

3440/94

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

71680

71680

HLE-INHIBITOR HATÁSU LAKTÁM-DIPEPTIDEK

ZENECA LIMITED, London, Nagy-Britannia

A bejelentés napja: 1993. 06. 03.

Elsőbbsége: 1992. 06. 04. (9211783.7), GB

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB93/01176

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/24519

K i v o n a t

A találmány HLE-inhibitor hatású (I) általános képletű vegyületekre és azok gyógyászatilag alkalmazható sóira vonatkozik - a képletben

R^0 1-5 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R^1 ciano-, karbamoil-, formil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, metán-szulfonil-oxi- vagy metán-szulfonil-csoportot vagy $(R_eO)_2P(O)-$, $-COOR_f$ vagy R_gOCO általános képletű csoportot jelent, és ugyanakkor

R^2 és R^3 hidrogénatomot jelent; vagy

R^1 hidrogénatomot jelent, és ugyanakkor

R^2 hidrogénatomot vagy $-XCOOR_h$ vagy $-XCONR_iR_j$ általános képletű csoportot jelent, és

R^3 hidrogénatomot, halogénatomot, hidroxilcsoportot, 1-4 szénatomos alkoxycsoportot vagy $(R_kO)_2P(O)-$, $-COOR_m$ vagy $-CONR_nR_p$ általános képletű csoportot jelent; és

R^4 hidrogénatomot jelent, és ugyanakkor

R^5 és R^6 egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoportot vagy B-Y- általános képletű csoportot képvisel; vagy

R^4 és R^5 együtt egy további vegyértékkötést jelent, és ugyan-

akkor

R^6 jelentése a fenti;

és a B-Y- csoportban

Y vegyértékkötést vagy metilén-, etilén- vagy transz-vinilén-
-csoportot jelent, és

B aril- vagy heteroaril-csoportot jelent, amelyekhez adott eset-
ben aril- vagy heteroaril-szubsztituens kapcsolódhat, és a B
csoportban szereplő bármely aril- vagy heteroaril-szubsztitu-
enshez adott esetben egy vagy több amino-, halogén-, nitro-,
1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, trifluor-
-metil-, ciano-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, rövidszén-
láncu acil-oxi-, $-SO_2R_a$, $-COOR_b$ és/vagy $-CONR_cR_d$ szubsztitu-
ens kapcsolódhat;

és a fenti felsorolásban általános képletekkel jelölt csopor-
tokban

R_b-R_d , R_f , R_h-R_j és R_m-R_p egymástól függetlenül hidrogénatomot
vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot
jelent,

R_e és R_k egymástól függetlenül hidrogénatomot, metilcsoportot
vagy etilcsoportot jelent,

R_a és R_g azonos vagy eltérő 1-4 szénatomos alkilcsoportot je-
lent, és

X vegyértékkötést vagy metiléncsoportot jelent.

158/957

1955. ápr. 11.
Gruada

3hko/gy A
Képviselő: Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr. Tóth-Urbán László ügyvéd

KÖZZÉTELETI PÉLDÁNY

158/957

FELJÁRÁS HLE-INHIBITOR HATÁSÚ LAKTÁM - DIPEPTIDEK FELSŐLLÍTÁSÁRA

ZENECA LIMITED, London, Nagy-Britannia

Feltalálók:

VEALE Chris Allen, Newark, Delaware,

Amerikai Egyesült Államok

WARNER Peter, Macclesfield, Cheshire,

Nagy-Britannia

WOLANIN Donald John, Orange, Connecticut,

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1993. 06. 03.

Elsőbbsége: 1992. 06. 04. /9211783.7/

Nagy-Britannia

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/GB93/01176

A nemzetközi közzététel száma: WO 93/24519

A találmány amidvegyületekre, pontosabban egyes p-
rido/3,4-b/indol-2-il-acetamid-származékokra vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületek gátolják a humán leukocita elasztáz [HLE]; más néven humán neutrofil elasztáz [HNE] aktivitását, ennek megfelelően minden olyan területen alkalmazhatók, ahol a HLE aktivitásának gátlására van szükség. A találmány szerinti vegyületek például farmakológiai vizsgálatok, diagnosztikai vizsgálatok és hasonló vizsgálatok céljaira használhatók fel, ezen túlmenően emlősök olyan megbetegedéseinek és rendellenességeinek kezelésére alkalmasak, amelyekben a HLE szerepet játszik. Ismert például, hogy a HLE szerepet játszik az akut légzőszervi vészhelyzet-szindróma [ARDS], a reumás arthritis, az érelmeszesedés, a tüdő-emphysema és más gyulladásos megbetegedések, köztük a fokozott és rendellenes légúti szekrécióval járó légúti gyulladásos megbetegedések /így a krónikus bronchitis és a cisztás fibrózis/ kórfolyamatában. A HLE olyan érrendszeri betegségek és hasonló állapotok kórfolyamatában is szerepet játszik, amelyekben neutrofilek vesznek részt, vagy amelyek a neutrofileket érintik. Ilyen megbetegedések, illetve rendellenes állapotok például a következők: szívizom-iszkémiával és hasonló rendellenességekkel kapcsolatos reperfüziós sérülések, koszorúér-megbetegedések /így angina és infarktus/, agyér-iszkémia /így tranzienis iszkémiás roham és gutaütés/, a perifériás érrendszer elzáródására visszavezethető rendellenességek /így claudication intermittens és kritikus végtag-iszkémia/, vénás elégtelenségek /így vénás magas vérnyomás, csomós visszértágulat és vénás fekélyesedés/, továbbá a reperfüzió romlásával járó állapotok /így rekonstitutív érsebészet, trombolízis és érplasztika utáni állapotok/.

A találmány továbbá a fenti amid-származékok szintézisében felhasználható intermedierekre, az amid-származékok előállítására, az amid-származékokat tartalmazó gyógyászati ké-

szitményekre, valamint azok felhasználási módjaira vonatkozik.

A 4 910 190 sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás HLE inhibitor hatással rendelkező peptidoil-trifluor-metán-származékokat ismertet.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy egyes szubsztituált 2-/1,2-dihidro-1-oxo-pirido[3,4-b]indol-2-il/-N-[3,3,3-trifluor-1-/rövidszénláncu alkil/-2-oxo-propil]-acetamid-származékok HLE inhibitor hatással rendelkeznek.

A találmány /I/ általános képletű vegyületekre, valamint a savas és bázikus /I/ általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sóira vonatkozik - a képletben

R^0 1-5 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R^1 ciano-, karbamoil-, formil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, metán-szulfonil-oxi- vagy metán-szulfonil-csoportot vagy $/R_0O/2P/O/-$, $-COOR_f$ vagy R_gOCO általános képletű csoportot jelent, és ugyanakkor

R^2 és R^3 hidrogénatomot jelent; vagy

R^1 hidrogénatomot jelent, és ugyanakkor

R^2 hidrogénatomot vagy $-XCOOR_h$ vagy $-XCONR_iR_j$ általános képletű csoportot jelent, és

R^3 hidrogénatomot, halogénatomot, hidroxilcsoportot, 1-4 szénatomos alkoxycsoportot vagy $/R_kO/2P/O/-$, $-COOR_m$ vagy $-CONR_nR_p$ általános képletű csoportot jelent; és

R^4 hidrogénatomot jelent, és ugyanakkor

R^5 és R^6 egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoportot vagy B-Y- általános képletű csoportot képvisel, és az utóbbi képletben

Y vegyértékkötést vagy metilén-, etilén- vagy transzvinilén-csoportot jelent, és

B aril- vagy heteroaril-csoportot jelent, amelynek

adott esetben aril- vagy heteroaril-szubsztituens kapcsolódhat, és a B csoporthoz és/vagy a B csoport-hoz kapcsolódó aril- vagy heteroaril-szubsztituenshez adott esetben egy vagy több amino-, halogén-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, trifluor-metil-, ciano-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, rövidszénláncú acil-oxi-, $-\text{SO}_2\text{R}_a$, $-\text{COOR}_b$ és/vagy $-\text{CONR}_c\text{R}_d$ szubsztituens kapcsolódhat; vagy R^4 és R^5 együtt egy további vegyértékkötést jelent, és ugyanakkor

R^6 jelentése a fenti; és

a felsorolt $(\text{R}_e\text{O})_2\text{P}(\text{O})-$, $-\text{COOR}_f$, R_gOCOO , $-\text{XCOOR}_h$, $-\text{XCONR}_i\text{R}_j$, $(\text{R}_k\text{O})_2\text{P}(\text{O})-$, $-\text{COOR}_m$, $-\text{CONR}_n\text{R}_p$, $-\text{SO}_2\text{R}_a$, $-\text{COOR}_b$ és $-\text{CONR}_c\text{R}_d$ általános képletű csoportban

R_b - R_d , R_f , R_h - R_j és R_m - R_p egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent,

R_e és R_k egymástól függetlenül hidrogénatomot, metilcsoportot vagy etilcsoportot jelent,

R_a és R_g azonos vagy eltérő 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, és

X vegyértékkötést vagy metilén-csoportot jelent.

Amennyiben mást nem közlünk, a leírásban használt általános megjelöléseket a következőképpen értelmezzük:

A "halogénatom" megjelölésen fluor-, klór-, bróm- és jódatomot értünk. Az "alkilcsoport", "alkoxycsoport" és hasonló megjelöléseken az egyenes és elágazó láncú csoportokat egyaránt értjük, az egyedi csoportok megnevezésekor azonban külön utalunk az esetleges láncelágazásra (így például a "propilcsoport" megjelölés csak az egyenesláncú, az "izopropilcsoport"

megjelölés pedig csak az elágazó láncu izomert jelöli). A "rövidszénláncu acil-oxi-csoport" megjelölés legfőljebb körülbelül 4 szénatomos acil-oxi-csoportokat jelöl. Az "arilcsoport" megjelölésen fenilcsoportot vagy olyan, körülbelül 9-10 szénatomot tartalmazó, orto-kondenzált biciklusos karbociklusos csoportot értünk, amelyben legalább az egyik gyűrű aromás. A "heteroaril-csoport" megjelölésen a molekula további részeihez gyűrűtag-szénatomon keresztül kapcsolódó, 5-6 tagu, 1-4 oxigén-, kén- és/vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó monociklusos aromás gyűrűt, ezen gyűrűs csoportok körülbelül 8-10 tagu orto-kondenzált biciklusos származékait (így a benz-származékokat vagy a propilén-, trimetilén- vagy tetrametilén-csoportból alkotott kondenzált gyűrűt tartalmazó származékokat), valamint azok stabil N-oxidjait értjük.

