

212G/93

7803
70182

Gyulladásgátló hatású indolinil-N-hidroxi-karbamid- és
N-hidrozámsav-származékok *de olyan állapotban*

PFIZER INC., New York, Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1993. 07. 22.

Elsőbbsége: 1992. 07. 23. (197242/92) Japán

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K I V O N A T

A találmány tárgya (I) általános képletű 5-lipoxigenáz
enzimgátló hatású indolin-származékok - ahol

- R_1 jelentése 1 - 4 szénatomos alkil- vagy $-NR_2R_3$ csoport,
 R_2 és R_3 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1 - 4 szénato-
mos alkilcsoport,
- R_4 jelentése 3 - 6 szénatomos cikloalkil-, 4 - 7 szénatomos
cikloalkil-alkil-, ariloxi-(2-4 szénatomos) alkilcsoport,
aril-tio-(2-4 szénatomos)-alkilcsoport, arilamino-(2-4
szénatomos)-alkilcsoport, arilszulfínil-(2-4 szénatomos)-
alkilcsoport, arilcsoport, aril-(1-6 szénatomos)-alkilcso-
port, ariloxiaril-(1-6 szénatomos)-alkilcsoport vagy aril-
tioaril-(1-6 szénatomos)-alkilcsoport, és az arilcsoportok
az ariloxi-alkil-, ariltio-alkil-, arilamino-alkil-, aril-
szulfínil-alkil-, aril-, arilalkil-, ariloxi-aralkil és
ariltioaralkil-csoportban szubsztituálva lehet egészen a
maximális számú szubsztituenssel, és a szubsztituensek
egymástól függetlenül lehetnek halogénatom, ciano-, 1 - 5
szénatomos alkil-, 2 - 6 szénatomos alkenil-, 1 - 5 szén-

- atomos alkoxi-, 2 - 6 szénatomos alkenil-oxi-, 2 - 6 szénatomos alkoxi-alkil-, halogén-szubsztituált 1 - 4 szénatomos alkil-, halogén-szubsztituált 1 - 4 szénatomos alkoxi-, 2 - 5 szénatomos alkoxi-karbonil-, amino-karbonil- vagy 1 - 4 szénatomos alkiltio-csoport,
- A jelentése 1 - 6 szénatomos alkilén-, 3 - 6 szénatomos alkenilén- vagy $-O-(CH_2)_m-$ képletű csoport,
- Y jelentése egymástól függetlenül lehet halogénatom, halogén-szubsztituált 1 - 6 szénatomos alkil-, 1 - 6 szénatomos alkil-, 2 - 6 szénatomos alkenil-, 1 - 6 szénatomos alkoxi- vagy 3 - 8 szénatomos alkenil-oxi-csoport,
- m értéke 2, 3 vagy 4,
- n értéke 0, 1, 2 vagy 3,
- és feltéve, hogy ha Y jelen van, és az A összekötő csoport aromás gyűrűhöz kapcsolódik.

A vegyületekkel hasznosan kezelhetjük a különböző gyulladásos állapotokat, allergiás állapotokat és szív érrendszeri betegségeket emlősöknél, különösen embernél, és a vegyületek az ilyen állapotok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények hatóanyagai.

Jell. dba : (I)

391

2126/93

7800

A

KÉPVISELŐ:

DANUBIA SZABADALMI ÉS

VÉDJEGY IRODA KFT

BUDAPEST

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Gyulladásgátló hatású indolinil-N-hidroxi-karbamid- és

N-hidroxámsav-származékok

PFIZER INC., New York, Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók:

IKEDA Takafumi, Aichi

STEVENS Rodney W., Aichi, Japán

A bejelentés napja: 1993. 07. 22.

Elsőbbsége: 1992. 07. 23. (197242/92) Japán

77542-4185A-KY/KmO

A találmány tárgya új N-hidroxi-karbamid és hidroxámsav-származékok. A találmány szerinti vegyületek gátolják a lipoxigenáz enzim hatását, és gyulladásos betegségek, allergia, szív-érrendszeri betegségek kezelésére vagy enyhítésére használhatók emlősoknél, különösen embernél.

A találmány kiterjed az ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre is.

Az arachidonsav számos endogén metabolit, prosztaglandin, beleértve a prosztaciklineket, tromboxánok és leukotriének biológiai prekursora. Az arachidonsav anyagcsere első lépése az arachidonsav és hasonló telítetlen zsírsavak felszabadulása membrán foszfolipidekből, a foszfolipáz A2 hatásán keresztül. A szabad zsírsavakat ezután vagy a ciklooxygenáz metabolizálja prosztaglandinok és tromboxánok előállítására, vagy lipoxigenáz metabolizálja és így hidroperoxi-zsírsavak keletkeznek, melyek tovább átalakíthatók leukotriénekké. A leukotriének szerepet játszanak a gyulladásos betegségek, például reumaszerű ízületi gyulladás, köszvény, asztma, ischémiás reperfüziós sérülés, pszoriázis és gyulladásos hólyagbetegségek patofiziológiájában. Bármelyik olyan gyógyszer, amelyik gátolja a lipoxigenázt, várhatóan jelentős új gyógymódot jelent az akut és krónikus gyulladásos állapotok esetében.

Számos cikk jelent meg a lipoxigenáz inhibitorokról [H. Masamune és L.S. Melvin, Sr.: Annual Reports in Medicinal chemistry, 24 (1989) 71-801. oldal (Academic) és B.J. Fitsimmons and J. Rokach: Leukotrienes and Lipoxigenases (1989), 427-502. o. (Elsevier)].

A találmány szerinti vegyületekhez hasonló szerkezetű vegyületek megtalálhatók a 279263 A2 számú európai szabadalmi leírásban, a WO 89/04299 és WO 91/16298 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésekben.

A jelen feltalálók olyan vegyületek kidolgozásán dolgoztak, amelyek képesek a lipoxigenáz hatását gátolni, és sikerült ilyen vegyület sorozatot szintetizálni.

A jelen találmány szerint új (I) általános képletű N-hidroxi-karbamid és hidroxámsav-származékokat és gyógyászati-lag elfogadható sóit állítottuk elő, ahol

- R_1 jelentése 1 - 4 szénatomos alkil- vagy $-NR_2R_3$ csoport,
 R_2 és R_3 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoport,
- R_4 jelentése 3 - 6 szénatomos cikloalkil-, 4 - 7 szénatomos cikloalkil-alkil-, ariloxi-(2-4 szénatomos) alkilcsoport, aril-tio-(2-4 szénatomos)-alkilcsoport, arilamino-(2-4 szénatomos)-alkilcsoport, arilszulfinitil-(2-4 szénatomos)-alkilcsoport, arilcsoport, aril-(1-6 szénatomos)-alkilcsoport, ariloxiaril-(1-6 szénatomos)-alkilcsoport vagy aril-tioaril-(1-6 szénatomos)-alkilcsoport, és az arilcsoportok az ariloxi-alkil-, ariltio-alkil-, arilamino-alkil-, arilszulfinitil-alkil-, aril-, arilalkil-, ariloxi-aralkil és ariltioaralkil-csoportban szubsztituálva lehet egészen a maximális számú szubsztituenssel, és a szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek halogénatom, ciano-, 1 - 5 szénatomos alkil-, 2 - 6 szénatomos alkenil-, 1 - 5 szénatomos alkoxi-, 2 - 6 szénatomos alkenil-oxi-, 2 - 6 szén-

- atomos alkoxi-alkil-, halogén-szubsztituált 1 - 4 szénatomos alkil-, halogén-szubsztituált 1 - 4 szénatomos alkoxi-, 2 - 5 szénatomos alkoxi-karbonil-, amino-karbonil- vagy 1 - 4 szénatomos alkiltio-csoport,
- A jelentése 1 - 6 szénatomos alkilén-, 3 - 6 szénatomos alkenilén- vagy $-O-(CH_2)_m-$ képletű csoport,
- Y jelentése egymástól függetlenül lehet halogénatom, halogén-szubsztituált 1 - 6 szénatomos alkil-, 1 - 6 szénatomos alkil-, 2 - 6 szénatomos alkenil-, 1 - 6 szénatomos alkoxi- vagy 3 - 8 szénatomos alkenil-oxi-csoport,
- m értéke 2, 3 vagy 4,
- n értéke 0, 1, 2 vagy 3,
- és feltéve, hogy ha Y jelen van, és az A összekötő csoport aromás gyűrűhöz kapcsolódik.

A "halogén" kifejezés fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot takar, az "alkilcsoport" kifejezés egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogén, amely lehet metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl- stb.

Az "alkoxics csoport" jelentése lehet $-OR_5$, ahol R_5 jelentése alkilcsoport, és ez lehet például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-csoport.

Az "alkiltio-csoport" $-SR_6$, ahol R_6 alkilcsoportot jelent, és így ennek jelentése lehet metil-tio-, etil-tio-, n-propil-tio-, izopropil-tio-, n-butyl-tio- stb.

Az "alkenilcsoport" egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogén lehet, amely egy kettőskötést tartalmaz, és lehet például etenil-, 1- és 2-propenil-, 2-metil-1-propenil-, 1- és 2-bute-

nil-csoport stb.

Az "alkeniloxi-csoport" jelentése $-OR_7$, ahol R_7 alkenil-csoport, előnyösen eteniloxi-, 1- és 2-propeniloxi-, 2-metil-1-propenil-oxi-, 1- és 2-buteniloxi-csoport stb.

Az "alkilén-csoport" adott esetben egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogén csoport lehet, például $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$ stb.

Az "alkenilén-csoport" jelentése egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogén lánc, amely egy kettőskötést tartalmaz, és lehet például $-CHCH-$, $-CH=CHCH_2-$, $-CH=CHCH(CH_3)-$ stb.

Az "alkoxi-alkil" kifejezés jelentése $-R_8OR_9$, ahol R_8 alkilén- és R_9 alkilcsoport, előnyösen metoxi-metil-, etoxi-metil-, n-propoxi-metil-, izopropoxi-metil-, n-butoxi-metil-, izobutoxi-metil-, terc-butoxi-metil-csoport.

