosclerosis, ischémias szívbetegség, többek között a myocardialis infarktus, perifériás artériaelzáródás, thromboangiitis obliterans (Buerger-kór), valamint Raynaud-kór és - jelenség kezelésére.

E vegyületek különösen alkalmasak az atherosclerosis kezelésére.

10 Ismert, hogy a VAP-1 a zsírsejteken, simaizomsejteken, endothelsejteken fejeződik ki és kapcsolódik a gyulladásához. Az atheroscleroticus plakk felgyülemlett intracelluláris és extracelluláris lipidekből, simaizomsejtekből, kötőszövetből és glükózaminoglikánokból áll. Atherosclerosisban a legkorábban kimutatható elváltozás a „zsíros csík” (fatty streak) (ez lipiddel telt „habos” sejtekből áll, amelyek a keringésből monocytákként az intima 15 subendothelialis rétegébe vándorolt makrofágok), amely később fibrózus (rostos) plakká alakul át (ez kötőszövettel, intracelluláris és extracelluláris lipidekkel körülvett intimalis simaizomsejtekből áll).

A „gyulladás kezelése” kifejezés úgy értendő, hogy beletartozik a találmány szerinti vegyületek beadása egy betegnek adott célból, amely célok közé a gyulladásos 20 állapot vagy betegség profilaxisa, enyhítése, megelőzése vagy gyógyítása tartozhat. Az ilyen kezelés nem szükségszerűen kell, hogy teljesen enyhítse a gyulladásos állapotot vagy betegséget. Továbbá az ilyen kezelés alkalmazható a szakember számára ismert más hagyományos kezelésekkel együtt a gyulladásos állapot csökkentésére.

A találmány szerinti vegyületek beadhatók testtömegkilogrammmra vonatkoztatva 25 kb. 0,1 $\mu\text{g/kg}$ -tól kb. 300 mg/kg -ig, előnyösen 1,0 $\mu\text{g/kg}$ -tól 10 mg/kg -ig terjedő dózistartományban található hatékony mennyiségben. A találmány szerinti vegyületek beadhatók napi egyetlen dózisban, vagy a teljes napi dózis beadható napi kettő, három vagy négy alkalomra elosztva.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények beadhatóak bármilyen olyan 30 állatfajnak, amelyen a találmány szerinti vegyületek képesek jótékony hatásukat kifejteni. Ezek között is legelső az ember, jóllehet a találmányt nem szántuk ilyen értelemben korlátozottnak.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények beadhatók bármilyen olyan úton, amellyel elérhető a kívánt cél. Például a beadás történhet parenterális, szubkután,

intravénás, intratekális, intramuszkuláris, intraperitoneális vagy intradermális injekció útján, vagy transzdermális, bukkális, oromukozális, okuláris úton vagy inhalációval. Másik lehetőség szerint vagy egyidejűleg a beadás történhet orális úton is. Különösen előnyös az orális beadás. A beadott dózis függ a benne részesülő korától, egészségi állapotától és
5 tömegétől, az esetleges egyidejű kezelés fajtájától, a kezelés gyakoriságától és a kívánt hatás természetétől.

A gyógyszer-tanilag hatékony vegyületeken felül a vegyületekből készült gyógyszerkészítmények tartalmazhatnak megfelelő gyógyászati lag elfogadható vivőanyagokat, amelyek magukban foglalják az adalékanyagokat és segédanyagokat,
10 amelyek megkönnyítik a hatóanyagok feldolgozását olyan készítményekké, amelyek a gyógyászatban alkalmazhatóak. A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket olyan módszerrel gyártjuk, amely önmagában ismert, például hagyományos keverési, granulálási, drasztírozási, feloldási vagy liofilizálási eljárásokkal. Így az orális felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények nyerhetők a hatóanyagok szilárd segédanyagokkal való
15 kombinálásával, adott esetben az így kapott keverék megőrlésével, és ha kívánt vagy szükséges, alkalmas segédanyagok hozzáadása után a granulátumkeverék feldolgozásával tabletták vagy drasztémagok nyérése céljából.

Alkalmas segédanyagok különösen a töltőanyagok, mint a szacharidok, például a laktóz, szacharóz, mannitol vagy szorbitol, cellulózkészítmények és/vagy kalcium-foszfátok, például trikálcium-foszfát vagy kalcium-hidrogénfoszfát, valamint kötőanyagok,
20 mint például a kukoricakeményítőből, búzakeményítőből, rizskeményítőből, burgonyakeményítőből készült keményítőpaszta, zselatin, tragakanta, metilcellulóz, hidroxipropilcellulóz, nátrium-karboximetilcellulóz és/vagy polivinilpirrolidon. Kívánt esetben adhatók hozzá dezintegráló szerek, mint a fent említett keményítőfajták és a
25 karboximetil-keményítő, keresztkötésű polivinilpirrolidon, agar-agar, algin-sav vagy annak sója, mint a nátrium-alginát. Adalékanyagok ezen kívül a folyást szabályozó szerek és a csúsztatószer-ek, például a szilikagél, talkum, sztearinsav vagy annak sói, mint a magnézium-sztearát vagy a kalcium-sztearát és/vagy polietilén-glikol. A drasztémagokat megfelelő bevonatokkal látják el, amelyek kívánt esetben ellenállnak a gyomornedvnek. E
30 célra alkalmasak a tömény szacharidoldatok, amelyek adott esetben tartalmazhatnak gumiarábikumot, talkumot, polivinilpirrolidont, polietilén-glikolt és/vagy titán-dioxidot, lakkoldatokat és alkalmas szerves oldószereket vagy oldószer-elege-yeket. A gyomornedvnek ellenálló bevonatok készítésére megfelelő cellulózkészítmények, mint acetilcellulóz-ftalát vagy hidroxipropilcellulóz-ftalát oldatát használják. Lassú hatóanyag-leadású és elnyújtott

hatóanyag-leadású összetételek kaphatóak bizonyos segédanyagokkal, mint a metakrilsav-
etilakrilát kopolimerekkel, metakrilsav- etil-akrilát kopolimerekkel, metakrilsav-metil-
metakrilát kopolimerekkel és metakrilsav-metil-metilakrilát kopolimerekkel. Festékek
vagy pigmentek adhatók hozzá a tablettákhoz vagy drazsébevonatokhoz, például
5 azonosítás céljából vagy hatóanyag dózisok kombinációinak megkülönböztetése végett.

Egyéb orálisan alkalmazható gyógyszerkészítmények közé tartoznak a zselatinból
készült egybeillesztéssel záródó kapszulák, valamint a zselatinból és plasztikusságot
biztosító anyagból, úgymint glicerinnél és szorbitolból készült lágy, zárt kapszulák. Az
egybeillesztéssel záródó kapszulák tartalmazhatják a hatóanyagokat granulátum
10 formájában, amely keverve lehet töltőanyagokkal, mint laktózzal, kötőanyagokkal, mint a
keményítővel, és/vagy csúsztatóanyagokkal, úgymint talkummal vagy magnézium-
sztearáttal, adott esetben pedig stabilizátorokkal. A lágy kapszulákban a hatóanyagok
előnyösen alkalmas folyadékokban, úgymint zsíros olajokban vagy folyékony paraffinban
vannak feloldva vagy szuszpendálva. Ezenfelül hozzáadhatók stabilizátorok is.

A parenterális beadásra alkalmas összetételek közé tartoznak a vízdoldékony
formában, például vízdoldékony sókként és alkalikus oldatokként található hatóanyagok
vizes oldatai. Különösen előnyös sók a maleátok, fumarátok, szukcinátok, S,S-tartarátok és
R,R-tartarátok. Azonfelül a hatóanyagok szuszpenziói beadhatóak mint megfelelő olajos
injekciók. Az alkalmas lipofil oldószerek vagy vivőanyagok közé tartoznak a zsíros olajok,
20 például a szeszámolaj, a szintetikus zsírsavészterek, például az etil-oleát, a trigliceridek
vagy a polietilénlikol-400 (a vegyületek oldódnak PEG-400-ban). A vizes injekciós
szuszpenziók tartalmazhatnak olyan anyagokat, amelyek növelik a szuszpenzió
viszkozitását, például nátrium-karboximetilcellulózt, szorbitolt és/vagy dextránt. Adott
esetben a szuszpenzió szintén tartalmazhat stabilizátorokat.

A következő példák szemléltető, de nem korlátozó célúak a találmány szerinti
eljárásra és készítményekre nézve. A számos körülmény és paraméter egyéb olyan
alkalmas módosításai és átdolgozásai is, amelyek rendszeresen jelentkeznek és a
szakember számára nyilvánvalóak, a találmány alapgondolatához és tárgyköréhez
tartoznak.

30

1. példa

(1S,2S)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-hidrogénmaleát (1)

NaNO₂ (11,25 g, 163 mmol) vízzel (80 ml) készült oldatát erőteljes kevertetés
mellett jeges vízfürdőn cseppenként hozzáadtuk (1S,2S)-2-metilamino-1-indanol (13,30 g,

81,5 mmol) vízzel (150 ml) készült szuszpenziójához, majd AcOH-at (7,39 g, 123 mmol) adtunk hozzá cseppenként. Az elegyet szobahőmérsékleten 12 órán át kevertettük, majd EtOAc-tal (4 x 150 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist szárítottuk (szárított Na₂SO₄) és csökkentett nyomáson bepároltuk, így kristályos termékként kaptunk 14,35 g *N*-nitrozoszármazékot, amelyet a következő lépésben további tisztítás nélkül használtunk fel.