Az (I) általános képletben csillaggal jelölt szénatom asszimmetrikusan szubsztituált; ennek megfelelően az (I) általános képletű vegyületek optikailag aktív izomerek és racém módosulatok formájában létezhetnek és különíthetők el. A további asszimmetriacentrumot is tartalmazó (I) általános képletű vegyületek diasztereoizomerek elegyeiként vagy egyedi diasztereoizomerekként képződhetnek és különíthetők el. Oltalmi igényünk az (I) általános képletű vegyületek összes lehetséges egyedi diasztereoizomerjére, a diasztereoizomerek elegyeire, az egyedi enantiomerekre, valamint az enantiomerek elegyeire egyaránt kiterjed. Az R^O helyén isopropilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek valil-trifluor-metán-származékoknak is tekinthetők. A csillaggal megjelölt szénatom vonatkozásában (S)-konfigurációjú (I) általános képletű vegyületek - ami az L-valil-konfigurációnak felel meg - rendszerint hatásosabbak a megfelelő (R)-izomereknél. Ennek megfelelően az (I) ál-

talános képletű vegyületeket előnyösen legalább például 95, 98 vagy 99 tömeg % (S)-izomert tartalmazó formában használjuk fel. Figyelembe véve azonban, hogy a csillaggal megjelölt szénatomon (S) és (R) konfigurációjú (I) általános képletű vegyületek egyszerű epimerizációval könnyen átalakíthatók egymásba, esetenként előnyös lehet az (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő (S)- és (R)-izomerek elegyei formájában felhasználni.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben az R^0 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R^6 csoport nem tartalmaz, illetve nem épít be a molekulába a csillaggal megjelölt szénatomon kívüli újabb asszimmetriacentrumot. Előnyös lehet az az eset is, amikor R^4 és R^5 együtt nem alkot egy további vegyértékkötést, illetve amikor R^5 és R^6 jelentése azonos; ilyen esetekben ugyanis elkerülhető a további asszimmetriacentrum kialakulása.

Ha R^4 és R^5 egyaránt hidrogénatomot, R^6 pedig hidrogénatomtól eltérő szubsztituenszt jelent, az R^6 csoportot hordozó szénatom abszolút konfigurációja előnyösen az (I) általános képlet rajzán feltüntetettnek felel meg.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy az (I) általános képletű trifluor-metil-ketonok szolvátok (elsősorban hidrátok) formájában is létezhetnek. Az (I) általános képlet a megfelelő szolvátokat is magában foglalja; oltalmi igényünk ezekre a szolvátokra is kiterjed.

Egyes esetekben az (I) általános képletű vegyületek polimorf módosulatok formájában létezhetnek. Az (I) általános képletű vegyületek a fent említett keton-szolvátokon kívül más szolvátokat is képezhetnek. Az (I) általános képletű vegyületek egyes képviselői egynél több tautomer módosulat formájá-

ban létezhetnek. Oltalmi igényünk az (I) általános képletű vegyületek összes olyan izomerjének, polimorf módosulatának, tautomer módosulatának, szolvátjának és azok tetszőleges arányú elegyeinek előállítására kiterjed, amelyek HLE inhibitor hatással rendelkeznek. Az optikailag aktív vegyületeket ismert módon - például a racemátok rezolválásával vagy optikailag aktív kiindulási anyagok felhasználásával - állíthatjuk elő. Az egyes izomerek, illetve módosulatok HLE inhibitor hatását ismert módon (például a későbbiekben közlendő farmakológiai módszerekkel) határozhatjuk meg.

Az alábbiakban az (I) általános képletű vegyületek egyes külön csoportjait, valamint az egyes szimbólumok, illetve csoportok közelebbi jelentéseit példálódzóan ismertetjük, anélkül, hogy oltalmi igényünket ezekre a példálódzó felsorolásokra korlátozánk.

Az (I) általános képletű vegyületek egyik csoportját azok a származékok alkotják, amelyekben R^1 oiano-, karbamoil-, formil-, metán-szulfonil-oxi- vagy metán-szulfonil-csoportot vagy $(R_0O)_2P(O)-$, $-COOR_1$ vagy R_0OCOO általános képletű csoportot jelent, és ugyanakkor R^2 és R^3 hidrogénatomot képvisel; vagy amelyekben R^1 hidrogénatomot jelent, és ugyanakkor R^2 hidrogénatomot vagy $-X-COOR_n$ vagy $-X-CONR_1R_j$ általános képletű csoportot, R^3 pedig hidrogénatomot, halogénatomot, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxicsoportot vagy $(R_kO)_2P(O)-$, $-COOR_m$ vagy $-CONR_nR_p$ általános képletű csoportot képvisel, míg a további szimbólumok jelentése a fenti.

R^0 például etil- vagy izopropilcsoport lehet.

Az 1-4 szénatomos alkilcsoport például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil- vagy terc-butil-csoport lehet. Az 1-6 szénatomos alkilcsoport például metil-, etil-,

propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, 3-metil-butil-, 1-etil-propil-, hexil- vagy 4-metil-pentil-csoport lehet. A 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport például ciklopropil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport lehet. Az aril-csoport például fenil-, indenil- vagy naftilcsoport lehet. A heteroaril-csoportok közül példaként a következőket soroljuk fel: furilcsoport, imidaszilcsoport, tetrazoilcsoport, piridilcsoport vagy N-oxidja, tienilcsoport, pirimidinilcsoport vagy N-oxidja, indoilcsoport, és kinolinilcsoport vagy N-oxidja. A rövidszénláncú acil-oxi-csoport például acetoxilcsoport lehet. Az 1-4 szénatomos alkoxilcsoport például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi- vagy terc-butoxi-csoport lehet. A halogénatom például bróm-, klór- vagy fluoratom lehet.

R^1 például hidrogénatomot vagy karboxil-, formil- vagy metil-szulfonil-csoportot jelenthet. R^2 jelentése például hidrogénatom vagy karboxi-metil- vagy metoxilcsoport lehet. R^3 például hidrogénatomot, dimetoxi-foszfoxil-csoportot vagy klóratomot jelenthet. R^6 például hidrogénatom vagy fenil- vagy izopropilcsoport lehet.

R^0 közelebbről izopropilcsoportot jelenthet. R^1 közelebbi jelentése például hidrogénatom vagy karboxilcsoport lehet. R^3 közelebbi jelentése hidrogénatom vagy dimetoxi-foszforil-csoport lehet. R^6 közelebbi jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport lehet.

Az (I) általános képletű vegyületek egyik előnyös csoportját alkotják azok a származékok, amelyekben R^0 izopropilcsoportot jelent, R^1 karboxilcsoportot jelent, R^4 és R^5 hidrogénatomot jelent, vagy együtt egy további vegyértékkötést alkotnak, és R^6 hidrogénatomot vagy fenilcsoportot képvisel, ahol a fenilcsoporthoz adott esetben egy vagy két halogén-,

trifluor-metil-, metil-, hidroxil-, metoxi-, terc-butoxi-, metoxi-karbonil- és/vagy karboxil-szubsztituens kapcsolódhat. Ezekben a vegyületekben R^6 előnyösen fenilcsoportot jelenthet.

Az (I) általános képletű vegyületek további előnyös csoportját alkotják azok a származékok, amelyekben R^0 izopropilcsoportot jelent, R^1 hidrogénatomot jelent, R^2-R^5 jelentése a fenti, és R^6 adott esetben egy vagy két halogén-, trifluor-metil-, metil-, hidroxil-, metoxi-, terc-butoxi-, metoxi-karbonil- és/vagy karboxil-szubsztituenset hordozó fenilcsoportot (előnyösen szubsztituálatlan fenilcsoportot) jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek egyedi képviselőit a példákban ismertetjük.

A savas (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sói gyógyászatilag alkalmazható kationt szolgáltató bázisokkal képezett sók, például alkálifém-sók (elsősorban lítium-, nátrium- és káliumsók), alkáliföldfém-sók (elsősorban kalcium- és magnéziumsók), alumíniumsók, ammóniumsók, továbbá szerves bázisokkal, így trietil-aminnal, morfolinnal, piperidinnel és trietanol-aminnal képezett sók lehetnek. A bázikus (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sói savaddíciós sók, így gyógyászatilag alkalmazható aniont szolgáltató erős savakkal (például sósavval, kénsavval vagy foszforsavval) képezett sók lehetnek.

Az (I) általános képletű vegyületeket önmagukban ismert, a rokonszerkezetű heterociklusos és peptid-jellegű vegyületek előállítására alkalmas módszerekkel állíthatjuk elő. Az (I) általános képletű vegyületek előállítását és gyártásközi intermediereit - amelyek szintén a találmány tárgyát képezik - az alábbiakban ismertetjük. Amennyiben mást nem közlünk, a felsemlelt képletekben az általános szimbólumok jelentése a fenti.

(a) A (II) általános képletű alkoholokat oxidáljuk. Reagensként általában főlöszlegben vett dimetil-szulfoxidot és vízben oldható karbodiimidet használunk diklór-acétsav katalizátor jelenlétében. A reakciót különböző oldószerben, például toluolban, általában szobahőmérséklet körüli hőmérsékleteken végessük. Ilyen eljárást ismertet többek között az 1. példa. Az oxidációhoz azonban a következő reagenseket is felhasználhatjuk: lugos vizes kálium-permanganát oldat; oxalil-klorid, dimetil-szulfoxid és tercier amin; ecétsav-anhidrid és dimetil-szulfid; króm-trioxid - piridin komplex metilén-kloridos közegben; többértékű jód-reagens, például perjodinán-vegyület, így 1,1,1-triacetoxi-2,1-benzoxidol-3(3H)-on és trifluor-acétsav diklór-metános közegben.

(b) Az aril- vagy heteroaril-csoportokon hidroxil-szubsztituenszt hordozó (I) általános képletű vegyületek előállítására a megfelelő alkil-étereket vagy acil-oxi-észtereket - azaz az adott aril- vagy heteroaril-csoporton rövidszénláncú acil-oxi- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-szubsztituenszt hordozó (I) általános képletű vegyületeket - hasítjuk. A hasításra alkalmas módszerek például a következők lehetnek: metoxycsoport hasítása bór-tribromiddal, terc-butoxi-csoport hasítása trifluor-acétsavval, és az acil-oxi-csoportok savas vagy lugos hidrolízise.

(c) Olyan $-COOR_p$, $-COOR_f$, $-COOR_h$, illetve $-COOR_m$ csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R_p , R_f , R_h , illetve R_m hidrogénatomot jelent (azaz karboxil-szubsztituenszt hordozó /I/ általános képletű vegyületek előállítására) a megfelelő, egyszerűen lehasítható karboxil-védőcsoportokkal képezett észterek észterképző csoportját elbontjuk. Az észterek elbontását a szakirodalomból jól ismert

módszerek bármelyikével végezhetjük; így például az észtereket litium- vagy nátrium-hidroxid felhasználásával lugosan hidrolizálhatjuk (ilyen megoldást ismertet a 3. példa), vagy a benzil-észtereket hidrogenolízissel hasíthatjuk.

(d) Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^4 és R^5 együtt egy további vegyértékkötést alkot, a megfelelő, R^4 és R^5 helyén egyaránt hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek dehidrogénezésével állíthatjuk elő. A dehidrogénezéshez szokásos reagenseket, például 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinont használhatunk (ilyen megoldást ismertet a 6. példa).

(e) Amino -N-H csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a megfelelő, a nitrogénatomon hagyományos nitrogén-védőcsoportot hordozó vegyületek védőcsoportját ismert módon lehasítjuk. Így például a benzil-oxi-karbonil-csoportot hidrogenolízissel, a benzil-oxi-karbonil- vagy terc-butoxi-karbonil-csoportot közömbös oldószerben (például diklór-metánban) erős savval (például trifluor-metánszulfonsavval) végzett kezeléssel, a trifluor-acetil-csoportot pedig lugos hidrolízissel hasíthatjuk le.

(f) Heteroaril-N-oxid-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására a megfelelő, heteroaril-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket szokásos oxidálószerekkel, például acetonos közegben dioxiránnal oxidáljuk.

(g) Primer aminocsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállítására a megfelelő nitrocsoportot hordozó vegyületeket szokásos redukálási módszerekkel - például palládium katalizátor jelenlétében végzett hidrogénezéssel vagy ón(II)-kloridos redukcióval - redukáljuk.