A "cikloalkil" csoport kifejezés ciklusos szénhidrogén csoportot jelent, például ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-csoport stb.

A "cikloalkil-alkil" csoport lehet egy cikloalkilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport, például ciklopropil-metil-, ciklobutil-metil-, ciklopentil-etil-, ciklohexil-metil-csoport stb.

A "halogén-szubsztituált alkilcsoport" kifejezés a fent említett alkilcsoport, amely egy vagy több halogénatommal lehet szubsztituálva, például klór-metil-, bróm-etil-, trifluor-metil-csoport stb.

A "halogén-szubsztituált alkoxi" kifejezés olyan alkoxi-csoport, amely egy vagy több halogénatommal lehet szubsztituál-

va, például klór-metoxi-, bróm-etoxi-, difluor-metoxi-, trifluor-metoxi-csoport stb.

Az "alkoxi-karbonil" kifejezés -COOR_{10} , ahol R_{10} jelentése alkilcsoport, és lehet metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-csoport stb.

Az "aril" kifejezés aromás csoport, amely lehet fneil-, naftil-, piridil-, kinolil-, tienil-, furil-, benztienil-, benzofuril-csoport stb.

Az "arilén" kifejezés lehet kétértékű aromás csoport, amely lehet o-fenilén-, m-fenilén- stb.

Az "arilalkil" csoport lehet arilcsoporttal szubsztituált alkilcsoport, például benzil-, fenetil-, fenil-propil-, piridil-metil-, tienil-metil-, furil-metil- stb.

Az "ariloxi" kifejezés -O-Ar_1 csoport, ahol Ar_1 jelentése arilcsoport, például fenoxi-, naftoxi-, piridil-oxi- stb.

Az "ariltio-alkil" csoport $\text{-R}_{11}\text{S-Ar}_2$ (ahol R_{11} jelentése alkilén- és Ar_2 jelentése arilcsoport), például fenil-tioetil-csoport.

Az "ariloxi-alkil-csoport" $\text{-R}_{12}\text{-O-Ar}_3$ (ahol R_{12} jelentése alkilén és Ar_3 arilcsoportot jelent), például fenoxi-etil-, piridiloxi-propil-csoport stb.

Az "arilszulfinil-alkil-csoport" $\text{-R}_{13}\text{S-OAr}_4$ csoport (ahol R_{13} jelentése alkilén és Ar_4 jelentése arilcsoport), például fenil-szulfinil-etil-, piridil-szulfinil-propil-csoport stb.

Az "arilamino-alkil-csoport" $\text{-R}_{14}\text{-N(R}_{15}\text{)-Ar}_5$ csoportot jelent, (ahol R_{14} jelentése alkilén-csoport, R_{15} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport és Ar_5 jelentése arilcsoport),

például fenil-amino-etil-, N-fenil-N-metil-amino-etil-csoport stb.

Az "ariloxi-aralkil-csoport" kifejezés jelentése $-R_{16}-Ar_6-O-Ar_7$ (ahol R_{16} jelentése alkilcsoport, Ar_6 jelentése arilén és Ar_7 arilcsoportot jelent), például fenoxi-benzil-, piridil-oxi-fenetil-csoport, stb.

Az "ariltio-aralkil-csoport" jelentése $-R_{17}-Ar_8-S-Ar_9$ (ahol R_{17} jelentése alkilcsoport, Ar_8 jelentése arilén és Ar_9 jelentése arilcsoport), például fenil-tio-benzil-, piridil-tio-fenetil-csoport stb.

Az (I) általános képletű vegyületeket számos módon előállíthatjuk.

Például a (IV) általános képletű vegyületeket az 1. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő, ahol

Q jelentése (a) általános képletű c.x

Az első lépésben a (III) általános képletű diacetil-vegyületet állítuk elő irodalomból ismert módszerrel. Például a (II) általános képletű hidroxil-amint acetil-kloriddal vagy ecetsav-anhidriddel reagáltatjuk inert oldószerben, megfelelő bázis jelenlétében. Bázisként használhatunk trietil-amint és piridint, de nátrium-hidridet is alkalmazhatunk. Inert oldószerként szóba jöhetnek a metilén-klorid, kloroform, tetrahidrofurán, benzol és toluol. A reakciót rendszerint 0 °C - szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten hajtjuk végre, 30 perctől néhány óra hosszat. A terméket izolálhatjuk, ismert módon tisztíthatjuk, például átkristályosítással vagy kromatografálással.

A második lépés szerint a (III) általános képletű vegyü-

letet megfelelő bázissal szelektív hidrolizáljuk. Bázisként rendszerint ammónium-hidroxidot, nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot, lítium-hidroxidot használhatunk előnyösen metanolban, etanolban, izopropil-alkoholban vagy vízben, bár dimer oldószer rendszerekhez, például alkohol és víz, tetrahidrofurán és víz elegyét is használhatjuk. A reakció hőmérséklete rendszerint $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ - szobahőmérséklet közötti, és a reakció néhány perctől több óra hosszat tarthat. A (IV) általános képletű terméket ismert módon izolálhatjuk és tisztíthatjuk, például átkristályosítással és kromatografálással.

Egy másik módszer szerint (V) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő a 2. reakcióvázlat szerint.

Például a (II) általános képletű hidroxil-amint trimetil-szilil-izocianáttal kezeljük inert oldószerben, rendszerint szobahőmérséklettől reflux hőmérsékletig, és így (V) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_2 és R_3 jelentése hidrogénatom. A megfelelő oldószer, amelyek a reagensekkel és/vagy termékekkel nem reagálnak, például tetrahidrofurán, dioxán, metilén-klorid vagy benzol. Hasonlóan állíthatjuk elő az R_2 helyén hidrogénatomot és R_3 helyén alkilcsoportot tartalmazó N-hidroxi-N'-alkil-karbamid vegyületeket, úgy, hogy a (II) általános képletű hidroxil-amint megfelelő alkil-izocianáttal reagáltatjuk trimetil-szilil-izocianát helyett. Egy másik módszer szerint a (II) általános képletű vegyületet sósavgázzal kezeljük inert oldószerben, például benzolban vagy toluolban, majd foszgénnel kezeljük. A reakció hőmérséklete rendszerint szobahőmérséklettől az oldószer forráspontjáig terjed. A

közbenső termékként kapott karbamoil-kloridot nem izoláljuk, hanem például in situ vizes ammóniával reagáltatjuk, primer aminnal (R_3NH_2) vagy szekunder aminnal (például R_2R_3NH) is reagáltathatjuk. (V) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol R_2 és R_3 jelentése hidrogénatom, vagy R_2 jelentése hidrogénatom és R_3 jelentése alkilcsoport, vagy R_2 és R_3 egyaránt alkilcsoport. Az így kapott (V) általános képletű vegyületet ismert módszerrel izoláljuk és tisztítjuk, például átkristályosítással vagy kromatografálással.

A (II) általános képletű hidroxil-amint könnyen előállíthatjuk ismert szintetikus módszerrel a könnyen hozzáférhető karbonil-származékból, például ketonból vagy aldehidből, vagy alkoholból vagy halogén vegyületből. Például egy megfelelő karbonil-vegyületet oximmá alakítunk, majd (II) általános képletű hidroxil-aminná redukálunk redukálószerrel [lásd például R. F. Borch és munkatársai, J. Am. Chem. Soc., 93, 2897 (1971) szakirodalmi helyen leírtak szerint]. Redukálószerként használhatunk például nátrium-ciano-bórhidridet és bór-komplexekeket, például bór-piridin, bór-trietil-amin és bór-dimetil-szulfidot, vagy pedig trietil-szilánt trifluor-ecetsavban.

A (II) általános képletű hidroxil-amint előállíthatjuk úgy is, hogy a megfelelő alkoholt N,O-bisz(terc-butoxi-karbonil)-hidroxil-aminnal kezeljük, Mitsunobu-típusú reakciókörülmények között, majd az N,O-védett közbenső terméket sav-katalizáljuk. A (III) általános képletű N,O-diacetil-vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy N,O-diacetil-hidroxilamint alkalmazunk N,O-

bisz(terc-butoxi-karbonil)-hidroxilamin helyett, és így kapjuk kényelmesen a (III) általános képletű terméket.

A (II) általános képletű hidroxil-amint előállíthatjuk megfelelő halogén-vegyületből is, O-védett hidroxil-aminnal reagáltatva, majd a védőcsoportot eltávolítva [W.P. Jackson és munkatársai, J. Med. Chem., 31, 499 (1988)]. O-védett hidroxil-aminként használhatunk előnyösen O-tetrahidropiranyl-, O-trimetil-szilil- és O-benzil-hidroxil-amint is.

A másik szintetikus intermediert, a karbonil-vegyületet (a ketont vagy aldehidet) könnyen előállíthatjuk ismert szintetikus módszerrel, a könnyen hozzáférhető indolin-vegyületből. Így például egy megfelelő indolin-vegyületet Vilsmeier reagenssel vagy megfelelő savkloriddal vagy anhidriddel kezelünk Friedel Crafts reakciókörülmények között, és így a formil- vagy alkil-karbonil-indolin analógot kapjuk. Lásd például Jerry March, Advanced Organic Chemistry, Third Ed., 484-488. oldal (1985).

A másik szintetikus intermediert, az alkohol vegyületet előállíthatjuk ismert szintetikus eljárással, könnyen hozzáférhető karbonil-vegyületből, például aldehidből, ketonból vagy észterből, megfelelő redukálószerrel redukálva, például nátrium-bórhidrid, lítium-alumínium-hidrid, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ komplex alkalmazásával.