(1*S*,2*S*)-2-metilamino-*N*-nitroso-1-indanol (10,00 g, 52,0 mmol) THF-nal (80 ml) készült oldatát cseppenként hozzáadtuk LiAlH₄ (3,95 g, 104 mmol) THF-nal (200 ml) készült, kevertetett és jéggel hűtött szuszpenziójához és az elegyet a környezet hőmérsékletén 3 órán át kevertettük. A LiAlH₄ feleslegét víz (8 ml) és THF (50 ml) elegyével elbontottuk, a kapott csapadékot kiszűrtük és mostuk EtOAc-tal (4 x 100 ml). Az egyesített szűrletet és mosófolyadékot szárítottuk (szárított Na₂SO₄) és csökkentett nyomáson bepároltuk. A kristályos maradékot ekvivalens mennyiségű maleinsav EtOH és Et₂O elegyével készült oldatával reagáltattuk, így kristályos hidrogénmaleát-sót kaptunk, amelyek kiszűrtünk és átkristályosítottunk.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 3,08 (4H, om, CHCH₂, NCH₃), 3,43 (1H, m, CHCH₂), 3,87 (1H, m, NCH), 5,47 (1H, d, *J* = 6,6 Hz, OCH), 6,29 (2H, s, CHCOOH), 7,34 (1H, m, C₆H₄), 7,39 (3H, m, C₆H₄).

20 2. példa

(1*R**,2*R**)-2-(1-Etilhidrazino)-1-indanol-hidrogénmaleát (2)

NaNO₂ (1,38 g, 20 mmol) vízzel (10 ml) készült oldatát erőteljes kevertetés mellett jeges vízfürdön cseppenként hozzáadtuk (1*R**,2*R**)-2-etilamino-1-indanol (1,77 g, 10 mmol) vízzel (50 ml) készült szuszpenziójához, majd AcOH-at (0,90 g, 15 mmol) adtunk hozzá cseppenként. Az elegyet szobahőmérsékleten 8 órán át kevertettük, majd EtOAc-tal (4 x 50 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist szárítottuk (szárított Na₂SO₄) és csökkentett nyomáson bepároltuk, így kristályos termékként kaptunk 1,95 g *N*-nitrozoszármazékot, amelyet a következő lépésben további tisztítás nélkül használtunk fel.

(1*R**,2*R**)-2-etilamino-*N*-nitroso-1-indanol (1,95 g, 9,5 mmol) THF-nal (20 ml) készült oldatát cseppenként hozzáadtuk LiAlH₄ (0,72 g, 19,0 mmol) THF-nal (50 ml) készült, kevertetett szuszpenziójához és a keveréket 2 órán át refluxáltattuk. A LiAlH₄ feleslegét víz (1,5 ml) és THF (20 ml) elegyével elbontottuk, a kapott csapadékot kiszűrtük és mostuk EtOAc-tal (2 x 75 ml). Az egyesített szerves fázist szárítottuk (szárított Na₂SO₄) és csökkentett nyomáson bepároltuk. Az olajos maradékot ekvivalens mennyiségű

maleinsav EtOH és Et₂O elegyével készült oldatával reagáltattuk, így kristályos hidrogénmaleát-sót kaptunk, amelyek kiszűrtünk és átkristályosítottunk.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 1,41 (3H, t, *J* = 7,2 Hz, CH₃), 3,14 (1H, dd, *J* = 16,2, 8,3 Hz, CHCH₂), 3,47 (3H, om, CHCH₂, NCH₂), 4,04 (1H, m, NCH), 5,46 (1H, d, *J* = 6,4, OCH), 6,29 (2H, s, CHCOOH), 7,30-7,45 (4H, om, C₆H₄).

3. példa

(1*R**,2*R**)-2-(1-Etilhidrazino)-1-indanol-hidrogénmaleát (2)

1-oxa-2-azaspiro[2,5]oktán (1,12 g, 9,9 mmol) éterrel (20 ml) készült oldatához (1*R**, 2*R**)-2-etilamino-1-indanol (1,75 g, 9,9 mmol) THF-nal (25 ml) készült oldatát adtuk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 45 percig kevertettük, ezután szárazra pároltuk. 5%-os sósavat (50 ml) hozzáadtunk a maradékhoz és az elegyet a környezet hőmérsékletén 1 órán át kevertettük. Az elegyet mostuk Et₂O-rel (2 x 30 ml), jeges hűtés mellett Na₂CO₃-tal átlugosítottuk és EtOAc-tal (3 x 50 ml) extraháltuk. Az egyesített EtOAc-os extraktumot szárítottuk (szárított Na₂SO₄) és csökkentett nyomáson bepároltuk. Az olajos maradékot ekvivalens mennyiségű maleinsav EtOH és Et₂O elegyével készült oldatával reagáltattuk, így kristályos hidrogénmaleát-sót kaptunk, amelyek kiszűrtünk és átkristályosítottunk.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): lásd a 2. példánál.

4. példa

(1*R**, 2*R**)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-hidrogénmaleát (4)

Cinkpor (2,62 g, 40 mmol) vízzel (10 ml) készült, jéggel hűtött és kevertetett szuszpenziójához (1*R**,2*R**)-2-metilamino-*N*-nitrozo-1-indanol-hidrogénmaleát [1,92 g, 10 mmol, (1*R**,2*R**)-2-metilamino-1-indanolból készítve az 1. példa szerint] AcOH-val (18 ml) készült oldatát adtuk hozzá cseppenként 45 perces időtartam alatt. Az adagolás közben a reakcióelegy hőmérsékletét 20-25°C között tartottuk kívülről történő hűtéssel. Az adagolás befejezése után az elegyet 50°C-on 1 órán át kevertettük, majd szívással leszűrtük, és a cink maradékát mostuk víz (15 ml) és AcOH (5 ml) elegyével. Az egyesített szűrletet és mosófolyadékot vákuumban kb. 10 ml-re bepároltuk. A jeges hűtésű oldatot átlugosítottuk NaOH-oldattal és Et₂O-rel (4 x 50 ml) extraháltuk. Az egyesített éteres extraktumot szárítottuk (szárított Na₂SO₄) és csökkentett nyomáson bepároltuk. A kristályos maradékot ekvivalens mennyiségű maleinsav EtOH és Et₂O elegyével készült

oldatával reagáltattuk, így kristályos hidrogénmaleát-sót kaptunk, amelyek kiszűrtünk és átkristályosítottunk.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 3,05 (1H, m, CHCH₂), 3,11 (3H, s, NCH₃), 3,43 (1H, m, CHCH₂), 3,86 (1H, m, NCH), 5,47 (1H, d, *J* = 6,6 Hz, OCH), 6,28 (2H, s, CHCOOH),
5 7,34 (1H, m, C₆H₄), 7,39 (3H, m, C₆H₄).

5. példa

(1*R**, 2*R**)-2-(1-Etilhidrazino)-1-indanol-hidrogénmaleát (2)

(1*R**, 2*R**)-2-Etilamino-*N*-nitrozo-1-indanolból [1,94 g, 9,4 mmol, (1*R**, 2*R**)-2-
10 etilamino-1-indanolból (1,77 g, 10 mmol) készítve a 2. példa szerint], cinkporból (2,46 g, 37,6 mmol) és vízből (15 ml) készült, kevertetett szuszpenzióhoz jégacetet (3,00 g, 50 mmol) adtunk hozzá cseppenként 1 órás időtartam alatt. Az adagolás közben a reakcióelegy hőmérsékletét 20-25°C között tartottuk kívülről történő hűtéssel. Ezt követően a reakcióelegyet 60°C-on 1 órán át kevertettük, hagytuk lehűlni, majd a cinkpor
15 maradékát szívással leszűrtük és mostuk vízzel (15 ml). Az egyesített szűrletet és mosófolyadékot átlúgosítottuk vizes NaOH-oldattal és CHCl₃-mal (4 x 50 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist szárítottuk (szárított Na₂SO₄) és csökkentett nyomáson bepároltuk. Az olajos maradékot ekvivalens mennyiségű maleinsav EtOH és Et₂O elegyével készült oldatával reagáltattuk, így kristályos hidrogénmaleát-sót kaptunk,
20 amelyek kiszűrtünk és átkristályosítottunk.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): lásd a 2. példánál.

6. példa

(1*R*, 2*R*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-hidrogénmaleát (2)

25 (1*R*, 2*R*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol [1,45 g, 8,1 mmol, (1*R*, 2*R*)-2-metilamino-1-indanolból (1,63 g, 10 mmol) készítve az 1. példa szerint] ekvivalens mennyiségű maleinsav EtOH és Et₂O elegyével készült oldatával reagáltattuk, így kristályos hidrogénmaleát-sót kaptunk, amelyek kiszűrtünk és átkristályosítottunk.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): ugyanaz, mint az 1. példában az (1*S*, 2*S*)-enantiomeré.