Kivánt esetben a fenti eljárások bármelyikével kapott savas vagy bázikus (I) általános képletű vegyületeket ismert módon - például a megfelelő gyógyászatilag alkalmazható elleniont szolgáltató bázissal vagy savval reagáltatva vagy más alkalmas módszerrel - gyógyászatilag alkalmazható sóikká alakíthatjuk.

Amennyiben a kiindulási anyagok kereskedelemben nem hozzáférhető vegyületek, azokat a heterociklusos kémiából és a peptidkémiából jól ismert, a rokonszerkezetű vegyületek előállítására alkalmas módszerekkel analóg módon, vagy a fent ismertetett eljárásokkal analóg módon, vagy a példákban ismertetendő módszerekkel állíthatjuk elő. A következőkben a kiindulási anyagok előállításának egyes lehetséges módszereit ismertetjük. Az egységesség és áttekinthetőség érdekében a következőkben a vegyületeket l-oxo-tautomerekként (és nem l-hidroxi-tautomerekként) tüntetjük fel.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy a kiindulási anyagok előállítására igen sokféle módszer alkalmas. Az I. és II. reakcióvázlaton a (II) általános képletű vegyületek előállításának egyes lehetséges módszereit szemléltetjük. Amennyiben mást nem közlünk, az I. és II. reakcióvázlaton feltüntetett képletekben az általános szimbólumok jelentése a fenti.

Az I. reakcióvázlaton szemléltetett szintézis során a (III) általános képletű indol-észterekre védőcsoportot viszünk fel, majd az észtereket hidrolizáljuk. Ekkor a (IV) általános képletű savakat kapjuk - a képletben Pg az indolgyűrű nitrogénatomját védő csoportot, például benzilcsoportot jelent. A reakciókat például az 1. példa b) pontjában leírtakhoz hasonló körülmények között végezhetjük. Ezután a (IV) általános képletű savakat - például az 1. példa c) pontjában leírtakhoz

hasonló körülmények között - (V) általános képletű aminokkal kapcsoljuk. Az így kapott (VI) általános képletű amidokat - például az 1. példa d) pontjában közöltekhez hasonló körülmények között - (VII) általános képletű laktámvegyületekké ciklizáljuk. Ezután a (VII) általános képletű vegyületeket (VIII) általános képletű karbonsavakká oxidáljuk, a karbonsavakat a megfelelő aminvegyületekkel kapcsoljuk, majd a kapott (IX) általános képletű amidokról lehasítjuk a Pg védőcsoportot. Ekkor a (II) általános képletű alkoholokhoz jutunk. Az utóbbi reakciókat például az 1. példa e) - g) pontjaiban leírt körülmények között végezhetjük.

A II. reakcióvázlaton feltüntetett szintézis első műveletsorában a (X) általános képletű antranilsav-észtereket (XIII) általános képletű védett aminokká alakítjuk - a képletben Ps az indolgyűrű nitrogénatomját védő csoportot, például benzilcsoportot jelent. A reakciókat például a 4. példa a) és b) pontjában ismertetett körülmények között végezhetjük. Ezután a (XIII) általános képletű vegyületeket a megfelelő jodidvegyületekkel reagáltatva (XIV) általános képletű vegyületekké alakítjuk - a képletben Pa alkohol-védőcsoportot, például terc-butil-dimetil-szilil-csoportot jelent. A (XIV) általános képletű vegyületekben - például a 4. példa d) pontjában leírtakhoz hasonló körülmények között - kettős kötést alakítunk ki, majd az így kapott (XV) általános képletű vegyületekről - például a 4. példa e) pontjában közöltekhez hasonló körülmények között - lehasítjuk az alkohol-védőcsoportot. Ekkor a (II) általános képletű vegyületekhez jutunk.

Azokat a (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^4 és R^5 egyaránt hidrogénatomot jelent, közvetlenül a (XIV) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő a Ps

és Pa védőcsoportok lehasítása útján.

A fent ismertetett szintézisekhez szükséges trifluor-metil-amino-alkoholokat ismert módszerekkel állíthatjuk elő. Így például a 3-amino-1,1,1-trifluor-4-metil-2-pentanolt (hidroklorid-sója formájában) a 4 910 190 sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás 4. példájában (egyetlen diasztereoizomerként) vagy 6. példájában (egyetlen diasztereoizomerből származó egyetlen enantiomerként) leírtak szerint alakíthatjuk ki. Ezeket az optikailag tiszta izomereket igen előnyösen alkalmazhatjuk optikailag tiszta (I) általános képletű vegyületek előállítására; a reakciókörülményeket azonban úgy kell megválasztanunk, hogy az (I) képletben csillaggal jelölt aszimmetriacentrumon epimerizáció ne menjen végbe.

Esetenként a fent ismertetett egyik vagy több művelet során szükség lehet az érzékeny csoportok átmeneti védelmére. Az ilyen csoportok védelmére szolgáló védőcsoportokat a szintézis bármelyik alkalmas lépésében - adott esetben a végtermék kialakításának utolsó lépésében - lehasíthatjuk. Szakember számára nyilvánvaló, hogy a kiindulási anyagok és a végtermékek előállításának fent ismertetett műveleteiben szükség esetén - például a kapcsolás, racemizáció, védőcsoport-lehasítás stb. körülményeire tekintettel - egyes műveleti lépéseket felcserélhetünk, illetve a lépések sorrendjét megváltoztathatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati-lag alkalmazható sóik (a továbbiakban: hatóanyagok) HLE inhibitor hatását a következő farmakológiai módszerekkel vizsgáltuk:

A HLE-gátlás mértékének meghatározása:

A hatóanyagok HLE-inhibitor hatását kis móltömegű peptid szubsztrátumon, metoxi-szukcinil-alanil-alanil-prolil-valin-p-nitro-aniliden vizsgáltuk a 4 910 190 sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalomban ismertetett eljárással. A gátló hatás értékelése céljából kinetika útján meghatároztuk a hatóanyag és HLE kölcsönhatásában képződött komplex disszociációs állandóját (K_1). Ha az adott hatóanyag "lassan kötő" HLE-inhibitor, a 4 910 190 sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban közölt speciális módszert használtuk a K_1 érték pontos meghatározására. Noha néhány, R^1 és R^6 helyén egyaránt hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyület K_1 értéke a mikromólos tartományban volt, a vizsgált hatóanyagoknál általában 10^{-7} mól vagy annál lényegesen kisebb K_1 értéket észleltünk. A 2. példában ismertetett vegyület K_1 értéke például 27 nanomól volt.

Akut tüdő-sérülésben kifejtett hatás vizsgálata:

A tüdő-emphysema laboratóriumi állatokon úgy modellezhető, hogy az állatoknak intratracheális uton (i.t.) elasztolitikus proteázt adnak be, ami a tüdőben lassan előrehaladó, roncsoló sérülést idéz elő. A sérülések mértékét rendszerint néhány héttel vagy néhány hónappal a kezelés után értékelik. Ezek a proteázok azonban olyan sérülést is előidéznek, amely a beadást követő néhány óra elteltével már érzékelhető. A korai sérülés először vérzéssel jár, majd az első 24 óra végére gyulladásos sérülésbe megy át, és a proteáz beadását követő első héten szűnik meg. Vizsgálatainkban ezt a korai sérülést alkalmaztuk modellként.

Hőcsöböket Brevitalal enyhén altattunk, és az állatok légcsővébe humán leukocita elasztázt (HLE) tartalmazó

vagy HLE-mentes, foszfáttal pufferolt sóoldatot (PBS) juttattunk (a sóoldat pH-ja 7,4 volt). 24 óra elteltével az állatokat leöltük, az állatok tüdejét kiemeltük, és a külső szöveteket gondosan levágtuk. A tüdő nedves tömegét lemértük, majd a tüdőt PBS-al mostuk, és összegyűjtöttük és megszámláltuk az összes kimosható vörös- és fehérvérsejtet. A tüdő nedves tömege, az összes kimosható vörösvérsejt, és az összes kimosható fehérvérsejt száma a HLE beadása után dóziszfüggően nő. A HLE-inhibitorok megakadályozzák vagy csökkentik az enzimmel kiváltott sérülés súlyosságát, ami a tüdő nedves tömegének csökkenésében, valamint a kimosható vörös- és fehérvérsejtek számának csökkenésében jelentkezik. A vizsgálandó hatóanyagokat a HLE beadását megelőzően vagy azsal egyidőben, PBS-el készített oldat vagy szuszpenzió formájában intratracheálisan adtuk be az állatoknak (400 μ g), vagy a hatóanyagot változó idővel a HLE beadása előtt oldat formájában, orális uton adtuk be az állatoknak (100 μ g), majd vizsgáltuk a nedves tüdőtömeg és a kimosható sejtek változását. A hatóanyagokat rendszerint 10 tömeg % poli(etilén-glikol)-400-at tartalmazó fiziológiás sóoldatban vagy 10 tömeg % poli(etilén-glikol)-400-at tartalmazó vízben oldottuk. Savas vagy bázikus hatóanyagok esetén az elegyhez a feloldódás biztosítására bázist (például nátrium-hidroxid oldatot) vagy savat (például sóssavat) adhatunk. A vizsgált hatóanyagok a fenti körülmények között statisztikusan szignifikáns mértékben csökkentették a nedves tüdőtömeget és az összes kimosható sejtszámot.

Akut vérzésre kifejtett hatás vizsgálata:

Ebben a vizsgálatban humán neutrofil elasztáz (HNE) intratracheális beadását követően a tüdővérzés mértékét kísértük figyelemmel. A tüdővérzés mértékét úgy számszerűsítettük,

hogy a tüdő mosásakor kapott mosófolyadékban lévő eritrocitákat eltroncsoltuk, és az eritrocita-számot a hígított hörsögvérben mért értékkel hasonlítottuk össze. A vizsgálatot Fletcher és munkatársai módszerével (American Review of Respiratory Diseases 141, 672-677 /1990/) a következőképpen végeztük:

Az in vitro körülmények között HNE inhibitor hatásának bizonyult hatóanyagokat az akut tüdőszérülésre kifejtett hatás vizsgálatánál leírtak szerint készítettük elő beadásra. A hatóanyagokat orálisan adtuk be him szíriai hörsöggöknek meghatározott idővel (például 30 vagy 90 perccel) a HNE beadása előtt. Az állatoknak intratracheális uton állatonként 50 μ g HNE-t adtunk be 300 μ l foszfáttal pufferolt sóoldatban (pH 7,4) oldva. 4 órával az enzim beadása után az állatokat pentobarbitál-nátrium tuladagolásával leöltük, az állatok mellkasát felnyitottuk, és a tüdőt és a hörgőt kiemeltük. A kivágott tüdőt a hörgőn keresztül bevezetett kanülön át háromszor 2 ml normál sóoldattal mostuk. A mosófolyadékokat egyesítettük, feljegyeztük azon térfogatát (körülbelül 5 ml), és értékelésig 4°C-on tároltuk. A mintákban lévő vér mennyiségének kiszámítására a felengedett mosófolyadékokat és teljes hörsögvér mintáját ultrahang-besugárzásnak vetettük alá az eritrociták szétroncsolása céljából, majd egy 96 mélyedékes mikrotitráló lemez mélyedéseibe töltve hígítottuk, és a minták optikai sűrűségét 405 nm-en mértük. A vizsgálandó minták optikai sűrűségét a teljes hörsögvérből készített minta standard optikai sűrűség-görbéjével összehasonlítva meghatároztuk a

(vérekvivalens, μ l) : (mosófolyadék térfogata, ml)

hányadosot, és a kapott értékeket a mosófolyadék tényleges térfogatával megszorozva kiszámítottuk a mintában lévő vér teljes mennyiségét. Az eredményeket a hatóanyaggal nem kezelt állato-

kon mért értékekkel összehasonlítva minden egyes kezelésre (az adott dózist és a beadás időpontját figyelembe véve) kiszámítottuk a %-os gátlás értékét.