A találmány szerinti vegyületek aszimmetrikus centrumot tartalmazhatnak, és ilyenkor különböző sztereoizomer formában vagy konfigurációban fordulhatnak elő. Így a vegyületek létezhetnek elkülönített (+) és (-)-optikailag aktív formában,

valamint ($\pm$)-elegyek vagy racém elegyek formájában, és azon vegyületek esetében, ahol kettő vagy több aszimmetrikus centrum fordul elő, ezen kívül létezhetnek diasztereomerek formájában. A találmány valaemnnnyi ilyen formát magában foglalja. Így például a diasztereomereket frakcionált kristályosítással választhatjuk külön, míg az optikailag aktív izomereket úgy is előállíthatjuk, hogy egyszerűen ismert módon rezolváljuk. A gyógyászatilag elfogadható sókat könnyen előállíthatjuk úgy, hogy a vegyületeket sztöchiometrikus mennyiségű fémhidroxiddal vagy alkoxiddal vagy aminnal reagáltatjuk vizes oldatban vagy megfelelő szerves oldószerben. A megfelelő sókat azután kicsapással vagy az oldószer lepárlásával kapjuk.

A találmány szerinti vegyületek gátolják a lipoxigenáz enzim hatását. Ezt a gátló hatást ki lehet mutatni patkány peritoneális üreg rezidens sejtek használatával, és ez meghatározza a vegyületek hatását az arachidonsav anyagcseréjére.

Az alábbi 1-18. példákat az alábbi módszer szerint tettük [Jap. J. Inflammation 7: 145-150 (1987), "Synthesis of leukotrienes by peritoneal macrophages"], és a vegyületek mind hatásos lipoxigenáz gátlóknak bizonyultak.

A teszt során az előnyös vegyületek alacsony IC_{50} értéket mutattak, 0,01 - 30 μmol tartományban, a lipoxigenáz hatásra vonatkoztatva.

A találmány szerinti vegyületek lipoxigenáz enzimgátló hatása alapján az arachidonsavból származó endogén metabolitok által kiváltott tünetek kezelhetők emlősöknél, különösen embernél. Ezért a vegyületeket sikeresen használhatjuk az ilyen

betegségek megelőzésére és kezelésére, ahol az arachidonsav metabolitok akkumulálódnak, és ezért kiváltanak például allergiás hörgő asztmát, bőr rendellenességet, reumaszerű artritist, osteoartritist és trombózist.

A találmány szerinti vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik különösen előnyösek humán gyulladásos betegségek enyhítésére és kezelésére.

A különböző fent leírt állapotok kezelésénél a vegyületeket és gyógyászatilag elfogadható sóit önmagában vagy előnyösen gyógyászatilag elfogadható hordozókkal vagy hígítókkal együtt alkalmazhatjuk a standard gyógyszer gyakorlatnak megfelelő gyógyászati készítmények formájában.

A vegyületeket különböző módon adagolhatjuk orálisan és parenterálisan, vagy inhalálással. Ha a vegyületeket orálisan adagoljuk, a dózis 0,1 - 20 mg/testtömeg kg naponta, előnyösen 0,1 - 1 mg/testtömeg kg egyszeri vagy osztott dózisban. Ha a parenterális adagolásra van szükség, akkor a hatásos dózis 0,1 - 1 mg/testtömeg kg naponta. Bizonyos esetekben a fenti dózis határokon kívüli dózisok is szükségesek lehetnek, mivel a dózis szükségyszerűen változik, a beteg korától, súlyától és gyógyszerre adott reakciójától függően, valamint a tünetek komolyságától és a vegyület hatásától függően.

Orális adagolásnál a találmány szerinti vegyületeket vagy gyógyászatilag elfogadható sóikat, például tablettát, por, pirula, szirup vagy kapszula formájában, vagy vizes oldat vagy szuszpenzió alakjában adagolhatjuk. Orális adagolásnál a tabletták tartalmazhatnak szokásos hordozókat, például laktózt

vagy kukoricakeményítőt. Továbbá, adagolhatunk kenőanyagot, például magnézium-sztearátot is. Kapszulák esetében a megfelelő hígító lehet laktóz vagy szárított kukoricakeményítő. Ha orális adagolásnál vizes szuszpenzióra van szükség, akkor a hatóanyagot emulgeáló és szuszpendálószerekkel kombinálhatjuk. Kívánt esetben bizonyos édesítő- és/vagy ízesítő-szerek hozzáadása is szükséges lehet. Intramuszkuláris, intraperitoneálisan, szubkután és intravénás adagolásnál a hatóanyag steril oldatát állítjuk rendszerint elő, és az oldat pH-ját megfelelő módon beállítjuk és pufferezzük. Intravénás adagolásnál az oldat koncentrációját úgy állítjuk be, hogy izotóniás oldatot tudjunk előállítani.

A találmányt a továbbiakban példákkal illusztráljuk. Az NMR spektrumot 270 MHz-nél mérjük, hacsak másképp nem adjuk meg, és a csúcs helyzeteket ppm-ben fejezzük ki tetrametil-szilánhoz viszonyítva. A csúcsokat következőképpen jelöljük: s - szingulett, d - dublett, t - triplett, q - kvartett, quint - kvintett, m - multipliett, br - széles.

1. Példa

N-(1-Benzilindolin-5-il)-metil-N-hidroxikarbamid

(3. reakcióvázlat)

(A) 1-Benzil-5-formilindolin, 2

2,8 ml, 25,2 mmól indolin 60 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához hozzáadunk 16 ml, 26,5 mmól 1,65 N-n-butyl-lítiumot nitrogén áramban -68 oC hőmérsékleten, és az elegyet 35 percig keverjük. Az elegyhez 3,2 ml, 26,5 mmól benzil-bromidot

adagolunk -68 oC-on, és az egészet 15 percig keverjük -68 oC hőmérsékleten, majd 2 óra hosszat hagyjuk állni szobahőmérsékleten. Hozzáadunk 20 ml vizet, és az elegyet 2 x 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, 2 x 50 ml telített konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk, és 5,16 g 1. számú világosbarna olajat kapunk.

13 ml dimetil-formamidban oldott terméket hozzáadunk 3,52 ml, 37,8 mmól foszforoxi-klorid, 38 ml dimetil-formamiddal készített elegyéhez szobahőmérsékleten, és 2 óra hosszat keverjük nitrogén atmoszférában. Hozzáadunk 20 ml vizet, és az egészet vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot 3 x 50 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az extraktumot egyesítjük, 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 50 ml telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk. 80 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 4:1 arányú elegyét használva. 2,82 g, 47,2 % világossárga 2. számú olajat kapunk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9,68$ (s, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,27-7,41 (m, 5H), 6,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,58 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,08 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H).

(B) N-(1-Benzilindolin-5-il)-metil-N-hidroxikarbamid, 5

2,75 g, 11,6 mmól 2. számú aldehid 11,6 ml etanollal és 11,6 ml piridinnel készített oldatához szobahőmérsékleten hozzáadunk 1,25 g, 17,4 mmól hidroxilamin-hidrokloridot. Az elegyet 1,7 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. Az egészet vákuumban bepároljuk, a kapott maradékot 50 ml etil-acetáttal

és 20 ml vízzel kirázzuk. A vizes fázist 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, 2 x 50 ml telített sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, 3,71 g, 3. számú világossárga szilárd anyagot kapunk.

Ezt a kapott oximot (3. számú vegyület, 3,71 g) feloldjuk 23,2 ml, 0,403 mól ecetsavban, részletekben hozzáadunk 889 mg, 13,4 mmól $\text{NaB}(\text{CN})\text{H}_3$ -t 2 óra hosszat. Az elegyet 30 percig keverjük, majd jeges fürdőn lehűtjük, és 38,2 ml, 0,382 mól 10 n nátrium-hidroxiddal, majd 10 %-os vizes kálium-karbonáttal semlegesítjük. Az elegyet ezután 2 x 50 ml etil-acetáttal extraháljuk, és 2 x 50 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk, és 3,07 g 4. számú sárga olajat kapunk.

3,07 g, 4. számú hidroxil-amin 23 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 2,77 ml, 17,4 mmól trimetil-szilil-izocianátot adunk, és az egészet egész éjjel nitrogénatmoszférában keverjük. Az elegyet vákuumban bepároljuk, 4,51 g sárga olajat kapunk, amelyet 100 g szilikagélen kromatografálunk, eluálószerként diklór-metán és etil-acetát, valamint metanol 30:1:1 arányú elegyét használva fehér szilárd anyagot kapunk. Ezt etil-acetátból átkristályosítva 2,26 g, 65,5 % N-(1-benzil-indolin-5-il)-metil-N-hidroxi-karbamidot kapunk fehér szilárd anyag formájában, amely 106,8 - 107,2 °C hőmérsékleten olvad. IR (KBr) cm^{-1} : 3476, 3171, 2801, 1639, 1598, 1494, 1444, 1148, 1081, 695.

NMR (DMSO-d_6) δ : 9,18 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,31-7,38 (m, 4H), 7,22-7,30 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H),

6,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,23 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H).

2. Példa

N-hidroxi-N-{1-(3-fenil-propil)-indolin-5-il}-metil-karbamid

4. reakcióvázlat

(A) 1-(3-Fenil-propil)-indolin, 6.

2,5 ml, 20 mmól indolin 5 ml vízmentes toluollal készített oldatához 3,1 ml, 21 mmól hidrocinnamoil-kloridot adagolunk, fehér szilárd anyagot kapunk. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt nitrogén atmoszférában 1 óra hosszat keverjük. Vákuumban bepároljuk, és elefántcsont színű szilárd anyagot kapunk. Ezt 28 ml vízmentes tetrahidrofuránban szuszpendáljuk. A szuszpenzióhoz 3,8 ml, 40 mmól $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ -t adunk, és szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd visszafolyató hűtő alatt nitrogénatmoszférában 2 óra hosszat keverjük. Az elegyhez óvatosan feleslegben lévő $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ -t, majd vizet adunk. Az egészet 50 ml etil-acetáttal extraháljuk, 10 ml telített konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepárolva 5,1 g sárga olajat kapunk. 50 g szilikagélen kromatografáljuk, hexán és etil-acetát 30:1 arányú elegyével eluálva 4,05 g, 85 % 6. számú színtelen olajat kapunk.