30

7. példa

(1*S*, 2*S*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-fumarát (7)

(1*S*, 2*S*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol [1,43 g, 8 mmol, (1*S*, 2*S*)-2-metilamino-1-indanolból készítve az 1. példa szerint] fumársav (0,47 g, 4 mmol) EtOH és Et₂O

elegyével készült oldatával reagáltattunk, így kristályos fumarátsót kaptunk, amelyek kiszűrtünk és átkristályosítottunk.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 3,05 (2 x 4H, om, CHCH₂, NCH₃), 3,42 (2 x 1H, m, CHCH₂), 3,83 (2 x 1H, m, NCH), 5,46 (2 x 1H, d, *J* = 6,6 Hz, OCH), 6,50 (2H, s, HOOCCH=CHCOOH), 7,34 (2 x 1H, m, C₆H₄), 7,40 (2 x 3H, m, C₆H₄).

8. példa

(1*R*,2*R*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-fumarát (8)

(1*R*,2*R*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanolt [1,43 g, 8 mmol, (1*R*,2*R*)-2-metilamino-1-indanolból készítve az 1. példa szerint] fumársav (0,47 g, 4 mmol) EtOH és Et₂O elegyével készült oldatával reagáltattunk, így kristályos fumarátsót kaptunk, amelyek kiszűrtünk és átkristályosítottunk.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): ugyanaz, mint a 7. példában az (1*S*,2*S*)-enantiomeré.

9. példa

(1*S*,2*S*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-szukcinát (9)

(1*S*,2*S*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanolt [1,43 g, 8 mmol, (1*S*,2*S*)-2-metilamino-1-indanolból készítve az 1. példa szerint] borostyánkősav (0,48 g, 4 mmol) EtOH és Et₂O elegyével készült oldatával reagáltattunk, így kristályos szukcinátsót kaptunk, amelyek kiszűrtünk és átkristályosítottunk.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 2,45 (4H, s, HOOCCH₂CH₂COOH), 3,04 (2 x 4H, om, CHCH₂, NCH₃), 3,39 (2 x 1H, m, CHCH₂), 3,73 (2 x 1H, m, NCH), 5,43 (2 x 1H, d, *J* = 6,5 Hz, OCH), 7,30-7,45 (2 x 4H, om, C₆H₄).

10. példa

(1*R*,2*R*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-szukcinát (10)

(1*R*,2*R*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanolt [1,43 g, 8 mmol, (1*S*,2*S*)-2-metilamino-1-indanolból készítve az 1. példa szerint] borostyánkősav (0,48 g, 4 mmol) EtOH és Et₂O elegyével készült oldatával reagáltattunk, így kristályos szukcinátsót kaptunk, amelyek kiszűrtünk és átkristályosítottunk.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): ugyanaz, mint a 9. példában az (1*S*,2*S*)-enantiomeré.

11. példa

(1*S*,2*S*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-(*S,S*)-tartarát (11)

(1*S*,2*S*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanolt [1,43 g, 8 mmol, (1*S*,2*S*)-2-metilamino-1-indanolból készítve az 1. példa szerint] (*S,S*)-borkősav (0,60 g, 4 mmol) EtOH-lal készült oldatával reagáltattunk, így kristályos tartarátsót kaptunk, amelyek kiszűrtünk és átkristályosítottunk.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 3,06 (2 x 4H, om, CHCH₂, NCH₃), 3,42 (2 x 1H, m, CHCH₂), 3,84 (2 x 1H, m, NCH), 4,34 (2H, s, HOOCCHOHCHOHCOOH), 5,47 (2 x 1H, d, *J* = 6,5 Hz, OCH), 7,30-7,45 (2 x 4H, om, C₆H₄).

12. példa

(1*R*,2*R*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-(*S,S*)-tartarát (12)

(1*R*,2*R*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanolt [1,43 g, 8 mmol, (1*R*,2*R*)-2-metilamino-1-indanolból készítve az 1. példa szerint] (*S,S*)-borkősav (0,60 g, 4 mmol) EtOH és EtOAc elegyével készült oldatával reagáltattunk, így kristályos (*S,S*)-tartarátsót kaptunk, amelyek kiszűrtünk és átkristályosítottunk.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 3,06 (2 x 4H, om, CHCH₂, NCH₃), 3,43 (2 x 1H, m, CHCH₂), 3,84 (2 x 1H, m, NCH), 4,34 (2H, s, HOOCCHOHCHOHCOOH), 5,47 (2 x 1H, d, *J* = 6,5 Hz, OCH), 7,30-7,45 (2 x 4H, om, C₆H₄).

13. példa

(1*S*,2*S*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-(*R,R*)-tartarát (13)

(1*R*,2*R*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanolt [1,43 g, 8 mmol, (1*R*,2*R*)-2-metilamino-1-indanolból készítve az 1. példa szerint] (*R,R*)-borkősav (0,60 g, 4 mmol) EtOH és EtOAc elegyével készült oldatával reagáltattunk, így kristályos (*R,R*)-tartarátsót kaptunk, amelyek kiszűrtünk és átkristályosítottunk.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): ugyanaz, mint a 12. példában az (1*R*,2*R*)-2-(1-metilhidrazino)-1-indanol-(*S,S*)-tartaráté.

14. példa

(1*R*,2*R*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-(*R,R*)-tartarát (14)

(1*S*,2*S*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanolt [1,43 g, 8 mmol, (1*S*,2*S*)-2-metilamino-1-indanolból készítve az 1. példa szerint] (*R,R*)-borkősav (0,60 g, 4 mmol) EtOH-lal készült

oldatával reagáltattunk, így kristályos (*R,R*)-tartarátsót kaptunk, amelyek kiszűrtünk és átkristályosítottunk.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): ugyanaz, mint a 11. példában az (1*S*,2*S*)-2-(1-metilhidrazino)-1-indanol-(*S,S*)-tartaráté.

5

19. példa

(1*S*,2*S*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-metoxiindán-hidrogénmaleát (19)

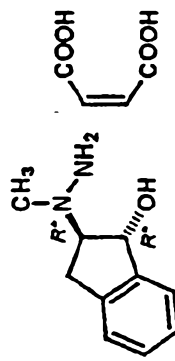
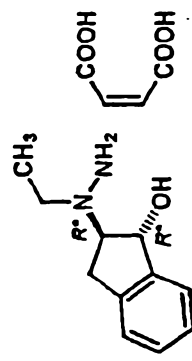
55%-os nátrium-hidrid szuszpenziót (2,00 g, 45,9 mmol) *n*-hexánnal mostunk és THF-ban (50 ml) szuszpendáltunk. Az 1. példa szerint készített (1*S*,2*S*)-2-metilamino-*N*-nitrozo-1-indanol (2,88 g, 15 mmol) THF-nal (90 ml) készült oldatát N₂-es öblítéssel gáztalanítottuk és cseppenként hozzáadtuk a NaH-szuszpensióhoz kevertetés és folyamatos N₂-es öblítés mellett 0°C-on 1 órás időtartam alatt. A kevertetést folytattuk 0°C-on 2 órán át, majd MeI (3,40 g, 24,0 mmol) THF-nal (30 ml) készült oldatát cseppenként hozzáadtuk a kevertetett szuszpenzióhoz 0°C-on. Az elegyet hagytuk szobahőmérsékletre felmelegedni és a felesleges NaH-et MeOH hozzáadásával elbontottuk. Az oldatot szárazra bepároltuk, a maradékot feloldottuk vízben (50 ml) és Et₂O-rel (3 x 50 ml) extraháltuk. Az egyesített éteres extraktumot mostuk vízzel (50 ml), majd szárítottuk (Na₂SO₄) és csökkentett nyomáson bepároltuk, így kaptunk 2,6 g sűrű sárga olajat, amelyet a következő lépésben további tisztítás nélkül használtunk fel.

(1*S*,2*S*)-2-Metilamino-*N*-nitrozo-1-metoxiindán (2,47 g, 12,0 mmol) THF-nal (30 ml) készült oldatát cseppenként hozzáadtuk LiAlH₄ (1,80 g, 47,4 mmol) THF-nal (90 ml) készült, kevertetett és jéggel hűtött szuszpenziójához. Az elegyet 0°C-on 3 órán át kevertettük, majd hagytuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A LiAlH₄ feleslegét víz (3.6 ml) és THF (25 ml) elegyével elbontottuk, a keletkező csapadékot kiszűrtük és EtOAc-tal (2 x 75 ml) mostuk. Az egyesített szűrletet szárítottuk (szárított Na₂SO₄) és csökkentett nyomáson bepároltuk. A maradékot ekvivalens mennyiségű maleinsav EtOH és Et₂O elegyével készült oldatával reagáltattuk, így kristályos hidrogénmaleát-sót kaptunk, amelyek kiszűrtünk és átkristályosítottunk.

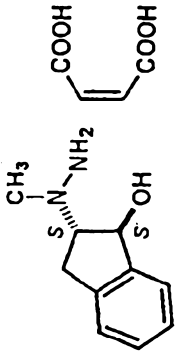
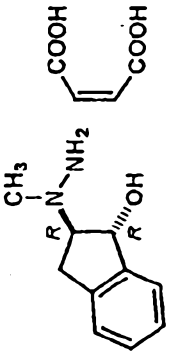
¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 3,01 (3H, s, NCH₃), 3,14 (1H, dd, *J* = 5,8, 17,1 Hz, CHCH₂), 3,48 (1H, dd, *J* = 8,3, 17,1 Hz, CHCH₂), 3,55 (3H, s, OCH₃), 4,11 (1H, m, NCH), 5,33 (1H, d, *J* = 4,5 Hz, OCH), 6,29 (2H, s, CHCOOH), 7,36-7,52 (4H, m, C₆H₄).