Az in vivo körülmények között végzett vizsgálatok során az (I) általános képletű vegyületek beadását követően nem észleltünk toxicitásra utaló tüneteket.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy az akut tudósérülésben, illetve akut vérzésre kifejtett hatás vizsgálata során észlelt hatásosság nem azt jelzi, hogy az adott vegyület csak emphysema kezelésében hasznosítható, hanem a vizsgált hatóanyag in vivo körülmények között kifejtett általános HLE inhibitor hatását igazolja.

A fenti három farmakológiai módszerrel vizsgált (I) általános képletű vegyületek legalább az egyik vizsgálatban HLE inhibitor hatásuaknak bizonyultak. Megjegyezzük, hogy az in vitro körülmények között meghatározott K_1 értékek és az in vivo körülmények között kapott eredmények között nem észleltünk minden esetben egyenes korrelációt.

A találmány továbbá gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek gyógyászatilag hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet (vagy annak gyógyászatilag alkalmazható sóját) tartalmazzák gyógyászatilag alkalmazható hordozóanyagokkal, hígítószerekkel és/vagy egyéb adalék- vagy segédanyagokkal együtt. A találmány tárgyát képezi továbbá az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik felhasználása emlősök (köztük elsősorban emberek) olyan betegségeinek vagy állapotainak kezeléséhez, amelyekben a HLE szerepet játszik.

A találmány szerinti vegyületeket hagyományos gyógyászati készítmények - például a 4 910 190 sz. Amerikai Egyesült

Államok-beli szabadalmi leírásban általánosságban ismertetett kompozíciók - formájában juttathatjuk be a HLE szerepére visszavezethető betegségek kezelését igénylő melegvérűek (elsősorban emberek) szervezetébe. A hatóanyagot előnyösen por-aeroszolos vagy folyadék-aeroszolos készítmény formájában juttathatjuk a szervezetbe. Por-aeroszolos alkalmazásakor a hatóanyagot a cromolyn-nátriumával azonos módon, "Spinhaler" (védjegy) turbo-inhalációs készülék segítségével (gyártja a Fisons Corp., Bedford, Massachusetts) adhatjuk be. Egy-egy por-aeroszolos kapszula például 0,1-50 mg hatóanyagot tartalmazhat; átlagos állapotú emberek kezeléséhez rendszerint napi 1-8 kapszulára van szükség. A turbo-inhalációs készülékbe helyezendő, 20 mg töltőtömegű kapszulák az előírt mennyiségű hatóanyag mellett gyógyászatiilag közömbös hordozóanyagokat, például laktózt tartalmaznak. A folyadék-aeroszolosokat például "Retec" (védjegy) típusu ködporlasztóval juttathatjuk a szervezetbe; ez a készülék a folyadékot sűrített levegővel porlasztja. Az aeroszolt például naponta 1-8 alkalommal juttathatjuk a szervezetbe a következő módon: a ködporlasztóba betöltjük a hatóanyag oldatát (ami például 3,5 ml 10 mg/ml hatóanyagtartalmu oldat lehet), a ködporlasztót a beteg szájába illesztjük, megindítjuk a porlasztást, és a beteget normál (nyugalmi) sebességgel 8 percig lélegeztetjük.

A hatóanyagokat azonban orálisan vagy parenterálisan - az ozmózisnyomás révén felszívódó bőr alatti depó-készítményeket is beleértve - is bejuttathatjuk a kezelendő szervezetbe. Az orálisan vagy parenterálisan adagolható készítmények dózisegységeként körülbelül 10-250 mg hatóanyagot tartalmazhatnak szokásos gyógyszerészeti segédanyagokkal, például hordozóanyagokkal, excipiensekkel, kötőanyagokkal, ízesítőanyagok-

kal, konzerválószerekkel, stabilizálószerekkel és hasonlókkal együtt. A gyógyszerészeti segédanyagokat például a 3 755 340 sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás ismerteti. Parenterális adagolásra például 1-10 ml térfogatu, intravénás, intramuszkuláris vagy szubkután uton beadható injekciós készítményeket állíthatunk elő. A hatóanyag napi dózisa parenterális adagolás esetén például három-négyszer 0,02-10 mg/testtömeg kg lehet. Az injekciós készítmények a hatóanyagot rendszerint steril vizes izotóniás oldószerben oldva vagy szuszpendálva tartalmazzák; a készítmények adott esetben konzerválószerrel (például fenolt) vagy szolubilizálószerrel (például etilén-diamin-tetraecetsavat) is tartalmazhatnak.

Parenterális vagy aeroszol formájában történő adagolásra például 10 mg/ml savas hatóanyagot tartalmazó vizes készítményeket állíthatunk elő úgy, hogy 10 mg hatóanyagot, 11,97 mg dibázikus nátrium-foszfát-heptahidrátot (USP minőségű), 0,74 mg monobázikus nátrium-foszfátot (USP minőségű), 4,50 mg nátrium-kloridot (USP minőségű) és 7,0-7,5 pH érték beállításához szükséges mennyiségű 1 normál vizes nátrium-hidroxid oldatot vagy 0,05 mólos dinátrium-hidrogén-foszfát oldatot oldunk annyi, injekciós célokra alkalmas (USP minőségű) vízben, hogy az oldat térfogata 1,0 ml legyen (az oldat tömege 1,01 g), majd az oldatot aszeptikus körülmények között szűrjük, és steriln tároljuk.

A hatóanyagokat rendszerint aeroszol vagy intravénás injekció formájában juttatjuk a szervezetbe. A humán gyógyászatban az aeroszolos adagoláshoz szükséges napi dózis például 5-100 mg, az intravénás adagoláshoz szükséges napi dózis pedig például 50-1000 mg lehet. A kétféle adagolási módot együttesen is alkalmazhatjuk. Szakember számára nyilvánvaló,

hogy esetenként a közölt dózisértékektől el kell térni az orvosi gyakorlatból jól ismert szempontok - így a kezelendő betegség vagy rendellenesség jellege és súlyossága, a párhuzamos kezelések, a beteg kora, neme, testtömege stb. - figyelembevételével. Az (I) általános képletű hatóanyagokat ekvivalens mennyiségű gyógyászatilag alkalmazható sóik formájában is felhasználhatjuk. A 458 535, 458 536, 458 537 és 463 811 sz. európai közrebocsátási irat részletesen ismerteti a HLE inhibitorok adagolási módját cisztás fibrózis, ARDS, bronchitis és akut nem-limfotikus leukémiával kapcsolatos vérzések megelőzésére és kezelésére. Az ott közöltekhez hasonlóan használhatjuk fel a találmány szerinti hatóanyagokat az adott betegségek kezelésére akár önmagukban, akár az ilyen rendellenességek kezeléséhez szokásosan alkalmazott kiegészítő terapeutikumokkal együtt. Emlősök olyan érrendszeri megbetegedéseinek és hasonló állapotainak kezelésére, amelyekben a neutrofilek szerepet játszanak, illetve az ilyen betegségek vagy állapotok megelőzésére a találmány szerinti hatóanyagokat rendszerint parenterális uton juttatjuk a szervezetbe. A hatóanyagokat egyedüli terapeutikumokként használhatjuk, vagy az adott betegség vagy állapot kezelésére szokásosan alkalmazott más gyógyhatású anyagokkal együtt vagy azokkal váltakozva adagolhatjuk.

A találmányt az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesen ismertetjük. Amennyiben a példákban mást nem közlünk,

(i) a műveleteket szobahőmérsékleten, azaz 18-25°C-on végeztük;

(ii) a szerves oldatokat vízmentes magnézium-szulfát fölöött szűrítettük; az oldószerek lepárlását forgó bepárló készülékben, csökkentett nyomáson (600-4000 pascal /4,5-30 Hgmm/),

legfőljebb 60°C fürdőhőmérsékleten végeztük;

(iii) a "kromatografálás" megjelölés gyorskromatografálást (Still módszere) jelent, amihez Merck Kieselgel Art. 9385 típusu szilikagél (gyártja az E. Merck cég, Darmstadt, Németország) használtunk; a zárójelbe tett "gradiens" megjelölés, amit a kezdeti és a végső oldószer-arány közlése követ, a lépcsőzetes és a folyamatos gradiens-eluciót egyaránt jelenti; a vékonyrétegkromatografálást 0,25 mm vastag, Art. 21521 típusu szilikagél GLHF lemezeken (gyártja az Analtecon cég, Dewark, Delaware, Amerikai Egyesült Államok) végeztük;

(iv) a reakciók menetét rendszerint vékonyrétegkromatografálással követtük, így a példákban közölt reakcióidők csak tájékoztató jellegűek;

(v) a közölt hozam-adatok csupán tájékoztató jellegűek, és nem jelentik szükségszerűen az elérhető maximumot; ahol a további műveletekhez több anyagra volt szükség, a példákban leírt műveleteket megismételtük;

(vi) a közölt olvadáspont-értékek korrigálatlan adatok, és az adott technikával előállított vegyületekre vonatkoznak (egyes esetekben, ha az adott anyag polimorf módosulatókat képez, az adott vegyület a gyártástechnikától függően különböző olvadáspontú anyagok formájában különíthető el);

(vii) a végtermékek NMR spektrum-adatai megfeleltek a várt szerkezeteknek; a nagynyomású folyadékkromatografálással vizsgált végtermékek lényegében tiszta anyagok voltak;

(viii) az NMR spektrumokban az azonosítást lehetővé tevő főbb protonok kémiai eltolódás-értékeit tüntettük fel; a kémiai eltolódás-értékeket δ skálán, ppm egységekben adtuk meg tetrametil-szilán belső standardra vonatkoztatva; a spektrumokat DMSO- d_6 oldószerben, 250 MHz frekvencián vettük fel;

az AB spektrumok esetén a közvetlenül észlelhető eltolódás-értékeket adtuk meg;

(ix) a csökkentett nyomás-értékeket pascal (Pa) egységekben, a megnövelt nyomás-értékeket bar egységekben adtuk meg;

(x) a közölt oldószer-arányok térfogatarányok;

(xi) a tömegspektrumokat 70 eV elektron-energiával, kémiai ionizációval (CI) vettük fel; ahol feltüntettük, az ionizációt elektron-ütközéssel (EI) vagy gyors atom-bombázással (FAB) váltottuk ki; rendszerint csak az alaptömegre jellemző csucsokat adtuk meg.

1. példa

2-(8-Ciano-1-oxo-3-fenil-1,2-dihidro-pirido/3,4-b7indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-1-izopropil-2-oxo-propil)-acetamid előállítása

0,3 g 2-(8-ciano-1-oxo-3-fenil-1,2-dihidro-pirido/3,4-b7indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-izopropil-propil)-acetamid 2 ml dimetil-szulfoxiddal és 2 ml toluollal készített oldatához 1,4 g 1-(3-/dimetil-amino/-propil)-3-etil-karbodilimid-hidrokloridot és 0,23 ml diklór-acetsavat adunk, és a kapott oldatot 2 órán át keverjük. Az elegyet etil-acetátba öntjük. A kapott elegyet 1 l vizes sósavoldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, végül bepároljuk. A kapott anyagot kromatografáljuk; eluálószerként 3:97 térfogatarányu metanol/diklór-metán elegyet használunk. 0,23 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga szilárd anyag formájában. Vékonyréteg-kromatográfia (a továbbiakban: TLC): $R_f = 0,5$, 5:95 térfogatarányu metanol/diklór-metán eleggyel futtatva.