NMR (CDCl_3) δ : 7,15-7,33 (m, 5H), 7,01-7,09 (m, 2H), 6,63 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,34 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,96 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 2,73 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,93 (kvint, $J = 7,3$ Hz, 2H).

(B) 1-(3-Fenil-propil)-5-formilindolin, 7.

2,39 ml POCl_3 -t 25 ml dimetil-formamidhoz adagolunk, majd az elegyet szobahőmérsékleten nitrogénatmoszférában 1 óra hosszat keverjük. Az elegyhez 4,05 g, 17,1 mmól 6. számú vegyület 9 ml dimetil-formamiddal készített oldatát adjuk, és szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Hozzáadunk 5 ml vizet, vákuumban bepároljuk, és sötétzöld olajat kapunk. A kapott maradékot 150 ml etil-acetát és 70 ml víz között kirázzuk. A vizes fázist 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, 30 ml telített konyhasó-oldattal, majd 30 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, végül 30 ml telített konyhasó-oldattal ismét mossuk. Az oldatot magnézium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk, sötétzöld olajat kapunk. 50 g szilikagélen kromatografáljuk, hexán és etil-acetát 5:1 arányú elegyével eluáljuk. 3,09 g, 68,2 % sárga olajat kapunk 7. számú vegyületként.

NMR (CDCl_3) δ : 9,65 (s, 1H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,16-7,34 (m, 5H), 6,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,59 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,22 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,04 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 2,70 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,95 (kvint, $J = 7,5$ Hz, 2H).

(C) N-hidroxi-N-{1-(3-fenil-propil)-indolin-5-il}-metil-karbamid, 8.

A 8. számú N-hidroxi-N-{1-(3-fenil-propil)-indolin-5-il}-metil-karbamidot a 7. vegyületből állítjuk elő az 1. példa B része szerint. Olvadáspont: 94 - 94,5 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3470, 3330, 3190, 2950, 2800, 1618, 1575, 1497.

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,16 (s, 1H), 7,14-7,32 (m, 5H), 6,96 (s, 1H),

6,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,27 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,85 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 2,66 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,83 (kvint, $J = 7,3$ Hz, 2H).

3. Példa

N-Hidroxi-N-(1-fenil-indolin-5-il)-metilkarbamid

Az N-fenil-indolin szintetikus intermediert ismert módon állítjuk elő [Gordon N. Walker, Ronald T. Smith és Barbara N. Weaver, J. Med. Chem. 8, 626. oldal, 1965, Heinz Sirowej, Shafiq Ahmad Khan and Hans Plieninger, Synthesis, 84. oldal, 1972, Bruce E. Martanoff and David F. McComsey, J. Org. Chem. 43, 2733. oldal, 1978].

A cím szerinti vegyületet az 1. példa szerint állítjuk elő. Olvadáspont: 143-143,3 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3490, 3320, 2860, 1625, 1580, 1510, 1380, 1325.

NMR (DMSO- d_6) δ : 9,23 (s, 1H), 7,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,89-6,99 (m, 2H), 6,26 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,91 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,06 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H).

A 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10. és 11. példák szerinti vegyületeket hasonlóan állítjuk elő, mint az 1. példa szerinti vegyületeket.

4. Példa

**N-Hidroxi-N-{1-(3-metoxi-benzil)-indolin-5-il}-metil-
-karbamid**

Op.: 73,4 - 74,5 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3516, 3234, 2806, 1660, 1629, 1581, 1489, 1265, 1141, 1044, 789, 765, 697, 506.

NMR (DMSO- d_6) δ : 9,05 (s, 1H), 7,13 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,74-6,83 (m, 3H), 6,71 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,12 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 2,74 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H).

5. Példa

**N-Hidroxi-N-{1-(3-trifluor-metil-benzil)-indolin-5-il}-
-metil-karbamid**

Op.: 109,3 - 109,9 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3500, 3242, 2847, 1640, 1575, 1500, 1454, 1352, 1327, 1265, 1108, 951, 797, 700.

NMR (DMSO- d_6) δ : 9,19 (s, 1H), 7,55-7,79 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,26 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H).

6. Példa

**N-{1-(3-Ciano-benzil)-indolin-5-il}-metil-N-hidroxi-
-karbamid**

Op.: 97,1-98,0 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3500, 3345, 2829, 2224, 1644, 1574, 1492, 1249, 818, 780, 683.

NMR (DMSO- d_6) δ : 9,19 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,26 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H).

7. Példa

N-{1-(3-Fluor-benzil-indolin-5-il)}-metil-N-hidroxikarbamid

Op.: 106,2-107,3 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3435, 3202, 285, 1673, 1586, 1507, 1450, 1341, 1262, 1119, 949, 773, 681, 500.

NMR (DMSO- d_6) δ : 9,18 (s, 1H), 7,34-7,43 (m, 1H), 7,03-7,23 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,26 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H).

8. Példa

N-{1-(3-Klór-benzil)-indolin-5-il}-metil-N-hidroxikarbamid

Op.: 123,6-123,9 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3500, 3186, 2858, 1638, 1571, 1500, 1462, 1352, 1245, 1146, 781, 770, 692.

NMR (DMSO- d_6) δ : 9,18 (s, 1H), 7,28-7,42 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,26 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 2,88

(t, $J = 8,2$ Hz, 2H).

9. Példa

N-Hidroxi-N-{1-(3-metil-benzil)-indolin-5-il}-metil-karbamid

Op.: 89,4-89,8 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 3350, 3270, 3200, 2860, 1675, 1620, 1587, 1550, 1440, 1410, 1340, 1303, 1278.

NMR (DMSO- d_6) δ : 9,16 (s, 1H), 7,22 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,12-7,18 (m, 2H), 7,09 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,22 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 2,85 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 2,29 (s, 3H).

10. Példa

N-{1-(3-Difluor-metoxi-benzil)-indolin-5-il}-metil-N-hidroxikarbamid

Op.: 112,0-112,2 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3500, 3230, 2487, 1639, 1570, 1500, 1500, 1454, 1351, 1245, 1165, 1120, 1039, 950, 800, 780.

NMR (DMSO- d_6) δ : 9,20 (s, 1H), 7,4 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 7,42$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (dd, $J = 1,5, 8,1$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91 (dd, $J = 1,5, 7,7$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,26 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H).

11. Példa**N-(1-Benzilindolin-5-il)-metil-N'-etil-N-hidroxikarbamid**

Op.: 96,5-97,3 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3410, 2850, 1630, 1550, 1480, 1472, 1455, 1360, 1213, 1117.

NMR (DMSO- d_6) δ : 9,08 (s, 1H), 7,22-7,38 (m, 5H), 6,96 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,81 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,23 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,01-3,12 (m, 2H), 2,85 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

A 12. és 13. példák szerinti vegyületeket a 2. példa szerint állítjuk elő.

12. Példa**N-Hidroxi-N-{(1-fenoxi-etil)-indolin-5-il}-metilkarbamid**

Op.: 122,0-122,4 °C.

IR (KBr) cm^{-1} : 3490, 3320, 2890, 1625, 1580, 1500, 1470, 1377, 1245, 1080, 1053.

NMR (DMSO- d_6) δ : 9,17 (s, 1H), 7,23-7,33 (m, 2H), 6,88-7,01 (m, 5H), 6,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,16 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,38-3,49 (m, 4H), 2,87 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H).

13. Példa**N-Hidroxi-N-[1-{2-(3-metoxi-fenil)-etil}-indolin-5-il]-metilkarbamid**

Op.: -(olaj)

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3550, 3420, 3010, 1675, 1565, 1495, 1440, 1260, 1155.

NMR (DMSO-d₆) δ : 9,16 (s, 1H), 7,20 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,77 (br d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,74 (m, 4H), 2,74-2,90 (m, 4H).

14. Példa

N-(1-Benzil-indolin-5-il)-metil-N-hidroxi-acetamid

(5. reakcióvázlat)

(A) N-Acetoxi-N-{(1-benzil-indolin-5-il)-metil}-acetamid,

9. számú vegyület

1,806 g, 7,11 mmól 4. számú vegyület 3 ml piridinnel készített oldatához 3 ml ecetsavanhidridet adagolunk. Az elegyet 1 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk, és a kapott maradékot 70 ml etil-acetáttal és 30 ml vízzel kirázzuk. A szerves fázist telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 3 x 20 ml mennyiségben és 20 ml telített konyhasó-oldattal mossuk. Az oldatot magnézium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk, 40 g szilikagélen kromatografáljuk, és hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyével eluáljuk. 1,29 g, 53,9 % 9. számú sárga olajat kapunk.

NMR (CDCl₃) δ : 7,21-7,37 (m, 5H), 7,03 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,34 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,04 (br s, 3H).

(B) N-(1-Benzil-indolin-5-il)-metil-N-hidroxi-acetamid,**10. számú vegyület**

1,29 g, 3,8 mmól 9. számú vegyület 4 ml metanollal készített oldatához 25 %-os, 1,6 ml koncentrált vizes ammóniát adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Az oldószert eltávolítjuk, a kapott maradékot 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat 2 x 20 ml telített konyhasó-oldattal mossuk, az oldatot magnézium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. 30 g szilikagélen kromatografáljuk, hexán és etil-acetát 2:1 - 1:1 arányú elegyével eluálva 0,7 g, 62 % 10. számú N-(1-benzilindolin-5-il)-metil-N-hidroxi-acetamidot kapunk szintelen olaj formájában.

NMR (DMSO- d_6) δ : 9,70 (s, 1H), 7,21-7,39 (m, 5H), 6,96 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,25 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 1,99 (s, 3H).

15. Példa**N-Hidroxi-N-{1-(3-fenoxi-benzil)-indolin-5-il}-metil-karbamid**

A 15. példa szerinti vegyületet az 1. példa szerint állítjuk elő.

Op.: olaj

IR (tisztán) cm^{-1} : 3534, 3032, 1674, 1587, 1565, 1487, 1444, 1248, 1212, 929, 785, 732, 669, 626.