30

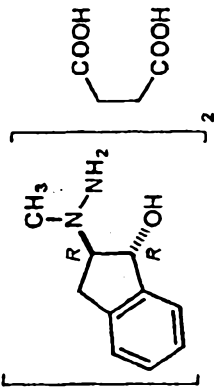
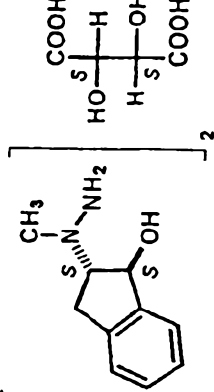
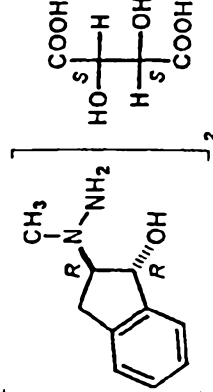
1. táblázat: Szintetizált racém vegyületek fizikai adatai

Szám	Szerkezet	Olva- dás- pont [°C]	Hozam [%]	Összeg- képlet- [Mw]	Elemanalízis számított/mért [%]			Szintézis
					C	H	N	
4		102-103	74	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₅ (294.30)	57.14	6.16	9.52	4. példa
			62		56.89	6.01	9.43	
2		92-94	68	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₅ (308.33)	58.43	6.45	9.09	2. példa
			45		58.22	6.15	9.16	3. példa
			61					5. példa

2. táblázat: Szintetizált enantiomer vegyületek fizikai adatai

Szám	Szerkezet	Olva- dás- pont [°C]	[α] _D ²⁰	Hozam [%]	Összeg- képlet- [M _w]	Elemanalízis számított/mért [%]			Szintézis
						C	H	N	
1		104-106	+23 (MeOH, c = 0.5)	74	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₅ (294.30)	57.14 57.37	6.16 6.03	9.52 9.45	1. példa
6		104-106	-23 (MeOH, c = 0.5)	72	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₅ (294.30)	57.14 56.86	6.16 5.92	9.52 9.49	6. példa

Szám	Szerkezet	Olva- dás- pont [°C]	$[\alpha]_D^{20}$	Hozam [%]	Összeg- képlet- [Mw]	Elemanalízis számított/mért [%]			Szintézis
						C	H	N	
7		163-166	+25 (MeOH, c = 0.5)	72	$C_{24}H_{32}N_4O_6$ (472.54)	61.00 59.61	6.83 6.70	11.86 11.84	7. példa
8		162-164	-25 (MeOH, c = 0.5)	69	$C_{24}H_{32}N_4O_6$ (472.54)	61.00 59.99	6.83 6.76	11.86 11.72	8. példa
9		132-134	+24 (MeOH, c = 0.5)	62	$C_{24}H_{34}N_4O_6$ (474.55)	60.74 60.53	7.22 7.18	11.81 11.87	9. példa

Szám	Szerkezet	Olva- dás- pont [°C]	$[\alpha]_D^{20}$	Hozam [%]	Összeg- képlet- [Mw]	Elemanalízis számított/mért [%]			Szintézis
						C	H	N	
10		130-132	-22 (MeOH, c = 0.5)	65	$C_{24}H_{34}N_4O_6$ (474.55)	60.74 60.81	7.22 7.05	11.81 11.64	10. példa
11		170-173	+13 (MeOH, c = 0.5)	73	$C_{24}H_{34}N_4O_8$ (506.55)	56.91 56.68	6.77 6.39	11.06 11.01	11. példa
12		155-157	-33 (MeOH, c = 0.5)	66	$C_{24}H_{34}N_4O_8$ (506.55)	56.91 57.14	6.77 6.75	11.06 10.92	12. példa

Szám	Szerkezet	Olva- dás- pont [°C]	$[\alpha]_D^{20}$	Hozam [%]	Összeg- képlet- [Mw]	Elemanalízis számított/mért [%]			Szintézis
						C	H	N	
13		156-158	+31 (MeOH, c = 0.5)	68	C ₂₄ H ₃₄ N ₄ O ₈ (506.55)	56.91 56.60	6.77 6.43	11.06 10.99	13. példa
14		171-173	-13 (MeOH, c = 0.5)	71	C ₂₄ H ₃₄ N ₄ O ₈ (506.55)	56.91 56.86	6.77 6.60	11.06 10.87	14. példa
19		113-115	+33 (c = 0.5, MeOH)		C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₅ (308.34)				19. példa

A példa

(1*S*,2*S*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol (SZE 5298)

(1*S*,2*S*)-2-Metilamino-*N*-nitrozo-1-indanol (1,92 g, 10,0 mmol) THF-nal (20 ml) készült oldatát cseppenként hozzáadtuk LiAlH₄ (0,76 g, 20 mmol) THF-nal (50 ml) készült, kevertetett és jéggel hűtött szuszpenziójához és az elegyet a környezet hőmérsékletén 3 órán át kevertettük. A LiAlH₄ feleslegét víz (1,5 ml) és THF (20 ml) elegyével bontottuk, a keletkező csapadékot kiszűrtük és EtOAc-tal (4 x 50 ml) mostuk. Az egyesített szűrletet szárítottuk (szárított Na₂SO₄) és csökkentett nyomáson bepároltuk.

10 A kristályos maradékot szűrtük és mostuk Et₂O-rel.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,59 (3H, s, NCH₃), 2,69 (1H, m, CHCH₂), 2,89 (1H, m, CHCH₂), 2,99 (1H, m, NCH), 3,48 (3H, br s, OH, NH₂), 5,22 (1H, d, *J* = 7,1 Hz, OCH), 7,12-7,28 (3H, om, C₆H₄), 7,38 (1H, d, *J* = 6,9 Hz, C₆H₄).

15 B/1 példa

(1*R*,2*S*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol (SZE 0000)

NaNO₂ (0,17 g, 2,46 mmol) vízzel (2 ml) készült oldatát erőteljes kevertetés mellett jeges vízfürdőn cseppenként hozzáadtuk (1*R*,2*S*)-2-metilamino-1-indanol (0,2 g, 1,23 mmol) vízzel (5 ml) készült szuszpenziójához, majd AcOH-at (0,11 g, 1,83 mmol) adtunk hozzá cseppenként. Az elegyet szobahőmérsékleten 12 órán át kevertettük, majd EtOAc-tal (4 x 10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist szárítottuk (szárított Na₂SO₄) és csökkentett nyomáson bepároltuk, így kristályos termékként kaptunk 0,20 g *N*-nitrozoszármazékot, amelyet a következő lépésben további tisztítás nélkül használtunk fel.

(1*R*,2*S*)-2-Metilamino-*N*-nitrozo-1-indanol (0,20 g, 1,04 mmol) THF-nal (2 ml) készült oldatát cseppenként hozzáadtuk LiAlH₄ (0,20 g, 5,27 mmol) THF-nal (10 ml) készült, kevertetett és jéggel hűtött szuszpenziójához és az elegyet a környezet hőmérsékletén 3 órán át kevertettük. A LiAlH₄ feleslegét víz (0,4 ml) és THF (10 ml) elegyével elbontottuk, a kapott csapadékot kiszűrtük és mostuk EtOAc-tal (4 x 15 ml). Az egyesített szűrletet és mosófolyadékot szárítottuk (szárított Na₂SO₄) és csökkentett nyomáson bepároltuk. A kristályos maradékot szűrtük és és mostuk Et₂O-rel.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,66 (3H, s, NCH₃), 2,84-3,07 (3H, om, CHCH₂, NCH), 3,20 (3H, br s, OH, NH₂), 5,04 (1H, d, *J* = 5,1 Hz, OCH), 7,25 (3H, m, C₆H₄), 7,46 (4H, m, C₆H₄).

B/2 példa

(1*R*,2*S*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-hidrogénmaleát (SZE 5302)

(1*R*,2*S*)-2-Metilamino-1-indanolt (0,2 g, 1,23 mmol) a megfelelő hidrazinoalkohollá alakítottunk a B/1 példában leírt eljárás szerint. A kristályos maradékot ekvivalens mennyiségű maleinsav MeOH és Et₂O elegyével készült oldatával reagáltattuk, így kristályos hidrogénmaleát-sót kaptunk, amelyeket kiszűrtünk és átkristályosítottunk.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 3,19 (3H, s, NCH₃), 3,28 (1H, dd, *J* = 15,6, 9,0 Hz, CHCH₂), 3,37 (1H, dd, *J* = 15,6, 7,7 Hz, CHCH₂), 4,06 (1H, m, NCH), 5,32 (1H, d, *J* = 5,4 Hz, OCH), 6,29 (2H, s, CHCOOH), 7,32-7,52 (4H, om, C₆H₄).

C példa

(1*R**,2*S**)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-hidrogénmaleát (SZE 5303)

(1*R*,2*S*)-2-Metilamino-1-indanolt (0,2 g, 1,23 mmol) a megfelelő hidrazinoalkohol-hidrogénmaleáttá alakítottunk a B/2 példában leírt eljárás szerint.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): azonos az (1*R*,2*S*) analóg spektrumával.