NMR spektrum adatai (DMSO/H₂O): 8,40 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,42 (s, 5H), 7,33 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,59 (m, 2H),

4,01 (d, 1H), 2,18 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,74 (d, 3H).

Tömegspektrum: $m/z = 495 (M+1)$.

Elemzés a $C_{26}H_{21}F_3N_4O_3$ képlet alapján:

számított: C: 63,16 %, H: 4,28 %, N: 11,33 %;

talált: C: 61,89 %, H: 4,53 %, N: 10,62 %.

A kiindulási anyagként felhasznált alkoholt a következőképpen állítjuk elő:

a) 7-Ciano-indol-2-karbonsav-etil-észter előállítása:

18,3 g 7-oxo-3a,8a,4,5,6,7-hexahidro-indol-2-karbonsav-etil-észter 50 ml benzollal készített oldatához 25°C -on 13 ml trimetil-szilil-cianidot és 0,7 g cink-jodidot adunk. A kapott oldatot 4 órán át keverjük, majd 125 ml piridinnel hígítjuk. Az elegyhez 25 ml foszfor-oxi-kloridot adunk, a kapott elegyet 3 órán át 80°C -on tartjuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, óvatosan jég és 1 N vizes sósavoldat keverékébe öntjük, és az így kapott elegyet éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot szárítjuk, és az oldószert lepároljuk. A nyers terméket 200 ml dioxánban oldjuk, és az oldathoz 22 g 2,3-diklóro-5,6-diciano-1,4-benzokinont adunk. 3 óra elteltével az elegyet éterbe öntjük. A kapott elegyet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, végül bepároljuk. A kapott anyagot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként éter/hexán elegyet használunk. 15 g kivánt indolvegyületet kapunk törtfehér szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,4$ (50:50 térfogatarányu éter/hexán eleggyel futtatva).

Tömegspektrum: $m/z = 215 (M+1)$.

b) 1-benzil-7-ciano-indol-2-karbonsav előállítása:

0,54 g 7-ciano-indol-2-karbonsav-etil-észter 10 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatához 0,155 g nátrium-hidridet (60 %-os olajos diszperzió) adunk, és az oldatot 0,5 órán át keverjük. Az oldathoz 0,33 ml benzil-bromidot adunk, és az elegyet éjszakán át keverjük. Az oldatot telített vizes ammónium-klorid oldatba öntjük, és a kapott elegyet éterrel extraháljuk. Az éteres fázisokat 1 N vizes sósavoldattal, vízzel, végül vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. A kapott olajos anyagot 4 ml tetrahidrofurán, 2 ml metanol és 2 ml víz elegyében oldjuk, és az oldathoz 0,18 g litium-hidroxidot adunk. 1 óra elteltével az oldószert lepároljuk. A maradékot vízzel hígítjuk, és a vizes elegyet 1 N vizes sósavoldat beadagolásával pH 2 értékre savanyítjuk. Az így kapott oldatot etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk. 0,38 g kivánt 1-benzil-vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. TLC: R_f = 0,15 (10:90 térfogatarányu metanol/diklór-metán eleggyel futtatva).

c) N-Allil-1-benzil-7-ciano-N-(2,2-dietoxi-1-fenil-
-etil)-2-indol-karboxamid előállítása:

0,38 g 1-benzil-7-ciano-indol-2-karbonsav 5 ml diklór-metánnal készített oldatához 0,24 ml oxalil-kloridot és 1 csepp N,N-dimetil-formamidot adunk. A kapott oldatot 0,5 órán át keverjük, majd az oldószert lepároljuk. A maradékot 5 ml diklór-metánban oldjuk, és az oldathoz 366 mg N-allil-2,2-dietoxi-1-fenil-etil-amint és 0,4 ml trietil-amint adunk. A kapott oldatot éjszakán át keverjük. Az elegyet etil-acetáttal hígítjuk, 1 N vizes sósavoldattal, vízzel, végül vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. A nyers ter-

méket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 30:70 térfogatarányu eluálószeret használunk. 0,44 g kivánt amidvegyületet kapunk olajos anyag formájában. TLC: $R_f = 0,3$ (30:70 térfogatarányu éter/hexán eleggyel futtatva).

Tömegspektrum: $m/z = 508 (M+1)$.

A reagensként felhasznált N-allil-2,2-dietoxi-1-fenil-
-etil-amint a következőképpen állítjuk elő:

42,38 g 2,2-dietoxi-acetofenon és 42,38 g allil-amin 500 ml etanollal készített oldatához aktivált, 3 Å pórusméretű molekulaszita jelenlétében 6,5 pH érték eléréséig éteres hidrogén-klorid oldatot adunk. A kapott szuszpenziót 3 órán át keverjük. A képződött oldathoz 11,69 g nátrium-ciano-bórhidridet adunk, és az oldatot éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet 1 N vizes nátrium-hidroxid oldattal pH 8 értékre lugosítjuk, majd szűrjük. A szűrletből lepároljuk az oldószert. A kapott anyagot éterrel hígítjuk, az éteres elegyet 1 N vizes nátrium-hidroxid oldattal mossuk, ezután szárítjuk. Az oldószert lepároljuk. A kapott anyagot kromatografáljuk, eluálószerként éter/hexán elegyeket (grádiens, 10:90 és 80:10 térfogatarányok között) használunk. 36,5 g kivánt aminvegyületet kapunk sárga, olajos anyag formájában. TLC: $R_f = 0,3$ (20:80 térfogatarányu éter/hexán eleggyel futtatva).

Tömegspektrum: $m/z = 250 (M+1)$.

d) 2-Allil-9-benzil-8-ciano-3-fenil-pirido[3,4-b]indol-1(2H)-on előállítás:

10,4 g N-allil-1-benzil-7-ciano-N-(2,2-dietoxi-1-fenil-etil)-2-indol-karboxamid 200 ml éterrel készített oldatához 25°C-on 3 ml tömény kénsavat adunk, és a kapott oldatot 3 órán át keverjük. A reakcióelegyet telített vizes nátrium-hid-

rogén-karbonát oldattal elbontjuk, majd etil-acetáttal higitjuk, és vízzel mossuk. Az oldatot szárítjuk, és az oldószert lepároljuk. Sárga szilárd anyagot kapunk. Ezt a szilárd anyagot összegyűjtjük, és hexánnal mossuk. 7,5 g kivánt pirido-indol-vegyületet kapunk sárga szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,4$ (40:60 térfogatarányu éter/hexán eleggyel futtatva).

NMR spektrum adatai: 8,56 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,28 (m, 9H), 6,97 (d, 1H), 5,75 (m, 3H), 5,0 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,57 (d, 1H).

Tömegspektrum: $m/z = 416$ (M+1).

e) 9-Benzil-8-ciano-1-oxo-3-fenil-1,2-dihidro-pirido[3,4-b]indol-2-il-acetsav előállítás:

1,09 g 2-allil-9-benzil-8-ciano-3-fenil-pirido[3,4-b]-indol-1(2H)-on 26 ml tetrahidrofuránnal és 3 ml vízzel készített oldatához 0,34 g 4-metil-morfolin-N-oxidot és katalitikus mennyiségű oxmium-tetroxidot (4 %-os vizes oldat) adunk. A kapott oldatot éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet telített vizes nátrium-tioszulfát oldat beadagolásával elbontjuk, és az elegyet diatómafüldön keresztül szűrjük. Az oldószert lepároljuk. A maradékot etil-acetáttal higitjuk, és az elegyet 1 N vizes sósavoldattal és vízzel mossuk. Az oldatot bepároljuk. A kapott maradékot 30 ml etanolban oldjuk, és az oldathoz 0,73 g nátrium-perjodát 10 ml vízzel készített oldatát adjuk. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot etil-acetáttal higitjuk. A kapott elegyet vízzel mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. A kapott nyers terméket 10 ml tetrahidrofuránban oldjuk, és az oldathoz 0°C-on 25 ml terc-butanolt és 5,8 ml 2-metil-2-butént adunk 3,15 g nátrium-klorit és nátrium-dihidrogén-foszfát 10 ml vízzel készített oldatával együtt. A kapott oldatot 0,5 órában át keverjük. A reakcióelegyet telített vizes nátrium-tio-

szulfát oldat beadagolásával elbontjuk, majd bepároljuk. A maradékot vízben oldjuk, és az oldat pH-ját 1 N vizes sósavoldattal 3-ra állítjuk. A kapott oldatot diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános extraktumokat szárítjuk és bepároljuk. Olajos anyagot kapunk, ami éter hozzáadásának hatására kristályosodik. 0,88 g kivánt savat kapunk sárga szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,4$ (15:85 térfogatarányu metanol/diklór-metán eleggyel futtatva).

f) 2-(9-Benzil-8-ciano-1-oxo-3-fenil-1,2-dihidro-pirido[3,4-b]indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-izopropil-propil)-acetamid előállítása:

0,9 g 9-benzil-8-ciano-1-oxo-3-fenil-1,2-dihidro-pirido[3,4-b]indol-2-il-ecetsav, 0,65 g 3-amino-1,1,1-trifluor-4-metil-2-pentanol-hidroklorid, 0,57 g 1-hidroxi-benzotriazol és 0,6 ml trietil-amin 10 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatához 0,5 g 1-(3-/dimetil-amino/-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot adunk. A kapott oldatot éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet éterbe öntjük, az éteres elegyet 1 N vizes sósavoldattal, 1 N vizes nátrium-hidroxid oldattal, végül vízzel mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. A kapott sárga, olajos anyag kristályosodik. 0,9 g kivánt alkoholt kapunk sárga szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,5$ (80:20 térfogatarányu éter/hexán eleggyel futtatva).

Tömegspektrum: $m/z = 587 (M+1)$.

g) 2-(8-Ciano-1-oxo-3-fenil-1,2-dihidro-pirido[3,4-b]indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-izopropil-propil)-acetamid előállítása:

2,0 g 2-(9-benzil-8-ciano-1-oxo-3-fenil-1,2-dihidro-pirido[3,4-b]indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-izopro-

pil-propil)-acetamid 15 ml benzollal készített oldatához szobahőmérsékleten 1,81 g alumínium-kloridot adunk. és a kapott elegyet 1 órán át keverjük. Az elegyhez újabb 1 g alumínium-kloridot adunk, és az elegyet a kiindulási anyag teljes elfogyásáig keverjük. A kapott oldatot vízbe öntjük, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves extraktumokat szárítjuk és bepároljuk. A kapott anyagot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán/metanol elegyet (grádiens 100:0 és 0:100 térfogatarányok között) használunk. 1,4 g védőcsoport-mentes aminvegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,4$ (5:95 térfogatarányu metanol/diklór-metán eleggyel futtatva).

Tömegspektrum: $m/z = 497 (M+1)$.

2. példa

2-(8-Formil-1-oxo-3-fenil-1,2-dihidro-pirido/3,4-b7-indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-1-isopropil-2-oxo-propil)-acetamid előállítása

0,1 g 2-(8-formil-1-oxo-3-fenil-1,2-dihidro-pirido/3,4-b7-indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-isopropil-propil)-acetamid 1 ml dimetil-szulfoxiddal és 1 ml toluollal készített oldatához 0,46 g 1-(3-/dimetil-amino/-propil)-3-etil-karboimid-hidrokloridot és 0,1 ml diklór-acetsavat adunk. A kapott oldatot 2 órán át keverjük. Az elegyet etil-acetátba öntjük, 1 N vizes sósavoldattal és vízzel mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot kromatografáljuk, eluálószerként éter/etil-acetát elegyeket (grádiens 1:1 és 0:1 térfogatarányok között) használunk. 0,1 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,5$ (5:95 térfogatarányu metanol/diklór-metán eleggyel futtatva).