NMR (DMSO- d_6) δ : 9,18 (s, 1H), 7,33-7,40 (m, 4H), 7,13 (t, J = 7,33 Hz, 1H), 6,94-7,04 (m, 4H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,48

(d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,16-3,33 (m, 2H), 2,86 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H).

16. Példa

N-Hidroxi-N-{1-(3-metoxi-benzil)-indolin-4-il}-metil-karbamid

(A) 4-Hidroxi-metil-1-(3-metoxi-benzil)-indolin,

13. számú vegyület

A 11. számú indolin-4-metil-karboxilátot ismert módon szintetizáljuk [Gerald S. Ponticello és John J. Baldwin, J. Org. Chem. 44, 4003 (1979) és Alan P. Kozikowski, Hitoshi Ishida, és Yon-Yih Chen, 45, 3350 (1980)].

2,33 g, 58,4 mmól 60 %-os nátrium-hidrid 167 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához hozzácepegtetjük 9,73 g, 55,6 mmól indolin-4-metil-karboxilát 63 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát a 6. reakcióvázlat szerint 0 oC hőmérsékleten nitrogénatmoszférában. Az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük nitrogénatmoszférában, majd a kevert elegyhez 8,7 ml, 58,3 mmól 3-metoxi-benzil-kloridot adagolunk, és még 2 óra hosszat keverjük nitrogénatmoszférában. Hozzáadunk 80 ml vizet, 300 ml, majd 100 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített extraktumokat 80 ml telített vizes nátrium-kloriddal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és 16,51 g, 100 % 12. számú barna olajat kapunk. NMR (CDCl₃) δ : 7,88-7,94 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 6,60-7,00 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

16,51 g, 55,6 mmól 12. számú észter 167 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített hűtött oldatához 0 °C hőmérsékleten részletekben 3,15 g, 83,3 mmól lítium-alumínium-hidridet adagolunk. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten nitrogénatmoszférában 1 óra hosszat keverjük, majd hozzáadunk nátrium-szulfát·10H₂O-t, majd vizet, és így fehér csapadékot kapunk. Az egészet leszűrjük, a kapott szűrési lepényt 200 ml etil-acetáttal mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékokat egyesítve a szerves fázist 50 ml telített sóoldattal mossuk, és az oldatot magnézium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepárolva barna olajat kapunk. Szilikagélen kromatografáljuk, hexán és etil-acetát 3:1 - 1:1 arányú elegyével eluáljuk. 9,09 g, 61,2 % 13. számú alkoholt kapunk barna olaj formájában.

NMR (CDCl₃) δ: 7,10-7,34 (m, 5H), 6,76-6,85 (m, 2H), 6,61-6,74 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).-

(B) N,O-Dibutoxi-karbonil-N-{1-(3-metoxi-benzil)-indolin-4-il-metil}-hidroxilamin, 15. számú vegyület

0,529 g, 1,98 mmól 13. számú indol-származék 5 ml ecetsavval készített oldatához 0,393 g, 5,94 mmól nátrium-ciano-bórhidridet adagolunk 15 °C hőmérsékleten, és 2 óra hosszat keverjük 15 °C-on. Az elegyhez 20 ml vizet adunk, és a hűtött elegyet 0 °C hőmérsékleten 1 n nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük. Az egészet 50 ml diklór-metánnal extraháljuk, és az extraktumot 20 ml telített konyhasó-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk, és így 14. számú indolin-származékot kapunk halványsárga olaj formájában. NMR (CDCl₃) δ: 7,20-7,29 (m, 2H), 7,03-7,12 (m, 1H), 6,89-6,97

(m, 2H), 6,78-6,85 (m, 1H), 6,68 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,35 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,98 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H).

0,45 g, 1,67 mmól 14. számú alkohol, 0,59 g, 2,17 mmól Ph_3P és 0,411 g, 1,75 mmól BocNHOBoc 3,5 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához 0,334 ml, 2,2 mmól dietil-azodikarboxilátot adagolunk -70 °C hőmérsékleten nitrogénatmoszférában. Az elegyet szobahőmérsékleten egész éjjel nitrogénatmoszférában keverjük, az egészet vákuumban bepároljuk, a kapott trifenil-foszfín-oxidot hexán és etil-acetát 3:1 arányú elegyéből kristályosítjuk, és leszivatjuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, 1,579 g halványsárga olajat kapunk. Szilikagélen kromatografálva hexán és etil-acetát 5:1 - 2:1 arányú elegyével eluálva 660 mg, 81,5 % 15. számú halványsárga olajat kapunk.

NMR (CDCl_3) δ : 7,19-7,25 (m, 1H), 7,03 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,88-6,97 (m, 2H), 6,78-6,85 (m, 1H), 6,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,68 (br s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,34 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,00 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,45 (s, 9H).

(C) N-Hidroxi-N-{1-(3-metoxi-benzil)-indolin-4-il}-metilkarbamid, 17. számú vegyület

0,582 g, 1,2 mmól 15. számú vegyület 12 ml diklór-metánnal készített oldatához 2,4 ml trifluor-ecetsavat adunk, és 2 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten nitrogénatmoszférában. Az elegyhez 10 ml nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, és 2 x 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat

30 ml telített konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk, és 292 mg, 86,2 % 16. számú hidroxil-amint kapunk halványsárga olaj formájában.

NMR (CDCl₃) δ : 7,20-7,29 (m, 1H), 7,04 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,87-6,96 (m, 2H), 6,77-6,84 (m, 1H), 6,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,34 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 8,2 Hz, 2H).

292 mg, 1,03 mmól 16. számú hidroxil-amin 2,1 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához 0,25 ml, 1,57 mmól trimetil-izocianátot adagolunk. Az elegyet nitrogénatmoszférában 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk, és szilikagélen kromatografálással tisztítjuk. Diklór-metán és metanol:etil-acetát 15:1:1 - 10:1:1 arányú elegyével eluálva fehér szilárd anyagot kapunk. Etil-acetát és metanol elegyéből átkristályosítva 44,6 mg, 13,2 % 17. számú fehér port kapunk.

Olvadáspont: 134,4-135 °C.

IR (KBr) cm⁻¹: 3470, 3340, 3251, 1635, 1587, 1448, 1273, 1140, 1052, 769, 752, 693, 608, 524.

NMR (DMSO-d₆) δ : 9,25 (s, 1H), 7,25 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,80-6,86 (m, 1H), 6,55 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,24-3,30 (m, 2H), 2,90 (t, J = 8,2 Hz, 2H).

17. Példa

**N-Hidroxi-N-[1-{1-(3-metoxi-benzil)-indolin-5-il}-etán-
-1-il]-karbamid**

7. reakcióvázlat

**5-(1-Hidroxi-etil)-1-(3-metoxi-benzil)-indolin, 19. számú
vegyület**

Egy 18. számú intermediert hasonlóan állítunk elő, mint az
1. számú vegyület előállításánál.

20,05 g, 75 mmól 18. számú aldehid 200 ml vízmentes tetra-
hidrofuránnal készített oldatához 0 oC hőmérsékleten nitrogén-
atmoszférában 3 mól metil-magnézium-bromidot adunk. Az elegyet
szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd jeget és 200 ml
hexánt adunk hozzá. A szerves fázist telített konyhasó-oldattal
mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban
bepároljuk, 18,9 g barna olajat kapunk. Szilikagélen kromatog-
rafáljuk, hexán és etil-acetát 2:1 - 3:2 arányú elegyével
eluálva 19,61 g, 92,3 % halványsárga olajat kapunk 19. számú
vegyületként.

NMR (CDCl₃) δ : 7,21-7,28 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, J =
7,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,79-6,85
(m, 1H), 6,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,78-4,82 (m, 1H), 4,21 (s,
2H), 3,80 (s, 3H), 3,33 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 8,2
Hz, 2H), 1,65 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

A 19. számú alkoholt a 20. számú cím szerinti vegyületté
alakítjuk a 16. példa szerinti módon.

Op.: 81,3-83,6 oC.

IR (KBr) cm⁻¹: 3462, 3194, 1656, 1600, 1569, 1471, 1448, 1263,

1224, 1148, 1039, 810, 768.

NMR (DMSO- d_6) δ : 8,90 (s, 1H), 7,25 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,20 (s, 2H), 5,20 (q, $J = 7,90$ Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,26 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 1,36 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

18. Példa

N-Hidroxí-N-[4-{1-(3-metoxi-benzil)-indolin-5-il}-bután-2-il]-karbamid

5,76 g, 21,6 mmól 18. számú aldehid és 8,28 g, 26 mmól 1-trifenil-foszforanilidén-2-propanon 26 ml vízmentes toluollal készített elegyét 4 óra hosszat keverjük visszafolyató hűtő alatt, az elegyet vákuumban bepároljuk, szilikagél oszlopon (100 g) tisztítjuk, hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyével eluáljuk. Sárga olajat kapunk, melyet hexánból kristályosítva 6,04 g, 91 % sárga szilárd anyagot nyerünk (21. számú vegyület).

NMR (CDCl₃) δ : 7,44 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 7,21-7,34 (m, 3H), 6,79-6,91 (m, 3H), 6,51 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,49 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,03 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H).

8. reakcióvázlat

0,601 g, 1,95 mmól 21. számú konjugált keton 20 ml etanolos oldatát 25 °C hőmérsékleten 3 atm nyomáson 98 mg 5 %-

os palládium-csontszén katalizátoron hidrogénezzük 3 óra
hosszat, az egészet Celiten keresztül leszűrjük, és a Celit
lepényt 80 ml etanollal mossuk. A szűrletet és a mosófolyadé-
kokat egyesítjük, vákuumban bepároljuk, sárga olajat kapunk.
Szilikagélen kromatografáljuk, hexán és etil-acetát 4:1 - 2:1
arányú elegyével eluálva 480 mg, 79,6 % halványsárga olajat
kapunk (22. számú vegyület).