D példa

(1*R**,2*R**)-5-Metil-2-(1-metilhidrazino)-1-indanol-hidrogénmaleát (SZE 5283)

NaNO₂ (1,38 g, 20 mmol) vízzel (10 ml) készült oldatát erőteljes kevertetés mellett jeges vízfürdön cseppenként hozzáadtuk (1*R**,2*R**)-5-metil-2-metilamino-1-indanol (1,77 g, 10 mmol) vízzel (25 ml) készült szuszpenziójához, majd AcOH-at (0,90 g, 15 mmol) adtunk hozzá cseppenként. Az elegyet szobahőmérsékleten 12 órán át kevertettük, majd EtOAc-tal (4 x 40 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist szárítottuk (szárított Na₂SO₄) és csökkentett nyomáson bepároltuk, így olajként kaptunk 1,58 g *N*-nitrozoszarmazékot, amelyet a következő lépésben további tisztítás nélkül használtunk fel.

(1*S*,2*S*)-5-Metil-2-metilamino-*N*-nitroso-1-indanol (1,58 g, 7,7 mmol) THF-nal (25 ml) készült oldatát cseppenként hozzáadtuk LiAlH₄ (0,60 g, 15,8 mmol) THF-nal (40 ml) készült, kevertetett és jéggel hűtött szuszpenziójához és az elegyet a környezet hőmérsékletén 3 órán át kevertettük. A LiAlH₄ feleslegét víz (1,2 ml) és THF (20 ml) elegyével bontottuk el, a kapott csapadékot kiszűrtük és mostuk EtOAc-tal (4 x 50 ml). Az egyesített szűrletet és mosófolyadékot szárítottuk (szárított Na₂SO₄) és csökkentett nyomáson bepároltuk. Az olajos maradékot ekvivalens mennyiségű maleinsav EtOH és Et₂O elegyével készült oldatával reagáltattuk, így kristályos hidrogénmaleát-sót kaptunk, amelyeket kiszűrtünk és átkristályosítottunk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 2,34 (3H, s, CCH_3), 2,96-3,13 (4H, om, CHCH_2 , NCH_3), 3,39 (1H, dd, $J = 16,1, 8,1$ Hz, CHCH_2), 3,85 (1H, m, NCH), 5,43 (1H, d, $J = 6,3$ Hz, OCH), 6,29 (2H, s, CHCOOH), 7,16 (1H, s, C_6H_3), 7,21 (1H, d, $J = 7,8$ Hz, C_6H_3), 7,30 (1H, d, $J = 7,7$ Hz, C_6H_3).

5

E példa

(1*R**,2*R**)-6-Metil-2-(1-metilhidrazino)-1-indanol-hidrogénmaleát (SZE 5272)

(1*R**,2*S**)-6-Metil-2-metilamino-1-indanolt (1,77 g, 10 mmol) a megfelelő hidrazinoalkohol-hidrogénmaleáttá alakítottunk a D példában leírt eljárás szerint.

10 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O) δ (ppm): 2,35 (3H, s, CCH_3), 3,00 (1H, dd, $J = 15,8, 8,4$ Hz, CHCH_2), 3,08 (3H, s, NCH_3), 3,38 (1H, dd, $J = 15,8, 8,3$ Hz, CHCH_2), 3,83 (1H, m, NCH), 5,42 (1H, d, $J = 6,5$ Hz, OCH), 6,30 (2H, s, CHCOOH), 7,24 (3H, m, C_6H_3).

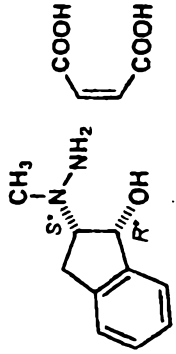
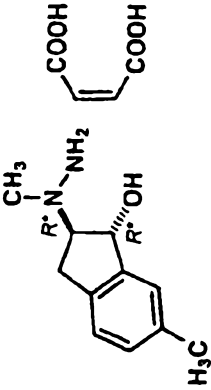
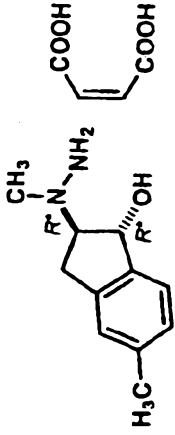
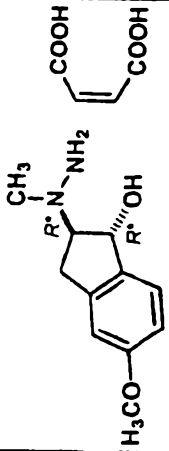
F példa

15 (1*R**,2*R**)-6-Metoxi-2-(1-metilhidrazino)-1-indanol-hidrogénmaleát (SZE 5282)

(1*R**,2*S**)-6-Metoxi-2-metilamino-1-indanolt (0,77 g, 4 mmol) a megfelelő hidrazinoalkohol-hidrogénmaleáttá alakítottunk a D példában leírt eljárás szerint.

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 2,99-3,12 (4H, om, CHCH_2 , NCH_3), 3,40 (1H, dd, $J = 16,3, 8,4$ Hz, CHCH_2), 3,78-3,89 (4H, om, NCH , OCH_3), 5,41 (1H, d, $J = 6,1$ Hz, OCH), 6,28 (2H, s, CHCOOH), 6,94 (2H, m, C_6H_3), 7,33 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, C_6H_3).

1. táblázat: Szintetizált racém vegyületek fizikai adatai

Szám	Szerkezet	Olva- dás- pont [°C]	Hozam [%]	Összeg- képlet [Mw]	Elemanalízis számított/mért [%] C H N	Szintézis
SZE 5303		122-124	62	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₅ (294.30)	57.14 6.16 9.52 57.03 5.87 9.40	C példa
SZE 5272		128-132	55	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₅ (308.33)	58.43 6.54 9.09 58.62 6.48 9.03	E példa
SZE 5283		98-107	58	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₅ (308.33)	58.43 6.54 9.09 58.19 6.20 8.86	D példa
SZ 5282		121-123	72	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₆ (324.33)	55.55 6.22 8.64 55.27 6.08 8.54	F példa

2. táblázat: Szintetizált enantiomer vegyületek fizikai adatai

Szám	Szerkezet	Olva- dáspon t [°C]	$[\alpha]_D^{20}$	Hozam [%]	Összeg- képlet [Mw]	Elemanalízis számított/mért [%] C H N	Szintézis
SZE 5298		99-100	+29 (MeOH, c = 0.5)	75	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O (178.23)	67.39 7.92 15.72 67.16 7.69 15.45	A példa
SZE 0000		Slowly cryst. oil		68	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O (178.23)	67.39 7.92 15.72 67.16 7.69 15.45	B/1 példa
SZE 5302		111-114	-4 (H ₂ O, c = 0.5)	72	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₅ (294.30)	57.14 6.16 9.52 56.93 5.99 9.38	B/2 példa

15. példa

A VAP-1 SSAO aktivitás *in vitro* gátlása

A VAP-1 SSAO aktivitását lényegében a monoaminoxidázoknál és rokon enzimeknél leírt kapcsolót kolorimetriás módszerrel [Holt, A. et al., Anal. Biochem., 244, 384-392. (1997)]. A kínai hörcsög petefészek (Chinese Hamster Ovary, CHO) sejteken expresszált rekombináns emberi VAP-1 SSAO szolgált a VAP-1 SSAO forrásul az aktivitásmérésekhez. A natív CHO sejteknek elhanyagolható a SSAO aktivitásuk. E sejteket és kultúráikat leírták már előzőleg [Smith, D. J. et al., J. Exp. Med., 188, 17-27. (1998)]. Sejtlyázatot készítettünk körülbelül $3,6 \times 10^8$ sejt 25 ml lízispufferben (150 mM NaCl, 10 mM Tris-bázis pH 7,2, 1,5 mM $MgCl_2$, 1% NP40) való szuszpendálásával és egy forgóasztalon 4°C-on egy éjszakán át történő inkubálásával. A lizátumot szobahőmérsékleten 5 percig tartó 18000g-s centrifugálással feltisztítottuk és a felülúszót használtuk fel közvetlenül a mérés során. A VAP-1 SSAO meghatározást 96 lyukú mikrotiterlemezekben a következőképpen hajtottuk végre. Minden egyes lyukba szükség esetén előre meghatározott mennyiségű inhibitor adagoltunk. Az inhibitor mennyisége változott minden egyes mérésben, de általában 1 nM és 50 μ M közötti végső koncentrációban volt jelen. A kontrollokból hiányzott az inhibitor. Az inhibitor 20:1 térfogat volt vízben oldva. Ezután a következő reagenseket adtuk hozzá: 0,2 M kálium-foszfát puffer (pH 7,6) 200 μ l össz-reakciótérfogatig, 45 μ l frissen készített kromogén oldat, amely 1 mM 2,4-diklórfenolt, 500 μ M 4-aminoantipirint és 4 U/ml tormaperoxidázt, valamint olyan mennyiségű VAP-1 SSAO-tartalmú CHO sejtlyázumot tartalmaz, amely az A_{490} 0,6-os óránkénti csökkenését okozza. Ez az érték a mérés lineáris szakaszára esett. A lemezeket 37°C-on 30 percig inkubáltuk, a háttérabszorbanciát pedig 490 nm-en Wallac Victor II multilabel számlálóval mértük. Az enzimreakció bendítéséhez 20 μ l 10 mM benzilamint (végső koncentráció = 1mM) adtunk hozzá és a lemezt 1 óráig 37°C-on inkubáltuk. Az abszorbancia növekedését, amely a VAP-1 SSAO aktivitását tükrözi, 490 nm-en mértük.