NMR spektrum adatai (DMSO/H₂O, 300 MHz): 10,39 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,45 (m, 6H), 4,57 (m, 2H), 4,03 (d, 1H), 2,20 (m, 1H), 0,82 (d, 3H), 0,76 (d, 3H).

Tömegspektrum: m/z = 498 (M+1).

Elemzés a C₂₆H₂₂F₃N₃O₄ képlet alapján:
számított: C: 62,70 %, H: 4,45 %, N: 8,44 %;
talált: C: 60,03 %, H: 4,37 %, N: 8,22 %.

A kiindulási anyagként felhasznált alkoholt a következőképpen állítjuk elő:

0,5 g 2-(8-ciano-1-oxo-3-fenil-1,2-dihidro-pirido-
[3,4-b]indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-isopropil-pre-
pil)-acetamid és 0,35 g nátrium-hipofoszfít-hidrát 3 ml piri-
din, 1,5 ml ecetsav és 1,5 ml víz elegyével készített oldatához
kevés Raney-nikkelt adunk 9-nél nagyobb pH-jú 50 %-os vizes
szuszpenzió formájában, és a kapott elegyet 1 órán át 60°C-on
tartjuk. Az elegyhez további 0,1 g nátrium-hipofoszfít-hidrátot
adunk, és az elegyet még 1 órán át 60°C-on tartjuk. A reakció-
elegyet metanollal hígítjuk, diatómafibrdön átszűrjük, a szűr-
letet bepároljuk, és a maradékot etil-acetáttal hígítjuk. A ka-
pott oldatot 1 N vizes sósavoldattal mossuk, szárítjuk, majd
bepároljuk. 0,4 g kivánt terméket kapunk sárga szilárd anyag
formájában. TLC: R_f = 0,45 (5:95 térfogatarányú metanol/diklór-
-metán eleggyel futtatva).

NMR spektrum adatai: 11,99 (s, 1H, indol NH), 10,53
(s, 1H, CHO).

3. példa

2-(8-karboxi-1-oxo-3-fenil-1,2-dihidro-pirido/3,4-b7-indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-1-izopropil-2-oxo-propil)-acetamid előállítása

0,17 g, a 3. példa b) pontja szerint előállított 2-(8-/metoxi-karbonil/-1-oxo-3-fenil-1,2-dihidro-pirido/3,4-b7-indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-1-izopropil-2-oxo-propil)-acetamid 7 ml tetrahidrofuran és 1,5 ml víz elegyével készített oldatához 0,04 g litium-hidroxid-hidrátot adunk, és a kapott oldatot 3 órán át keverjük. Az oldatot 1 N vizes sósavoldattal pH 3 értékre savanyítjuk, majd diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat szárítjuk, és az oldószert lepároljuk. A kapott törtfehér, szilárd maradékot kromatografáljuk, eluálószerként metanol/diklór-metán elegyeket (gradiens 5:95 és 10:90 térfogatarány között) használunk. 0,1 g cím szerinti vegyületet kapunk cserszínű szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,3$ (10:90 térfogatarányu metanol/diklór-metán eleggyel futtatva).

NMR spektrum adatai ($\text{DMSO}/\text{D}_2\text{O}$): 8,12 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,41 (s, 5H), 7,24 (dd, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,6 (széles s, 2H), 3,98 (széles s, 1H), 2,15 (m, 1H), 0,76 (m, 6H).

Tömegspektrum: $m/z = 514$ (M+1).

A kiindulási anyagként felhasznált észtert a következőképpen állítjuk elő:

a) 2-(8-/Metoxi-karbonil/-1-oxo-3-fenil-1,2-dihidro-pirido/3,4-b7indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-izopropil-propil)-acetamid előállítása

0,26 g 2-(8-formil-1-oxo-3-fenil-1,2-dihidro-pirido/3,4-b7indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-izopropil-propil)-acetamid 7 ml terc-butanol, 3 ml tetrahidrofuran és

1,3 ml 2-metil-2-butén elegyével készített oldatához 0,5 g nátrium-klorit és 0,61 g nátrium-dihidrogén-foszfát 2 ml vízzel készített oldatát adjuk. A kapott oldatot 0,5 órán át keverjük, majd a tetrahidrofuránt lepároljuk. Az oldatot vízzel hígítjuk, és 1 N vizes sósavoldat beadagolásával pH 3 értékre savanyítjuk. Az oldatot diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 10 ml éter és 3 ml metanol elegyében oldjuk, és az oldathoz a sárga elszíneződés állandósulásáig éteres diazo-metán oldatot adunk. A diazo-metán feleslegét ecetsav beadagolásával elbontjuk, majd az oldószert lepároljuk. A kapott anyagot kromatografáljuk, eluálószerként metanol/diklór-metán elegyet (térfogatarány: 1:99) használunk. 0,185 g kivánt észtert kapunk. TLC: $R_f = 0,3$ (1:99 térfogatarányu metanol/diklór-metán eleggyel futtatva).

NMR spektrum adatai: 10,91 (s, 1H, indol NH), 4,00 (s, 3H, CO_2CH_3).

b) 2-(8-Metoxi-karbonil/-1-oxo-3-fenil-1,2-dihidropirido[3,4-b]indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-1-izopropil-2-oxo-propil)-acetamid előállítása:

0,1 g, a 3. példa a) pontja szerint kapott termék 1 ml dimetil-szulfoxid és 1 ml toluol elegyével készített oldatához 0,34 g 1-(3-/dimetil-amino/-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot és 0,06 ml diklór-ecetsavat adunk, és a kapott oldatot 2 órán át keverjük. Az elegyet etil-acetátba öntjük. Az etil-acetátos elegyet 1 N vizes sósavoldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, ezután bepároljuk. A kapott anyagot kromatografáljuk, eluálószerként étert használunk. 0,90 g kivánt keton-vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. TLC: $R_f = 0,65$ (2:98 térfogatarányu metanol/diklór-metán eleggyel

futtatva).

Tömegspektrum: $m/z = 528 (M+1)$.

megjegyezzük, hogy a 3. példa b) pontja szerint előállított vegyület egyben a találmány szerinti vegyületek egyik képviselője.

4. példa

2-(8-/Etoxi-karbonil/-1,2-dihidro-pirido/3,4-b7indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-1-izopropil-2-oxo-propil)-acetamid előállítása

0,57 g 2-(8-/etoxi-karbonil/-1,2-dihidro-pirido-/3,4-b7indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-izopropil-propil)-acetamid 6 ml dimetil-szulfoxid és 6 ml toluol elegyével készített oldatához 2,3 g 1-(3-/dimetil-amino/-propil)-3-étil-karbodiimid-hidrokloridot és 0,43 ml diklór-acetsavat adunk, és a kapott oldatot 2 órán át keverjük. A reakcióelegyet etil-acetátba öntjük. A kapott elegyet 1 N vizes sósavoldattal és vízzel mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. A kapott anyagot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 3:97 térfogat-arányu metanol/diklór-metán elegyet használunk. A kapott szilárd anyagot etil-acetátból átkristályosítjuk. 0,41 g cím szerinti vegyületet kapunk; op.: 218-219°C.

Elemzés a $C_{22}H_{21}F_3N_3O_5$ képlet alapján:

számított: C: 56,77 %, H: 4,76 %, N: 9,03 %;

talált: C: 56,68 %, H: 4,72 %, N: 8,77 %.

A kiindulási anyagként felhasznált alkoholt a következőképpen állítjuk elő:

a) 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido/3,4-b7indol-8-karbonsav-etil-észter előállítása:

3-(Etoxi-karbonil)-2-piperidon 300 ml vízzel ké-

szített oldatához 8,4 g litium-hidroxidot adunk, és a kapott oldatot 2 órán át keverjük. Az oldatot 75 ml 1 N vizes sósavoldattal pH 4 értékre savanyítjuk, és jégfürdőn lehütjük. Az így kapott oldathoz aril-diazónium-klorid oldatot adunk, amit egy külön műveletben a következőképpen készítünk: 40 ml tömény vizes sósavoldat, 100 g jég és 23 ml 2-amino-benzoészter keverékéhez 15 g nátrium-nitrit 50 ml vízzel készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 1,5 órán át 0°C-on keverjük, majd az oldatot szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 3 órán át keverjük. A kivált csapadékot elkülönítjük, és etanolból átkristályosítjuk. 33,7 g hidrazon-vegyületet kapunk. 5 g így kapott anyagot 90 ml etanol és 10 ml tömény kénsav elegyében oldunk, és az oldatot 6 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Az oldatot jég és 40 g nátrium-hidrogén-karbonát keverékébe öntjük, és a kapott elegyet diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk és bepároljuk. A kapott maradékot kromatografáljuk, eluálószerként 10:90 térfogatarányú metanol/diklór-metán elegyet használunk. 2,0 g kivánt indol-vegyületet kapunk; TLC: $R_f = 0,5$ (etil-acetáttal futtatva).

b) 1-Oxo-9-(2-/trimetil-szilil/-etoxi-metil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-8-karbonsav-etil-észter előállítása

1,29 g 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-8-karbonsav-etil-észter 500 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 0°C-on 0,2 g nátrium-hidridet (60 %-os ásványolajos diszperzió) adunk, és a kapott oldatot 0,5 órán át keverjük. Az oldathoz 0,9 ml 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-kloridot adunk, és a kapott oldatot éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet telített vizes ammónium-klorid oldat beadagolásával el-

bontjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük és szárítjuk, majd bepároljuk. A kapott olajos anyagot kromatografáljuk, eluálószerként 60:40 térfogatarányu diklór-metan/etil-acetát elegyet használunk. 1,13 g kivánt alkilezett aminvegyületet kapunk; a termék állás közben kristályosodik.