NMR (CDCl₃) δ : 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,92-6,98 (m, 3H),
6,77-6,89 (m, 2H), 6,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,80
(s, 3H), 3,29 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 8,2 Hz, 2H),
2,79 (td, J = 2,6, 7,0 Hz, 2H), 2,71 (td, J = 3,7, 7,0 Hz, 2H),
2,13 (s, 3H).

A 22. számú ketont a cím szerinti 23. számú vegyületté
alakítjuk az 1. példában leírt módon.

Op.: 142,3 - 143,2 °C.

IR (KBr) cm⁻¹: 3474, 3356, 3170, 1652, 1458, 1440, 1274.

NMR (DMSO-d₆) δ : 8,88 (s, 1H), 7,30 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94-
6,98 (m, 3H), 6,88 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz,
1H), 6,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,12
(q, J = 6,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,25 (t, J = 8,1 Hz, 2H),
2,89 (t = 8,2 Hz, 2H), 1,02 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek - ahol

- R_1 jelentése 1 - 4 szénatomos alkil- vagy $-NR_2R_3$ csoport,
 R_2 és R_3 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoport,
 R_4 jelentése 3 - 6 szénatomos cikloalkil-, 4 - 7 szénatomos cikloalkil-alkil-, ariloxi-(2-4 szénatomos) alkilcsoport, aril-tio-(2-4 szénatomos)-alkilcsoport, arilamino-(2-4 szénatomos)-alkilcsoport, arilszulfínil-(2-4 szénatomos)-alkilcsoport, arilcsoport, aril-(1-6 szénatomos)-alkilcsoport, ariloxiaril-(1-6 szénatomos)-alkilcsoport vagy aril-tioaril-(1-6 szénatomos)-alkilcsoport, és az arilcsoportok az ariloxi-alkil-, ariltio-alkil-, arilamino-alkil-, aril-szulfínil-alkil-, aril-, arilalkil-, ariloxi-aralkil és ariltioaralkil-csoportban szubsztituálva lehet egészen a maximális számú szubsztituenssel, és a szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek halogénatom, ciano-, 1 - 5 szénatomos alkil-, 2 - 6 szénatomos alkenil-, 1 - 5 szénatomos alkoxi-, 2 - 6 szénatomos alkenil-oxi-, 2 - 6 szénatomos alkoxi-alkil-, halogén-szubsztituált 1 - 4 szénatomos alkil-, halogén-szubsztituált 1 - 4 szénatomos alkoxi-, 2 - 5 szénatomos alkoxi-karbonil-, amino-karbonil- vagy 1 - 4 szénatomos alkiltio-csoport,
A jelentése 1 - 6 szénatomos alkilén-, 3 - 6 szénatomos alkenilén- vagy $-O-(CH_2)_m-$ képletű csoport,
Y jelentése egymástól függetlenül lehet halogénatom,

halogén-szubsztituált 1 - 6 szénatomos alkil-, 1 - 6 szénatomos alkil-, 2 - 6 szénatomos alkenil-, 1 - 6 szénatomos alkoxi- vagy 3 - 8 szénatomos alkenil-oxi-csoport,
 m értéke 2, 3 vagy 4,
 n értéke 0, 1, 2 vagy 3,
 azzal a megkötéssel, hogy ha Y jelen van, és az A összekötő csoport aromás gyűrűhöz kapcsolódik.

2. Eljárás (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati lag elfogadható sói - ahol

R₁ jelentése 1 - 4 szénatomos alkil- vagy -NR₂R₃ csoport,
 R₂ és R₃ egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoport,
 R₄ jelentése 3 - 6 szénatomos cikloalkil-, 4 - 7 szénatomos cikloalkil-alkil-, ariloxi-(2-4 szénatomos) alkilcsoport, aril-tio-(2-4 szénatomos)-alkilcsoport, arilamino-(2-4 szénatomos)-alkilcsoport, arilszulfinitil-(2-4 szénatomos)-alkilcsoport, arilcsoport, aril-(1-6 szénatomos)-alkilcsoport, ariloxiaril-(1-6 szénatomos)-alkilcsoport vagy aril-tioaril-(1-6 szénatomos)-alkilcsoport, és az arilcsoportok az ariloxi-alkil-, ariltio-alkil-, arilamino-alkil-, aril-szulfinitil-alkil-, aril-, arilalkil-, ariloxi-aralkil és ariltioaralkil-csoportban szubsztituálva lehet egészen a maximális számú szubsztituenssel, és a szubsztituensek egymástól függetlenül lehetnek halogénatom, ciano-, 1 - 5 szénatomos alkil-, 2 - 6 szénatomos alkenil-, 1 - 5 szénatomos alkoxi-, 2 - 6 szénatomos alkenil-oxi-, 2 - 6 szénatomos alkoxi-alkil-, halogén-szubsztituált 1 - 4 szénato-

- mos alkil-, halogén-szubsztituált 1 - 4 szénatomos
alkoxi-, 2 - 5 szénatomos alkoxi-karbonil-, amino-kar-
bonil- vagy 1 - 4 szénatomos alkiltio-csoport,
- A jelentése 1 - 6 szénatomos alkilén-, 3 - 6 szénatomos al-
kenilén- vagy $-O-(CH_2)_m-$ képletű csoport,
- Y jelentése egymástól függetlenül lehet halogénatom,
halogén-szubsztituált 1 - 6 szénatomos alkil-, 1 - 6 szén-
atomos alkil-, 2 - 6 szénatomos alkenil-, 1 - 6 szénatomos
alkoxi- vagy 3 - 8 szénatomos alkenil-oxi-csoport,
- m értéke 2, 3 vagy 4,
- n értéke 0, 1, 2 vagy 3,
- előállítására, azzal jellemezve, hogy
- (I) ha R_1 jelentése 1 - 4 szénatomos alkilcsoport, akkor
- (A) egy (IIIA) általános képletű diészter előállítására
- (II) általános képletű hidroxil-aminból - ahol Q jelentése (a)
általános képletű csoport, a (II) általános képletű hidroxil-
amint R_1COCl vagy $(R_1CO)_2O$ képletű vegyülettel reagáltatjuk
bázisban, nem-reakcióképes oldószerben;
- (B) a diésztert izoláljuk;
- (C) a diésztert bázissal szelektív hidrolízisnek vetjük
alá a termék előállítására és
- (D) a vegyületet izoláljuk;
- (II) R_1 aminocsoport jelentése esetén
- (A) egy (II) általános képletű hidroxil-amint - ahol Q je-
lentése (a) képletű csoport, trimetil-szilil-izocianáttal rea-
gáltatunk inert oldószerben,
- (B) a vegyületet izoláljuk, vagy

(A') egy (II) általános képletű hidroxil-amint - ahol Q jelentése (a) képletű csoport, sósavval kezelünk inert oldószerben,

(B') majd foszgénnel és vizes ammóniával kezeljük, és

(C') a vegyületet izoláljuk;

(III) ha R_1 jelentése NR_2R_3 , R_2 jelentése hidrogénatom és R_3 jelentése 1 - 4 szénatomos alkilcsoport, akkor

(A) egy (II) általános képletű hidroxil-amint, ahol Q jelentése (a) képletű csoport, a megfelelő R_3 izocianáttal reagáltatunk, inert oldószerben,

(B) a vegyületet izoláljuk, vagy

(A') egy (II) általános képletű hidroxil-amint - ahol Q jelentése (a) általános képletű csoport, sósavgázzal kezelünk inert oldószerben,

(B') majd foszgénnel és R_3NH_2 képletű primer aminnal kezeljük, és

(C') a vegyületet izoláljuk;

(IV) ha R_1 jelentése NR_2R_3 és R_2 és R_3 jelentése 1 - 4 szénatomos alkilcsoport, akkor

(A) egy (II) általános képletű hidroxil-amint - ahol Q jelentése (a) képletű csoport, sósavgázzal kezelünk inert oldószerben,

(B) majd foszgénnel és R_2R_3NH képletű szekunder aminnal kezeljük, és

(C) a vegyületet izoláljuk.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol R_1 jelentése $-NH_2$,

R₄ jelentése fenil-, fenoxi-, 2 - 4 szénatomos alkil-,
fenil-(1-6 szénatomos)-alkil-, fenoxi-fenil-(1-6 szénato-
mos)-alkil-, monoszubsztituált fenil- vagy monoszubszti-
tuált fenil-(1-6 szénatomos)-alkil-csoport, ahol a
szubsztituens halogénatom, ciano-, 1 - 5 szénatomos
alkil-, 1 - 5 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil- vagy
OCF₂ csoport,

A jelentése alkiléncsoport és

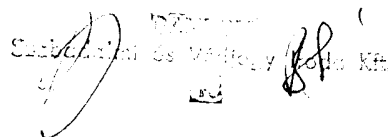
n értéke 0.

4. A 3. igénypont szerinti vegyület, ahol R₄ jelentése
fenil-, benzil-, 3-fenil-propil-, mono-szubsztituált fenil-,
mono-szubsztituált benzil- vagy mono-szubsztituált 3-fenil-
-propil-csoport.