A gátlást a háttérabszorbanciával való korrekció utáni, kontrollhoz viszonyított százalékos gátlásként adtuk meg és az IC_{50} -értékeket GraphPad Prismmel számítottuk.

16. példa

A VAP-1 SSAO aktivitás és a patkány MAO összaktivitás összehasonlítása

A patkány-MAO-t patkánymájából készítettük úgy, hogy az 1 g-os májmintát 14 ml KCl-EDTA-oldatban sokszor átöblítettük az összes vér eltávolítása végett. Majd az 1 g

májmintát 4 ml jéghideg kálium-foszfát pufferben (0,1 M, pH 7,4) Ultra-Turrax keverővel homogenizáltuk (11000 rpm beállítással, 4 x 10 másodpercig). 500 g-n 4°C-on 10 percig való homogenizálás után a felülúszót óvatosan lefejtettük és 12300 g-n 4°C-on 15 percig centrifugáltuk. A felülúszót elvetettük és a kiüledett mitokondriumokat újraszuszpendáltuk 4 ml friss foszfátpufferben, és az előbbi módon centrifugáltuk. A mitokondriumokat 4 ml foszfátpufferben szuszpendáltuk és Ultra-Turrax homogenizátorral homogenizáltuk (11000 rpm beállítással, 2 x 10 másodpercig). A mitokondriális preparátumot egyenlő részekre elosztottuk és -70°C-on tároltuk. A MAO-összaktivitást a VAP-1 SSAO-éhoz hasonló módon mértük, azzal az eltéréssel, hogy 2,4-diklórfenolt 1mM vanillinsavval cseréltük fel. Minden egyes lyukba szükség esetén előre meghatározott mennyiségű inhibitor adagoltunk. Az inhibitor mennyisége változott minden egyes mérésben, de általában 10 nM és 800 µM közötti végső koncentrációban volt jelen. A kontrollokból hiányzott az inhibitor. Az inhibitor 20:1 térfogat volt vízben oldva. Ezután a következő reagenseket adtuk hozzá: 0,2 M kálium-foszfát puffer (pH 7,6) 300 µl összreakciótérfogatban, 50 µl frissen készített kromogén oldat (mint fent), és 50 µl MAO-preparátum. A lemezeket 30 percig 37°C-on inkubáltuk, a háttérabszorbanciát pedig 490 nm-en Wallac Victor II multilabel számlálóval mértük. Az enzimreakció bendítéséhez 20 µl 5 mM tiramint (végső koncentráció = 0,5 mM) adtunk hozzá és a lemezt 1 órán át 37°C-on inkubáltuk. Az abszorbancia növekedését, amely a MAO aktivitását tükrözi, 490 nm-en mértük. A gátlást a háttérabszorbanciával való korrekció utáni, kontrollhoz viszonyított százalékos gátlásként adtuk meg és az IC₅₀-értékeket GraphPad Prismmel számítottuk. Klogilint és pargilint (a MAO-A, illetve -B inhibitorai) adtunk hozzá 0.5 M koncentrációban a MAO-gátlás pozitív kontrolljaként néhány lyukhoz.

Az 1–14. példákban szereplő vegyületek VAP-1 SSAO aktivitást gátló képességét a VAP-1 SSAO-re a patkány-MAO-val szemben mutatott specificitással együtt a 3. táblázat mutatja. Az eredmények azt jelzik, hogy a találmány szerinti vegyületek az emberi VAP-1 SSAO aktivitásának specifikus inhibitorai. A találmány szerinti vegyületektől ezért az várható, hogy a gyógyászatban alkalmazhatóak azon betegségek és állapotok kezelésében, amelyekben a VAP-1 emberi adhézios molekula SSAO aktivitása szerepet játszik.

3. táblázat

Az 1-14. példában szereplő vegyületek hatáserőssége és specificitása

Példavegyület	VAP-1 SSAO-gátló aktivitás IC ₅₀ (μM)	Összes MAO-gátló aktivitás (IC ₅₀ μM)	Szelektivitás a VAP-1 SSAO-ra MAO-val szemben
4	0,66	21	32
2	5,30	19	4
1	0,7	22	31
6	0,65	19	29
7	0,47	13	28
8	0,56	12	21
9	0,62	16	26
10	0,66	15	23
12	0,66	20	30
14	0,71	20	28
11	0,71	22	31
13	0,66	19	29
19	4,32	14	3

17. példa

5 Karragénnel kiváltott patkányláb-ödéma gátlása

Az irodalomban leírt modell:

- A karragénnel indukált patkányláb-ödémát kiterjedten alkalmazzák a különféle vegyületek gyulladásgátló hatásának értékelésére és jól használható a vegyületek akut gyulladást csillapító hatékonyságának felmérésére [Whiteley, PE, Dalrymple, SA: Models of inflammation: carrageenan-induced paw edema in the rat, in: Current Protocols in Pharmacology, szerk.: Enna, SJ, Williams, M, Ferkany, JW, Kenakin, T, Porsolt, RE, Sullivan, JP, 5.4.1-5.4.3, kiad.: John Wiley & Sons, New York.(1998)]. Az ödéma lezajlása kétfázisú [Vinegar et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 166, 96-103. (1969)]. Az első fázist még nem gátolják a ciklooxygenáz-inhibitorok, míg a későbbi fázist igen [Seibert et al., Proc. Natl. Acad. Sc. (USA), 91, 12013-12017. (1994)]. Azt szintén kimutatták, hogy az ödéma teljes kifejlődése neutrofil-függő [Salvemini et al., Br. J. Pharmacol. 18, 829-838. (1996)].

Az alkalmazott model leírása:

Nőstény Sprague Dawley patkányokat használtunk fel, és a 4. számú vegyületet három különböző, 10, 32 and 100 mg/kg-os dózisban fecskendeztük be intraperitoneálisan a karragén-expozíció előtt 15 perccel. Az ödémát a lábokban az előzőekben leírt módon [Whiteley, PE, Dalrymple, SA: Models of inflammation: carrageenan-induced paw edema in the rat, in: Current Protocols in Pharmacology, szerk.: Enna, SJ, Williams, M, Ferkany, JW, Kenakin, T, Porsolt, RE, Sullivan, JP, 5.4.1-5.4.3, kiad.: John Wiley & Sons, New York (1998)] váltottuk ki, sóoldatban oldott karragén (Type IV Lambda, Sigma) 0,05 ml 0,5%-os oldatának 27-G tűvel szubkután a jobb hátsó lábába történő befecskendezésével. Minden egyes állat tesztelt lábának méretét pletizmométerrel (Ugo Basile, Cat. No. 1750) volumetriásan megmértük az ödéma indukciója előtt, és 60 valamint 180 perccel a karragén-injekció után. Három órával a karragén-injekció után az állatokat CO₂-atmoszférában elpusztítottuk. Mindkét hátsó lábat eltávolítottuk a tarsotibialis ízületnél való átmetszéssel és azonnal lemértük tömegüket 0,0001 g pontosságú mérleggel.

Eredmények:

A 100 mg/kg-os dózis határozottan és jelentős mértékben csökkentette a lábduzzanatot 60 percnél ($p < 0,05$ varianciaanalízist követő Dunnett-próbával) és 180 percnél (1. ábra), ahol az ödéma közel teljesen gátolt volt ($p < 0,001$ varianciaanalízist követő Dunnett-próbával).

18. példa

A kollagénnel indukált arthritis gátlása egérben

Az irodalomban leírt modell:

Az egér kollagén-indukált arthritise (CIA) gyakran használt modell mind az autoimmun arthritis alapmechanizmusainak tanulmányozására, mind a potenciális arthritisellenes szerek hatékonyságának értékelésére [van den Berg, Joosten, in: In Vivo Models of Inflammation, szerk.: Morgan DW and Marshall LA eds), 51-75., kiad.: Birkhauser Verlag, Basel (1999)]. Különböző mechanizmusokkal ható vegyületekről mutatták ki, hogy hatékonyak ebben a modellben és ezek közé tartoznak a ciklooxygenáz-inhibitorok, az interleukin-4 és -10, a leukotriénszintézis inhibitorai és az anti-TNF antitestek [Joosten et al., J. Immunol., 159, 4094-4102. (1997); van den Berg, Joosten, in: In Vivo Models of Inflammation, szerk.: Morgan, DW, Marshall, LA, 51-75., Birkhauser Verlag, Basel (1999)].

Az alkalmazott model leírása:

A vizsgálatot 14 egér csoportjain hajtottuk végre, hogy statisztikailag helyes eredményeket kapjunk. Az arthritis kiváltásához DBA/1 (hím, 10-12 hetes korú, körülbelül 25 g tömegű) egereket immunizáltunk Freund komplett adjuvánsban emulgeált II-es típusú bovin (szarvasmarha) kollagénnel (100 µg) 4 hátba adott szubkután injekcióval. A 21. napon az állatokat újra beoltottuk PBS-ben oldott 100 µg II-es típusú kollagén i.p. injekciójával. Ez az állattörzs erősen fogékony a II-es típusú bovin kollagénnel indukált CIA-ra. A második immunizálás követően 1-2 hét után polyarthritis kezd el kialakulni, a 38. napon a betegség körülbelül 80%-os incidenciája mellett [Joosten et al., J. Immunol., 159, 4094-4102. (1997)]. Az arthritis kifejlődését a 21. naptól fogva pontoztuk. Az állatokat a második újraoltástól, de még az arthritis megjelenése előttől (23. nap) kezdődően 2,5 hétig kezeltük. Az intraperitoneális gyógyszerkezést a 23. napon kezdtük el a 4. vegyülettel (10 vagy 50 mg/kg naponta kétszer) és a 37. napig folytattuk.