^{13}C NMR spektrum adatai (75,5 MHz, DMSO- d_6 , standard: DMSO 39,5 ppm-nél): 166,7, 161,3, 133,5, 128,4, 126,9, 124,3, 121,3, 119,8, 119,2, 73,3, 63,9, 60,9, 20,2, 16,8, 14,0, -1,66 ppm.

c) 2- β -(etoxi-karbonil)-9-(2-/trimetil-szilil/-etoxi-metil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il)-1-(2-/terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-izopropil-propil)-acetamid előállítása:

0,97 g 1-oxo-9-(2-/trimetil-szilil/-etoxi-metil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-8-karbonsav-etil-észter tetrahidrofurános oldatához 0°C-on 0,12 g nátrium-hidridet (60 %-os ásványolajos diszperzió) adunk, és a kapott oldatot 0,5 órán át keverjük. Az oldathoz 1,2 g N-(2-/terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-izopropil-propil)-2-indol-acetamidot adunk, és a képződött oldatot éjszakán át keverjük. A reakciót telített vizes ammónium-klorid oldat beadagolásával leállítjuk. Az oldatot etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, szárítjuk és bepároljuk. A kapott olajos maradékot kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát/diklór-metán elegyeket (gradiens 10:90 és 20:80 térfogatarány között) használunk. 1,65 g kivánt acetamid-vegyületet kapunk átlátszó olaj formájában. TLC: R_f = 0,6 (10:90 térfogatarányu etil-acetát/diklór-metán eleggyel futtatva).

d) 2-(8-(Etoxi-karbonil)-9-(2-(trimetil-szilil/-etoxi-metil)-1,2-dihidro-pirido[3,4-b]indol-2-il)-N-(2-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-izopropil-propil)-acetamid előállítás:

17,8 g 2-(8-(etoxi-karbonil)-9-(2-/trimetil-szilil/-
-etoxi-metil)-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il)-N-
-(2-/terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-izopropil-
-propil)-acetamid 200 ml dioxánnal készített oldatához 7,95 g
2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinont adunk, és a reakcióele-
gyet 100 órán át keverjük. Az oldószert lepároljuk, és a mara-
dékot éterben oldjuk. Az éteres oldatot 1 N vizes nátrium-hidr-
oxid oldattal és vízzel mossuk, szárítjuk, majd az oldószert
lepároljuk. 16,9 g kivánt 3,4-dehidro-vegyületet kapunk sárga
olaj formájában. TLC: $R_f = 0,6$ (10:90 térfogatarányu etil-ace-
tát/diklór-metán eleggyel futtatva).

e) 2-(8-/Etoxi-karbonil/-1,2-dihidro-pirido[3,4-b]in-
dol-2-11)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxil-1-izopropil-
-propil)-acetamid előállítás:

3,4 g 2-[8-(etoxi-karbonil)-9-(2-/trimetil-szilil/-
-etoxi-metil)-1,2-dihidro-pirido[3,4-b]indol-2-il]-N-(2-/tere-
-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-isopropil-propil)-
-acetamid 20 ml acetonitrillel készített oldatához 10 ml 48 %-
-os vizes hidrogén-fluorid oldatot adunk, és a kapott oldatot
éjszakán át keverjük. A reakciót az elegy vizes nátrium-hidro-
gén-karbonát oldatba öntésével leállítjuk. Az elegyet etil-
-acetáttal extraháljuk és szárítjuk. Az oldószert lepároljuk,
és a maradékot kromatografáljuk. Eluálószerként diklór-metán/e-
til-acetát elegyeket (gradiens 2:1 és 1:1 térfogatarány között)
használunk. 1,07 g kívánt alkoholt kapunk fehér szilárd anyag
formájában.

NMR spektrum adatai: 10,6 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,1 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,46 (q, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,84 (t, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,40 (t, 3H), 0,93 (m, 6H).

A 4. példa e) pontjában ismertetett reakcióhoz reagensként felhasznált N-(2-/terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-izopropil-propil)-2-jód-acetamidot a következőképpen állítjuk elő:

f) 2-Klór-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-izopropil-propil)-acetamid előállítás:

20 g 3-amino-1,1,1-trifluor-4-metil-2-pentanol-hidroklorid 480 ml desztillált tetrahidrofuránnal készített oldathoz nitrogén atmoszférában 21,8 ml 4-metil-morfolint adunk. Fehér csapadék válik ki. Az elegybe 1 óra alatt 7,7 ml klór-acetil-klorid 40 ml desztillált tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtetjük, és a kapott elegyet éjszakán át keverjük. Az elegyet etil-acetáttal higitjuk, és a feloldatlan szilárd anyagokat szűréssel eltávolítjuk. A szűrletet 10 %-os vizes sósavoldattal, vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, végül vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A kiszűrt szilárd anyagot vízben oldjuk, a vizes oldatot etil-acetáttal kétszer extraháljuk, és a kapott extraktumokat a fentiek szerint mossuk. A szerves oldatokat egyesítjük, szárítjuk, majd bepároljuk. Olajos anyag formájában 23,8 g 2-klór-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-izopropil-propil)-acetamidot kapunk. TLC: $R_f = 0,70$ (95:5 térfogatarányú diklór-metán/metanol eleggyel futtatva).

Tömegspektrum: $m/z = 248$ ($M+1$ ^{35}Cl -re).

g) N-(2-/terc-Butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-
-1-izopropil-propil)-2-klór-acetamid előállítása:

23,79 g, a fentiek szerint előállított 2-klór-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-izopropil-propil)-acetamidot (továbbkezeletlen anyag) 96 ml diklór-metánban oldunk, és az oldathoz 22,5 ml 2,6-lutidint adunk. Az elegybe gyors ütemben 33 ml terc-butil-dimetil-szilil-trifluor-metánszulfonátot csepegtetünk. Heves exoterm reakció indul be, és fehér füst képződik. A reakcióelegyet célszerű hűteni. Az elegyet éjszakán át keverjük, majd 500 ml etil-acetáttal hígítjuk, és 10 %-os vizes sósavoldattal kétszer, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, végül vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. Az etil-acetátos oldatot bepárlással 120 ml szilikagélen adszorbeáltatjuk, és a terméket kromatografáljuk. Eluálószerként hexán/etil-acetát elegyeket (gradiens 100:0, 93:7, 85:15 és 80:20 térfogatarány között) használunk. Fehér szilárd anyag formájában 20,49 g N-(2-/terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-izopropil-propil)-2-klór-acetamidot kapunk. TLC: $R_f = 0,19$ (9:1 térfogatarányu hexán/etil-acetát eleggyel futtatva).

Tömegspektrum: $m/z = 362$ ($M+1$, ^{35}Cl).

h) N-(2-/terc-Butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-izopropil-propil)-2-jód-acetamid előállítása:

19,3 g nátrium-jodid 130 ml acetonnal készített oldathoz 15,56 g N-(2-/terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-izopropil-propil)-2-klór-acetamidot adunk. A reakcióelegyet éjszakán át keverjük, majd a sárga elegyet 180 ml vízzel hígítjuk. A kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel és telített vizes nátrium-tioszulfát oldattal mossuk, majd éjszakán át csökkentett nyomáson 40°C -on szárítjuk. Minthogy a kapott

anyag spektrumadatok alapján még tartalmaz kiindulási anyagot, ezt az anyagot a fent ismertetett körülmények között újra reagáltatjuk. A reakcióelegyet a fent ismertetett körülmények között dolgozzuk fel, azzal a különbséggel, hogy a nátrium-tiosulfát oldattal végzett mosást elhagyjuk. A kapott terméket kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként hexán/etil-acetát elegyeket (gradiens 80:20 és 50:50 térfogatarány között) használunk. A terméket csökkentett nyomáson szárítjuk. 17,91 g N-(2-/terc-butil-dimetil-szilil-oxi/-3,3,3-trifluor-1-izopropil-propil)-2-jód-acetamidot kapunk. TLC: $R_f = 0,30$ (9:1 térfogatarányu hexán/etil-acetát eleggyel futtatva).

Tömegspektrum: $m/z = 454$ ($M+1$ ^{35}Cl -ra).

5. példa

2-(8-Karboxi-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-1-izopropil-2-oxo-propil)-acetamid előállítása

Ezt a vegyületet a 4. példában leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő 2-(8-karboxi-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxil-1-izopropil-propil)-acetamidból kiindulva. A cím szerinti vegyület etil-acetátos átkristályosítás után 246°C -on olvad.

Tömegspektrum: $m/z = 440$ ($M+1$).

A kiindulási anyagként felhasznált alkoholt a következőképpen állítjuk elő:

1,65 g, a 4. példa c) pontja szerint kapott vegyület 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 7 ml 1 mólos tetrahidrofurános tetrabutil-ammonium-fluoridot adunk. A kapott oldatot 24 órán át 120°C -on tartjuk. Az elegyet etil-acetáttal hígítjuk, vízzel mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. A kapott

szilárd maradékot etil-acetáttal eldörzsöljük. Fehér szilárd anyag formájában 0,45 g 2-(8-karboxi-1,2,3,4-tetrahidro-pirido/3,4-b7indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-izopropil-propil)-acetamidot kapunk.

Tömegspektrum: $m/z = 442 (M+1)$.

6. példa

2-(8-Karboxi-1,2-dihidro-pirido/3,4-b7indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-1-izopropil-2-oxo-propil)-acetamid előállítása

0,14 g 2-(8-karboxi-1,2,3,4-tetrahidro-pirido/3,4-b7indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-1-izopropil-2-oxo-propil)-acetamidot 50 ml dioxánban oldunk, és az oldathoz 0,45 g 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinont adunk. A kapott oldatot éjszakán át keverjük. Az elegyhez 150 ml etil-acetátot adunk, a kapott oldatot vízzel és vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, szárítjuk, majd bepároljuk. A kapott szilárd anyagot etil-acetátból átkristályosítjuk. 0,056 g cím szerinti vegyületet kapunk; $op.: 260-262^{\circ}C$.

Elemzés a $C_{21}H_{18}F_3N_3O_5$ képlet alapján:

számított: C: 54,92 %, H: 4,15 %, N: 9,61 %;

talált: C: 54,36 %, H: 4,24 %, N: 9,27 %.

7. példa

2-(8-Karbamoil-1,2-dihidro-pirido/3,4-b7indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-1-izopropil-2-oxo-propil)-acetamid előállítása

Est a vegyületet a 4. példában leírtához hasonló eljárással állítjuk elő 2-(8-karbamoil-1,2-dihidro-pirido/3,4-b7indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-izopropil-propil)-acetamidból kiindulva. A kapott anyagot kromatografáljuk, elu-

álószerként metanol/diklór-metán elegyet használunk. A cím szerinti vegyületet kapjuk; op.: 316°C.

Tömegspektrum: $m/z = 437 (M+1)$.

A kiindulási anyagként felhasznált alkoholt a következőképpen állítjuk elő:

- a) 2-(8-Karboxi-1,2-dihidro-pirido[3,4-b]indol-2-il)-
-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-izopropil-propil)-
-acetamid előállítás

Est a vegyületet 2-(8-/etoxi-karbonil/-1,2-dihidro-pirido[3,4-b]indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-izopropil-propil)-acetamidból állítjuk elő a 3. példában leírthoz hasonló hidrolizissel. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

NMR spektrum adatai: 10,4 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,82 (t, 1H), 1,77 (m, 1H), 0,90 (m, 6H).

- b) 2-(8-Karbamoil-1,2-dihidro-pirido[3,4-b]indol-2-il)-
-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-izopropil-propil)-
-acetamid előállítás:

0,6 g 2-(8-karboxi-1,2-dihidro-pirido[3,4-b]indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-izopropil)-acetamid 10 ml dimetil-formamiddal készített oldatához 0,38 g ammónia/hidroxi-benzotriazol komplexet és 0,54 g 1-(3-/dimetil-amino/-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot adunk. A kapott oldatot 12 órára át keverjük. Az elegyet etil-acetáttal hígítjuk, telített vizes ammónium-klorid oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, végül vízzel mossuk, szárítjuk, majd bepárologtassuk. 0,4 g 2-(8-karbamoil-1,2-dihidro-pirido[3,4-b]indol-2-il)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-izopropil-propil)-acetami-

dot kapunk.

Tömegspektrum: $m/z = 439 (M+1)$.

8-13. példa

A 4. példában leírt és a II. reakcióvázlaton bemutatott szintézissel állítjuk elő a következő (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^0 izopropilcsoportot, R^2 és R^6 hidrogénatomot, R^1 , R^3 , R^4 és R^5 pedig az egyedi példákban felsorolt csoportokat jelenti. A kapott termékek fizikai állandóit az egyedi példákban közöljük.

8. példa: R^1 = hidrogénatom, R^3 = hidrogénatom, R^4 = hidrogénatom, R^5 = hidrogénatom. Op.: 199-201°C.

Elemzés a $C_{19}H_{20}F_3N_3O_3$ képlet alapján:

számított: C: 57,72 %, H: 5,10 %, N: 10,63 %;

talált: C: 57,87 %, H: 5,11 %, N: 10,61 %.