5. A 4. igénypont szerinti vegyület, ahol R₄ jelentése
fenil-, benzil- vagy metoxi-benzil-csoport.

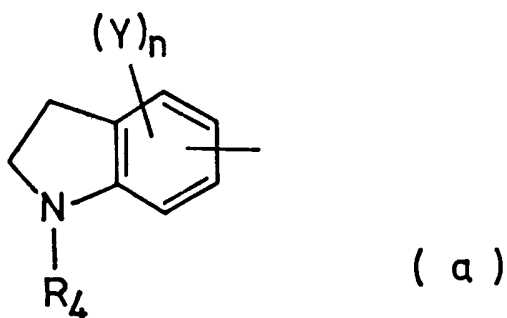
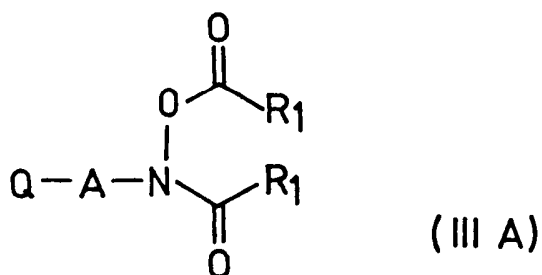
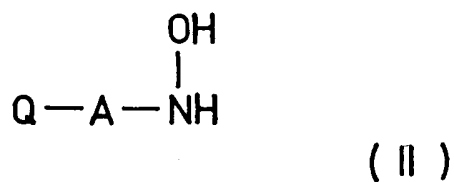
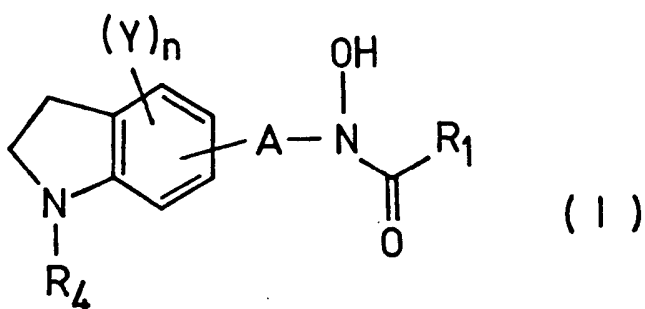
6. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely lehet N-(1-
-benzil-indolin-5-il)-metil-N-hidroxi-karbamid, N-hidroxi-N-{1-
-(3-metoxi-benzil)-indolin-5-il}-metil-karbamid vagy N-hidroxi-
-N-(1-fenil-indolin-5-il)-metil-karbamid.

A meghatalmazott:

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

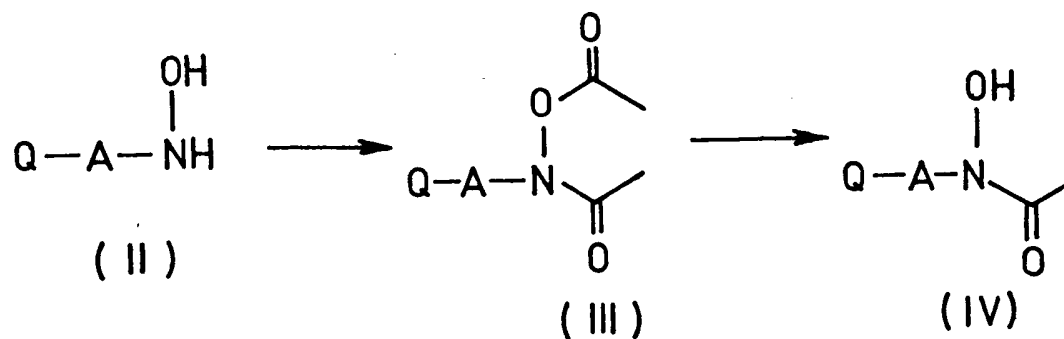
8/1



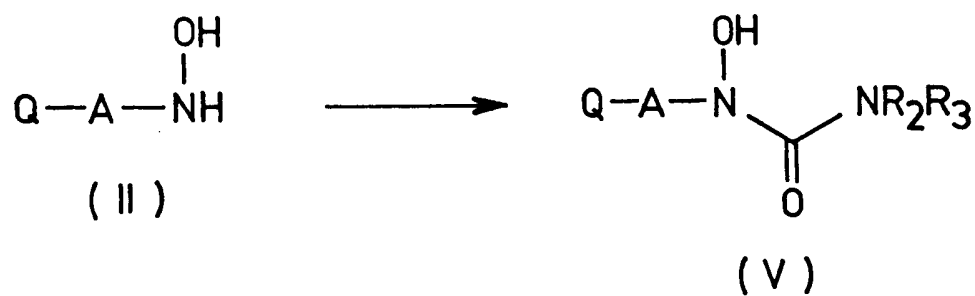
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

8/2

1. reakcióvázlat



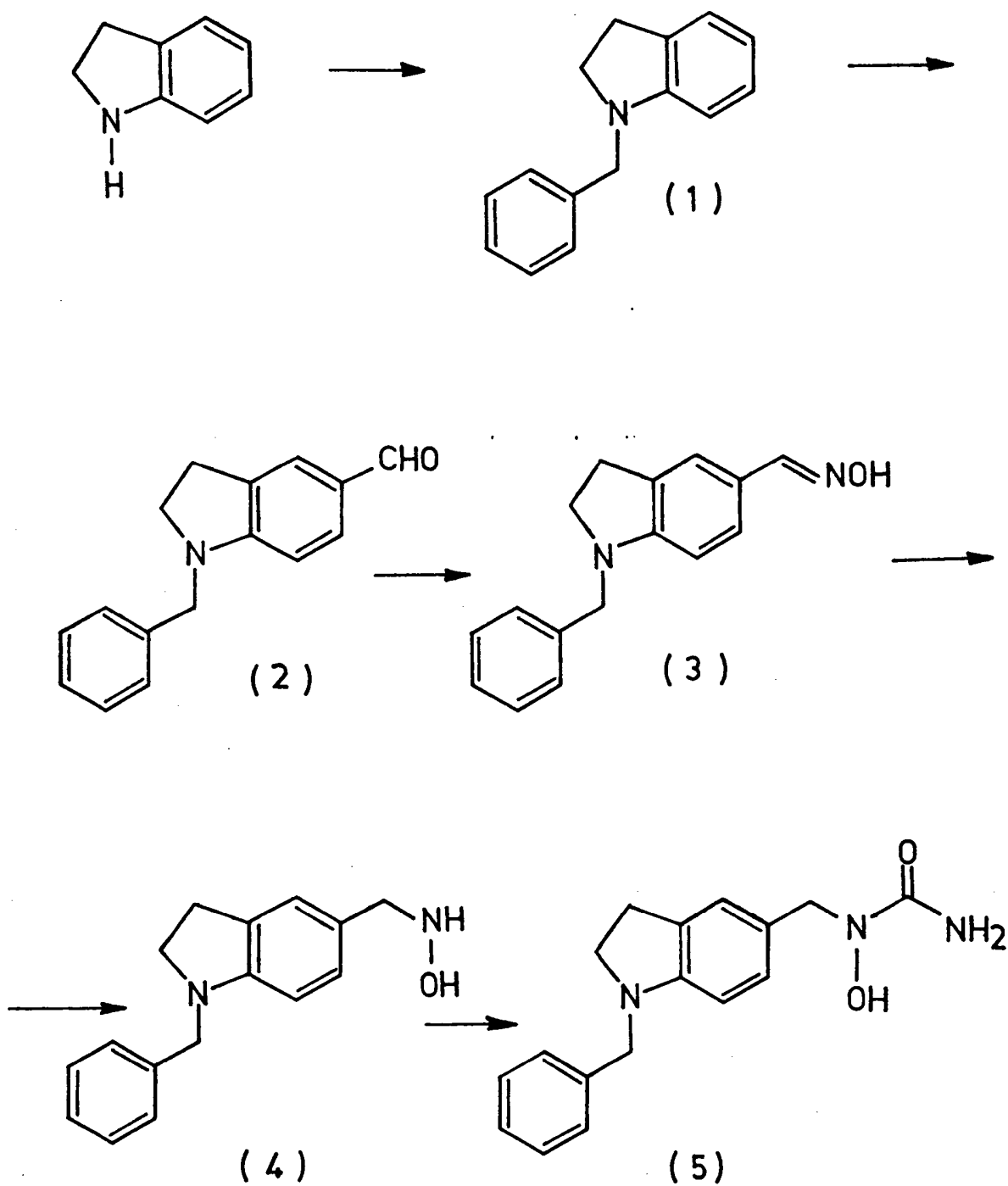
2. reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

8/3

3. reakcióvázlat



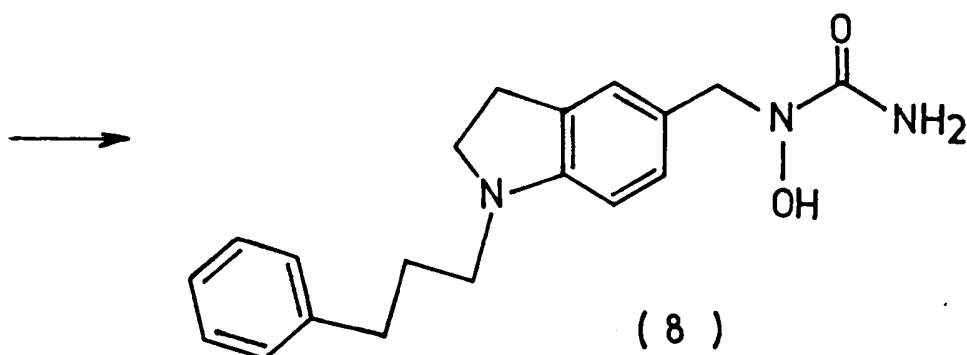
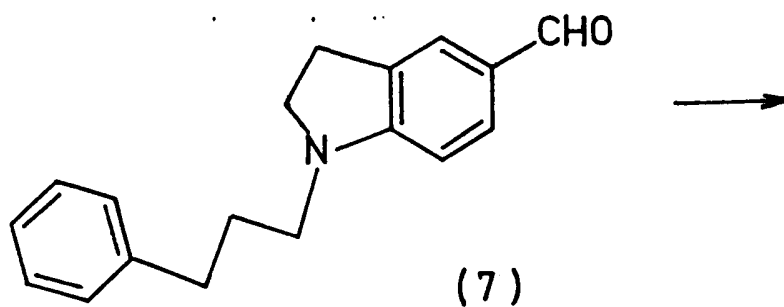
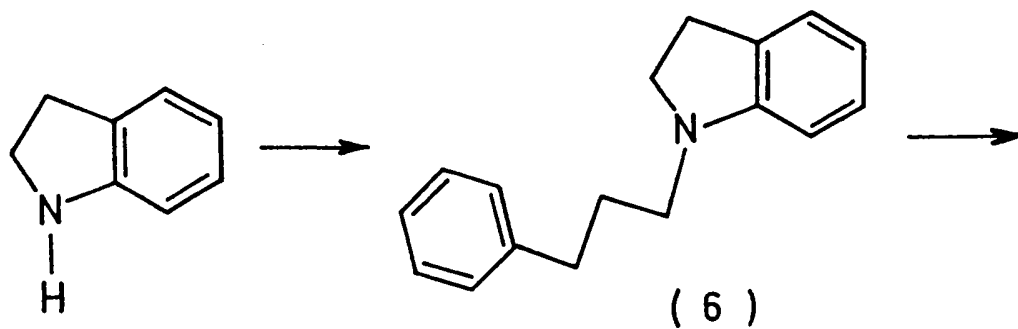
2.126/93