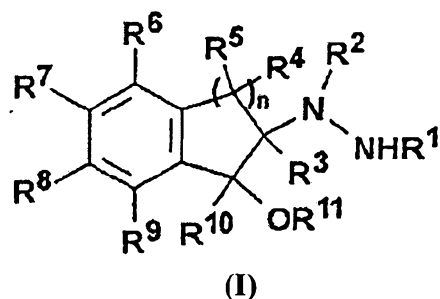
Eredmények:

A végső arthritis score (pontszám) ($p < 0,05$ bármelyik dózisonál Kruskal-Wallis próbát követő Dunn-próbával) és a kumulatív pontszám ($p < 0,05$ 10 mg/kg és $p < 0,01$ 50 mg/kg dózisonál Kruskal-Wallis próbát követő Dunn-próbával) csökkenését észleltük (2. ábra). Nem volt statisztikailag szignifikáns hatás az arthritis első jeleit megelőző késleltetési időszakra.

Miután teljesen leírtuk a találmányt, magától értetődővé válik a szakemberek számára, hogy ugyanaz a dolog végrehajtható a választott körülmények, összetételek és más paraméterek tág és egymással egyenértékű tartományán belül anélkül, hogy ez érintené a találmány oltalmi körét vagy annak bármely megvalósítását. Az itt idézett összes szabadalom és közlemény hivatkozás útján a maga teljességében a kitanítás részét képezi.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy (I) általános képletű vegyület vagy annak egy izomerje vagy gyógyászati lag
5 elfogadható szolvátja, hidrátja vagy sója,



ahol a képletben

- R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-, aralkil-, 2-5 szénatomos
alkanoil-, aroil- vagy heteroaroil-csoport;
- 10 R^2 jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkil- vagy adott
esetben szubsztituált aralkilcsoport;
- R^3 – R^5 és R^{10} , amelyek lehetnek azonosak vagy különbözőek, jelentése hidrogénatom, adott
esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, adott esetben szubsztituált aralkil-;
adott esetben szubsztituált fenil- vagy adott esetben szubsztituált heteroaril-csoport;
- 15 R^3 és R^{10} *cisz* vagy *transz* térállásúak;
- R^{11} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 2-5 szénatomos alkanoil- vagy
aralkilcsoport;
- R^6 – R^9 , amelyek lehetnek azonosak vagy különbözőek, jelentése hidrogénatom, adott
esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, halogénatom, hidroxil-, adott esetben
20 szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxi-; adott esetben szubsztituált aralkoxi- vagy 1-4
szénatomos alkilamino-csoport;
- n jelentése 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy R^1 metilcsoporttól különböző, ha
 R^2 metilcsoport, n jelentése 1 és R^3 – R^{11} jelentése hidrogénatom.
2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol az (I) általános képletű vegyületben n
25 jelentése 1.
3. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol az (I) általános képletű vegyületben R^1
jelentése hidrogénatom.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol az (I) általános képletű vegyületben R^2 jelentése szubsztituálatlan alkilcsoport, előnyösen metilcsoport.

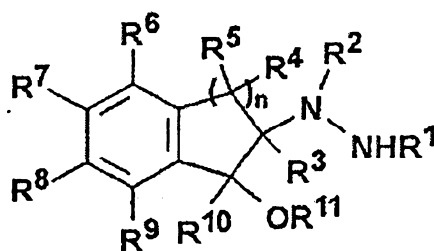
5. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol az (I) általános képletű vegyületben R^{11} jelentése hidrogénatom.

5 6. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol az (I) általános képletű vegyületben R^3 jelentése hidrogénatom.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol az (I) általános képletű vegyületben R^4 , R^5 és R^{10} jelentése hidrogénatom.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol az (I) általános képletű vegyületben R^6 , R^7 ,
10 R^8 és R^9 jelentése hidrogénatom.

9. Eljárás réztartalmú aminosidáz gátlására, **azzal jellemezve, hogy** az aminosidáz érintkeztetjük egy (I') általános képletű vegyület vagy annak egy izomerje vagy gyógyászatilag elfogadható szolvátja, hidrátja vagy annak sója hatékony gátló mennyiségével;



(I')

ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-, aralkil-, 2-5 szénatomos alkanoil-, aroil- vagy heteroarail-csoport;

20 R^2 jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkil- vagy adott esetben szubsztituált aralkilcsoport;

R^3 – R^5 és R^{10} , amelyek lehetnek azonosak vagy különbözőek, jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, adott esetben szubsztituált aralkil-; adott esetben szubsztituált fenil- vagy adott esetben szubsztituált heteroaril-csoport;

R^3 és R^{10} *cisz* vagy *transz* térállásúak;

25 R^{11} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 2-5 szénatomos alkanoil- vagy aralkilcsoport;

R^6 – R^9 , amelyek lehetnek azonosak vagy különbözőek, jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, halogénatom, hidroxil-, adott esetben

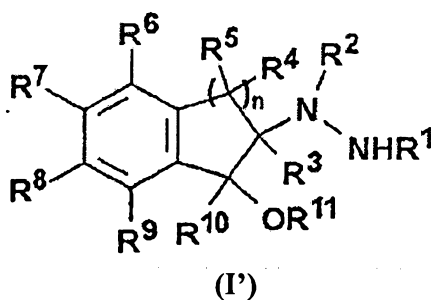
szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxi-, adott esetben szubsztituált aralkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkilamino-csoport;

n jelentése 1, 2 vagy 3.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve, hogy** érintkeztetést *in vitro* végezzük.

11. A 9. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve, hogy** érintkeztetést *in vivo* végezzük.

12. Eljárás gyulladásos betegség vagy állapot kezelésére, a szénhidrát-anyagcserével kapcsolatos betegség, a zsírsejtek rendellenes differenciálódásával vagy funkciójával, vagy a simaizomsejtek rendellenes funkciójával kapcsolatos betegség, vagy érbetegség kezelésére, **azzal jellemezve, hogy** beadunk ilyen kezelést vagy megelőzést igénylő állatnak hatékony mennyiségű (I') általános képletű vegyületet vagy annak egy izomerjét vagy gyógyászatilag elfogadható szolvátját, hidrátját vagy annak sóját;



15 ahol a képletben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-, aralkil-, 2-5 szénatomos alkanoil-, aroil- vagy heteroaroil-csoport;

R² jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkil- vagy adott esetben szubsztituált aralkilcsoport;

20 R³-R⁵ és R¹⁰, amelyek lehetnek azonosak vagy különbözőek, jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, adott esetben szubsztituált aralkil-, adott esetben szubsztituált fenil- vagy adott esetben szubsztituált heteroaril-csoport;

R³ és R¹⁰ *cisz* vagy *transz* térállásúak;

25 R¹¹ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 2-5 szénatomos alkanoil- vagy aralkilcsoport;

R⁶-R⁹, amelyek lehetnek azonosak vagy különbözőek, jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-, halogénatom, hidroxil-, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxi-, adott esetben szubsztituált aralkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkilamino-csoport;

n jelentése 1, 2 vagy 3.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** az (I) általános képletű vegyület képletében n jelentése 1.

14. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** az (I) általános képletű vegyület képletében R^1 jelentése 1.

15. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** az (I) általános képletű vegyület képletében R^2 jelentése szubsztituátlan alkilcsoport, előnyösen metilcsoport.

16. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** az (I) általános képletű vegyület képletében R^{11} jelentése hidrogénatom.

10 17. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** az (I) általános képletű vegyület képletében R^3 jelentése hidrogénatom.

18. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** az (I) általános képletű vegyület képletében R^4 , R^5 és R^{10} jelentése hidrogénatom.

15 19. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** az (I) általános képletű vegyület képletében R^6 , R^7 , R^8 és R^9 jelentése hidrogénatom.

20. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a gyulladásos betegség vagy állapot kötőszöveti gyulladásos betegség vagy állapot.

21. A 20. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a kötőszöveti gyulladásos betegség vagy állapot a spondylitis ankylopoetica, Reiter-szindróma, arthritis psoriatica, osteoarthritis vagy degeneratív ízületi betegség, rheumatoid arthritis, Sjögren-szindróma, Behcet-szindróma, kiújuló polychondritis, szisztémás lupus erythematosus, discoid lupus erythematosus, szisztémás sclerosis, eozinofil fasciitis, polymyositis és dermatomyositis, polymyalgia rheumatica, vasculitis, arteritis temporalis, polyarteritis nodosa, Wegener-granulomatosis, kevert kötőszöveti betegség és fiatalkori rheumatoid arthritis közül kerül kiválasztásra.

22. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a gyulladásos betegség vagy állapot gyomor-bélrendszeri gyulladásos betegség vagy állapot.

23. A 22. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a gyomor-bélrendszeri gyulladásos betegség vagy állapot a Crohn-betegség, fekélyes vastagbélgyulladás, irritábilis bél szindróma (vastagbélgörcsök), a máj fibrotikus állapotai, a szájnyálkahártya gyulladása (stomatitis) és a kiújuló stomatitis aphthosa közül kerül kiválasztásra.

24. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a gyulladásos betegség vagy állapot központi idegrendszeri gyulladásos betegség vagy állapot.

25. A 24. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a központi idegrendszeri gyulladásos betegség vagy állapot a sclerosis multiplex, Alzheimer-kór és az ischaemiás stroke-kal szövődött ischaemia-reperfúziós agyi károsodás közül kerül kiválasztásra.

26. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a gyulladásos betegség vagy állapot légzőszervi gyulladásos betegség vagy állapot.

27. A 26. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a légzőszervi gyulladásos betegség vagy állapot az asthma, krónikus obstruktív tüdőbetegség és felnőttkori légzőszervi distressz szindróma közül kerül kiválasztásra.

28. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a gyulladásos betegség vagy állapot a bőr gyulladásos betegsége vagy állapota.

29. A 28. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a bőr gyulladásos betegsége vagy állapota a kontakt dermatitis, atopiás dermatitis, psoriasis, pityriasis rosea, lichen planus és pityriasis rubra pilaris közül kerül kiválasztásra.

30. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a szénhidrát-anyagcserével kapcsolatos betegség a diabetes, atherosclerosis, vaszkuláris retinopathiák, retinopathiák, retinopathia, nephropathia, nephrosis szindróma, polyneuropathia, mononeuropathiák, vegetatív neuropathia, fekélyek a lábon, ízületi problémák és fokozott fertőzésveszély közül került kiválasztásra.

31. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a zsírszövet sejtjeinek rendellenes differenciálódásával vagy működésével, vagy a simaizomsejtek rendellenes működésével kapcsolatos betegség az atherosclerosis és elhízás közül kerül kiválasztásra.

32. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** az érbetegség az atheromatosus arteriosclerosis, nem atheromatosus arteriosclerosis, ischaemiás szívbetegség, perifériás artériaelzáródás, thromboangiitis obliterans (Buerger-kór), valamint Raynaud-kór és -jelenség közül kerül kiválasztásra.

33. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve, hogy** a vegyület a következők közül kerül kiválasztásra:

(1S,2S)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-hidrogénmaleát

(1R*,2R*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-hidrogénmaleát

(1R*,2R*)-2-(1-Etilhidrazino)-1-indanol-hidrogénmaleát

(1R,2R)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-hidrogénmaleát

(1S,2S)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-hidrogénmaleát

(1S,2S)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-fumarát

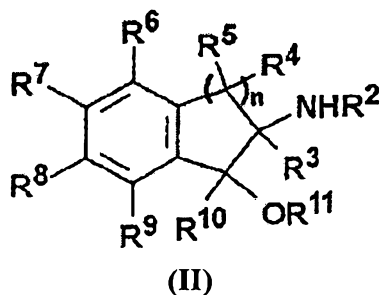
(1R,2R)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-fumarát

- (1*S*,2*S*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-szukcinát
 (1*R*,2*R*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-szukcinát
 (1*R*,2*R*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-(*S*,*S*)-tartarát
 (1*R*,2*R*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-(*R*,*R*)-tartarát
 5 (1*S*,2*S*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-(*S*,*S*)-tartarát
 (1*S*,2*S*)-2-(1-Metilhidrazino)-1-indanol-(*R*,*R*)-tartarát

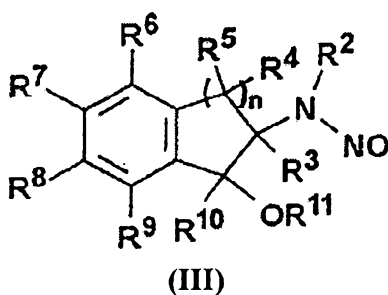
vagy ezek egy izomerje, vagy gyógyászatilag elfogadható szolvátja, hidrátja vagy sója.

34. Gyógyszerkészítmény, amely tartalmaz egy, az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot és segédanyagot.

- 10 35. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyület előállítására **azzal jellemezve, hogy** egy (II) általános képletű aminoalkoholt

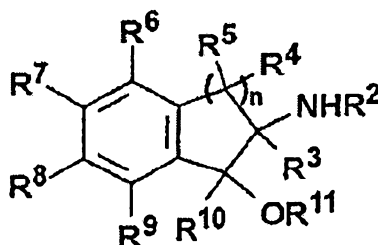


N-nitrozálunk (III) általános képletű vegyület képzése céljából,



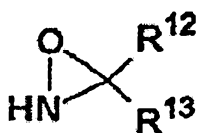
- 15 amely (III) általános képletű vegyületet azután redukálunk, így kapjuk a kívánt (I) általános képletű vegyületet, vagy annak egy izomerjét, szolvátját, hidrátját vagy sóját, amely képletében a R¹–R¹¹ szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban megadott.

36. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület előállítására **azzal jellemezve, hogy** egy (II) általános képletű aminoalkoholt,



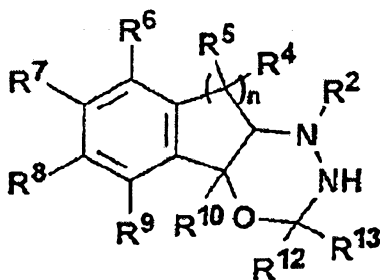
(II)

5 amely képletében R^{11} jelentése hidrogénatom, reagáltatunk egy (V) általános képletű oxaziridinnel,



(V)

amely képletében R^{12} és R^{13} jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy együtt egy 5-7 tagú telített karbociklust jelentenek, így kapunk egy (IV) általános képletű oxadiazint,



(IV)

10 amelyet hidrolizálunk, így kapjuk a kívánt (I) általános képletű hidrazinoalkoholt, amely képletében R^{11} és R^1 jelentése hidrogénatom, amely kapott vegyületet kívánt esetben átalakítjuk egy (I) általános képletű vegyületté, vagy annak egy izomerjévé, szolvátjává, hidrátjává vagy sójává, amely képletében R^{11} és R^1 jelentése az 1. igénypontban meghatározott módon hidrogénatomtól különböző, és amely képletében az R^2 - R^{10}

15 szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban megadott.

A meghatalmazott:

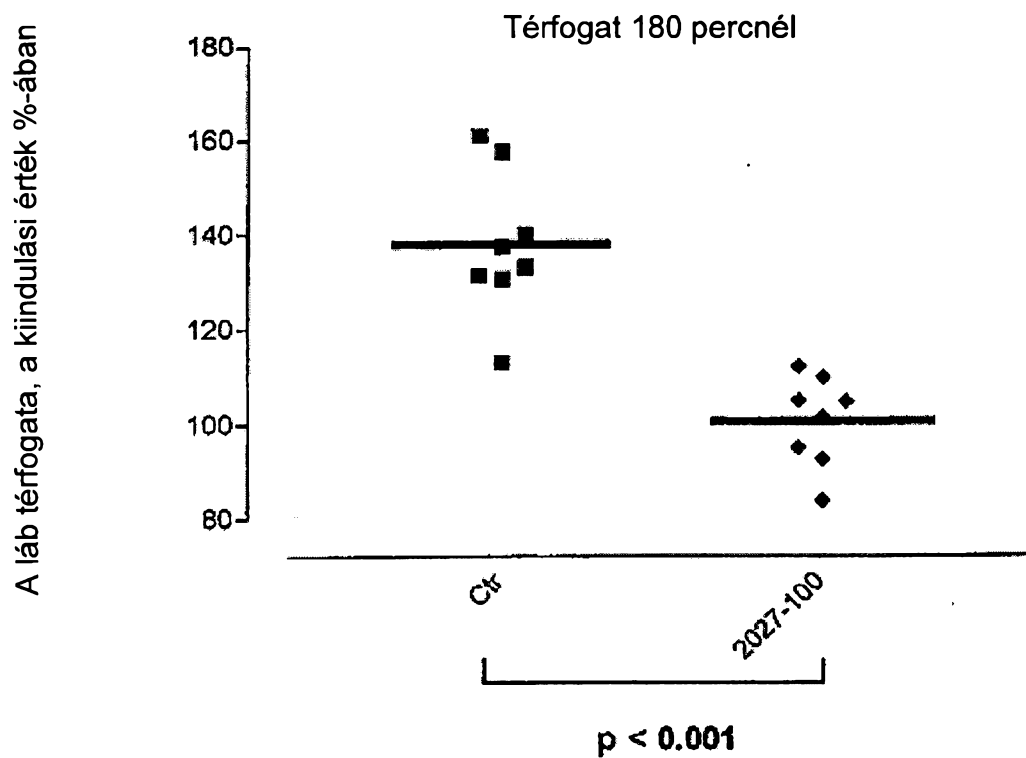

DANUBIA
 Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
 Ravadits Imre
 szabadalmi ügyvivő

2 oldal 2 oldal 2006.06.22. TK

1. ábra

A patkányokon karragénnel kiváltott lábödéma gátlása a 4. számú vegyülettel

- 5 Ctr = vivőanyag (víz), 2027-100 = 4. vegyület, 100 mg/kg dózisban



2. ábra

Az egereken kollagénnel indukált arthritis gátlása a 4. számú vegyülettel

- 5 Control = vivőanyag (víz), 2027-100 = 4. vegyület, 100 mg/kg dózisban, 2027-50 = 4. vegyület, 100 mg/kg dózisban