7803

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

8/4

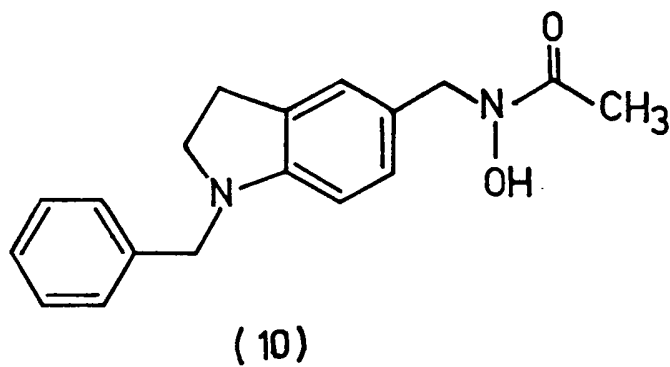
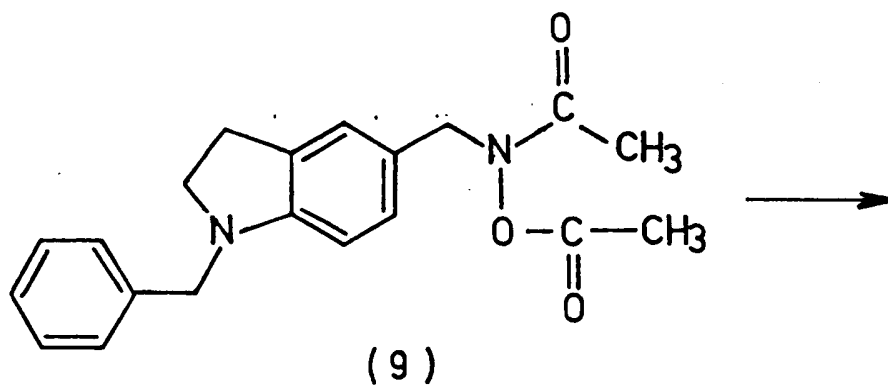
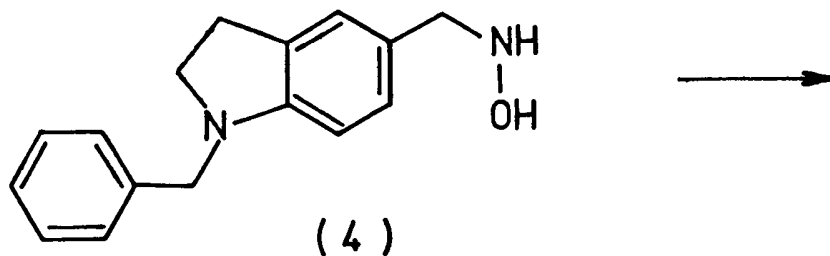
4. reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

8/5

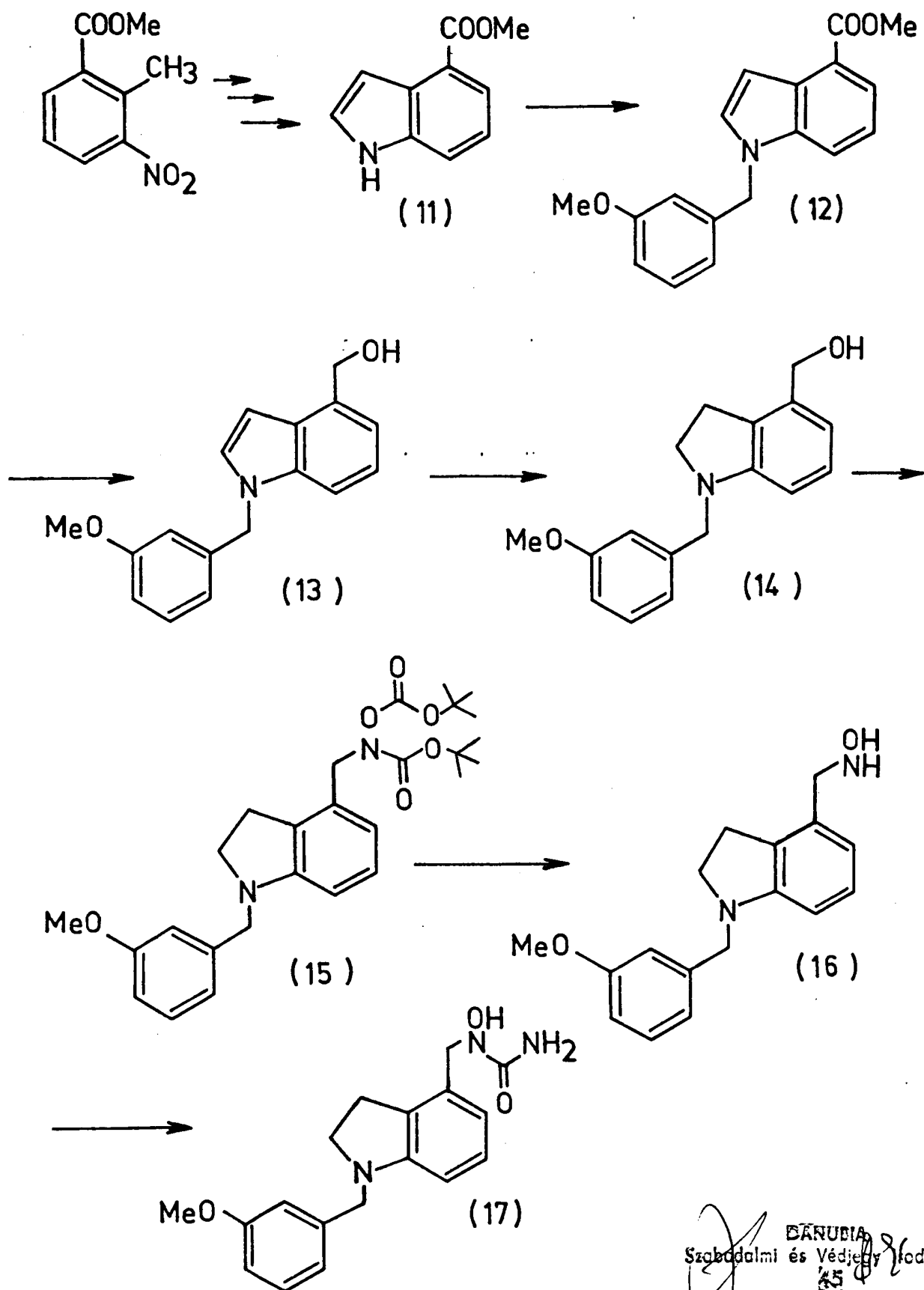
5. reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

8/6

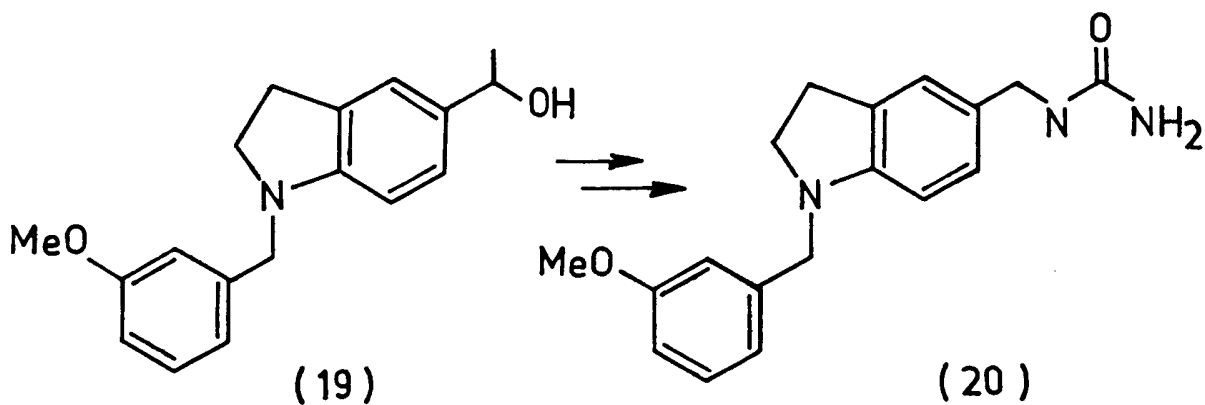
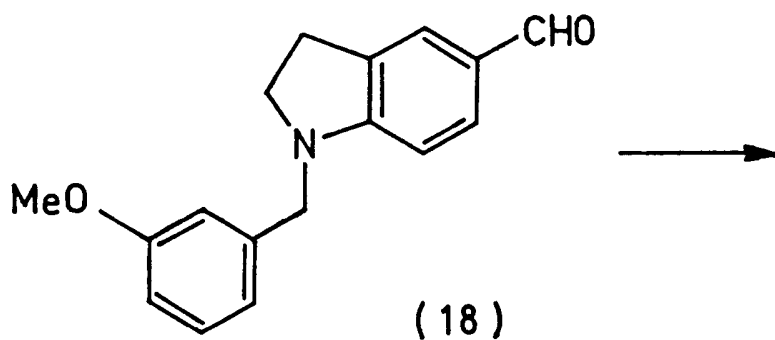
6. reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

8/7

7. reakcióvázlat



8. reakcióvázlat