9. példa: R^1 = hidrogénatom, R^3 = klóratom, R^4 = hidrogénatom, R^5 = hidrogénatom. Op.: 242°C.

Elemzés a $C_{19}H_{19}ClF_3N_3O_3$ képlet alapján:

számított: C: 53,09 %, H: 4,46 %, N: 9,78 %;

talált: C: 52,78 %, H: 4,54 %, N: 9,67 %.

10. példa: R^1 = hidrogénatom, R^3 = metoxycsoport, R^4 = hidrogénatom, R^5 = hidrogénatom. Op.: 244-245°C.

Elemzés a $C_{20}H_{22}F_3N_3O_4$ képlet alapján:

számított: C: 56,47 %, H: 5,21 %, N: 9,88 %;

talált: C: 56,50 %, H: 5,36 %, N: 9,93 %.

11. példa: R^1 = hidrogénatom, R^3 = hidrogénatom, R^4+R^5 = egy további vegyértékkötés. Op.: 278°C.

Elemzés a $C_{19}H_{18}F_3N_3O_3$ képlet alapján:

számított: C: 58,01 %, H: 4,61 %, N: 10,68 %;

talált: C: 58,03 %, H: 4,56 %, N: 10,55 %.

12. példa: R^1 = hidrogénatom, R^3 = klóratom, R^4+R^5 = egy további vegyértékkötés. Op.: 293-295°C.

Elemzés a $C_{19}H_{17}ClF_3N_3O_3 \cdot 0,5 H_2O$ képlet alapján:
 számított: C: 52,24 %, H: 4,15 %, N: 9,62 %;
 talált: C: 52,20 %, H: 3,95 %, N: 9,60 %.

13. példa: R^1 = hidrogénatom, R^3 = metoxicsoport, R^4+R^5 = egy további vegyértékkötés. Op.: 248-250°C.

Elemzés a $C_{20}H_{20}F_3N_3O_4 \cdot 0,3 H_2O$ képlet alapján:
 számított: C: 55,94 %, H: 4,85 %, N: 9,79 %;
 talált: C: 55,97 %, H: 4,73 %, N: 9,70 %.

14-26. példa

Az 1. példában leírt és az I. reakcióvázlaton bemutatott szintézissorral állítjuk elő a következő (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^4 és R^5 egy további vegyértékkötést jelent, és R^1 , R^2 , R^3 és R^6 jelentése az egyedi példákban megadott. A kapott termékek fizikai állandóit az egyedi példákban közöljük.

14. példa: R^1 = hidrogénatom, R^2 = etoxi-karbonil-csoport, R^3 = hidrogénatom, R^6 = hidrogénatom. Op.: 255-256°C.

Elemzés a $C_{22}H_{22}F_3N_3O_5 \cdot 0,6 H_2O$ képlet alapján:
 számított: C: 55,48 %, H: 4,91 %, N: 8,82 %;
 talált: C: 55,52 %, H: 4,84 %, N: 8,69 %.

15. példa: R^1 = hidrogénatom, R^2 = karboxilcsoport, R^3 = hidrogénatom, R^6 = hidrogénatom. Op.: 281-283°C.

Elemzés a $C_{20}H_{18}F_3N_3O_5$ képlet alapján:
 számított: C: 54,92 %, H: 4,14 %, N: 13,03 %;
 talált: C: 54,80 %, H: 4,01 %, N: 12,88 %.

16. példa: R^1 = hidrogénatom, R^2 = hidrogénatom, R^3 = hidrogénatom, R^6 = izopropilcsoport. Op.: 256°C.

17. példa: R^1 = hidrogénatom, R^2 = hidrogénatom, R^3 = hidrogénatom, R^6 = fenilcsoport. Op.: 317-319°C.

Elemzés a $C_{22}H_{25}F_3N_3O_3 \cdot 0,3 H_2O$ képlet alapján:
számított: C: 63,23 %, H: 4,79 %, N: 8,84 %;
talált: C: 63,09 %, H: 4,61 %, N: 8,52 %.

18. példa: R^1 = metil-szulfonil-csoport, R^2 = hidrogénatom, R^3 = hidrogénatom, R^6 = fenilcsoport. Op.: 255-256°C.

Elemzés a $C_{26}H_{24}F_3N_3O_6S$ képlet alapján:
számított: C: 55,41 %, H: 4,29 %, N: 7,46 %;
talált: C: 55,08 %, H: 4,41 %, N: 7,27 %.

19. példa: R^1 = metil-karbonil-dioxi-csoport, R^2 = hidrogénatom, R^3 = hidrogénatom, R^6 = fenilcsoport. Op.: 246-247°C.

Elemzés a $C_{27}H_{24}F_3N_3O_6$ képlet alapján:
számított: C: 59,67 %, H: 4,45 %, N: 7,73 %;
talált: C: 59,57 %, H: 4,57 %, N: 7,61 %.

20. példa: R^1 = metoxicssoport, R^2 = hidrogénatom, R^3 = hidrogénatom, R^6 = fenilcsoport. Op.: 244-246°C.

Elemzés a $C_{26}H_{24}F_3N_3O_4$ képlet alapján:
számított: C: 61,96 %, H: 4,90 %, N: 8,34 %;
talált: C: 61,86 %, H: 5,04 %, N: 8,27 %.

21. példa: R^1 = karboxilcsoport, R^2 = hidrogénatom, R^3 = hidrogénatom, R^6 = izopropilcsoport.

Elemzés a $C_{23}H_{24}O_5N_3F_3$ képlet alapján:
számított: C: 55,53 %, H: 5,26 %, N: 8,44 %;
talált: C: 55,31 %, H: 5,09 %, N: 8,29 %.

22. példa: R^1 = cianocsoport, R^2 = hidrogénatom, R^6 = izopropilcsoport, R^3 = hidrogénatom.

Elemzés a $C_{23}H_{23}F_3N_4O_3$ képlet alapján:

számított: C: 59,99 %, H: 5,03 %, N: 12,16 %;

talált: C: 59,57 %, H: 5,12 %, N: 11,86 %.

23. példa: R^1 = metoxi-karbonil-csoport, R^2 = hidrogénatom, R^3 = hidrogénatom, R^6 = fenilcsoport. Op.: 228-231°C.

Elemzés a $C_{27}H_{24}F_3N_3O_5$ képlet alapján:

számított: C: 61,47 %, H: 4,38 %, N: 7,96 %;

talált: C: 61,36 %, H: 4,74 %, N: 7,75 %.

24. példa: R^1 = hidroxilcsoport, R^2 = hidrogénatom, R^3 = hidrogénatom, R^6 = fenilcsoport. Op.: 344°C.

Elemzés a $C_{25}H_{22}F_3N_3O_4 \cdot 0,3 H_2O$ képlet alapján:

számított: C: 61,17 %, H: 4,68 %, N: 8,56 %;

talált: C: 60,92 %, H: 4,84 %, N: 8,21 %.

25. példa: R^1 = dimetoxi-foszforil-csoport, R^2 = hidrogénatom, R^3 = hidrogénatom, R^6 = fenilcsoport. Op.: 149-150°C.

Elemzés a $C_{27}H_{27}N_3F_3O_6P$ képlet alapján:

számított: C: 56,05 %, H: 4,87 %, N: 7,26 %;

talált: C: 55,89 %, H: 4,72 %, N: 7,11 %.

26. példa: R^1 = hidrogénatom, R^2 = hidrogénatom, R^3 = dimetoxi-foszforil-csoport, R^6 = fenilcsoport. Op.: 248-250°C.

Elemzés a $C_{27}H_{27}N_3F_3O_6P$ képlet alapján:

számított: C: 56,05 %, H: 4,87 %, N: 7,26 %;

talált: C: 55,71 %, H: 4,61 %, N: 7,05 %.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, valamint a savas és bázikus (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmazható sói - a képletben
- R^0 1-5 szénatomos alkilcsoportot jelent;
- R^1 ciano-, karbamoil-, formil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, metán-szulfonil-oxi- vagy metán-szulfonil-csoportot vagy $(R_kO)_2P(O)-$, $-COOR_f$ vagy R_gOCO általános képletű csoportot jelent, és ugyanakkor
- R^2 és R^3 hidrogénatomot jelent; vagy
- R^1 hidrogénatomot jelent, és ugyanakkor
- R^2 hidrogénatomot vagy $-XCOOR_h$ vagy $-XCONR_iR_j$ általános képletű csoportot jelent, és
- R^3 hidrogénatomot, halogénatomot, hidroxilcsoportot, 1-4 szénatomos alkoxycsoportot vagy $(R_kO)_2P(O)-$, $-COOR_m$ vagy $-CONR_nR_p$ általános képletű csoportot jelent; és
- R^4 hidrogénatomot jelent, és ugyanakkor
- R^5 és R^6 egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoportot vagy B-Y- általános képletű csoportot képvisel, és az utóbbi képletben
- Y vegyértékkötést vagy metilén-, etilén- vagy transzvinilén-csoportot jelent, és
- B aril- vagy heteroaril-csoportot jelent, amelyekhez adott esetben aril- vagy heteroaril-szubsztituens kapcsolódhat, és a B csoporthoz és/vagy a B csoporthoz kapcsolódó aril- vagy heteroaril-szubsztituenshez adott esetben egy vagy több amino-, halogén-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos ciklo-

alkil-, trifluor-metil-, ciano-, hidroxil-, 1-4 szén-
atomos alkoxi-, rövidszénláncu acil-oxi-, $-\text{SO}_2\text{R}_a$,
 $-\text{COOR}_b$ és/vagy $-\text{CONR}_c\text{R}_d$ szubsztituens kapcsolódhat;
vagy

R^4 és R^5 együtt egy további vegyértékkötést jelent, és ugyan-
akkor

R^6 jelentése a fenti; és

a felsorolt $(\text{R}_e\text{O})_2\text{P}(\text{O})-$, $-\text{COOR}_f$, R_gOCOO , $-\text{XCOOR}_h$, $-\text{XCONR}_i\text{R}_j$,
 $(\text{R}_k\text{O})_2\text{P}(\text{O})-$, $-\text{COOR}_m$, $-\text{CONR}_n\text{R}_p$, $-\text{SO}_2\text{R}_a$, $-\text{COOR}_b$ és $-\text{CONR}_c\text{R}_d$ ál-
talános képletű csoportokban

R_b - R_d , R_f , R_h - R_j és R_m - R_p egymástól függetlenül hidrogénatomot
vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot
jelent,

R_e és R_k egymástól függetlenül hidrogénatomot, metilcsoportot
vagy etilcsoportot jelent,

R_a és R_g azonos vagy eltérő 1-4 szénatomos alkilcsoportot je-
lent, és

X vegyértékkötést vagy metilén-csoportot jelent.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

R^1 ciano-, karbamoil-, formil-, metán-szulfonil-oxi- vagy me-
tán-szulfonil-csoportot vagy $(\text{R}_e\text{O})_2\text{P}(\text{O})-$, $-\text{COOR}_f$ vagy R_gOCOO
általános képletű csoportot jelent, és ugyanakkor R^2 és R^3 hid-
rogénatomot jelent; vagy

R^1 hidrogénatomot jelent, és ugyanakkor R^2 hidrogénatomot vagy
 $-\text{XCOOR}_h$ vagy $-\text{XCONR}_i\text{R}_j$ általános képletű csoportot, R^3 pedig
hidrogénatomot, halogénatomot, hidroxilcsoportot, 1-4 szénato-
mos alkoxycsoportot vagy $(\text{R}_k\text{O})_2\text{P}(\text{O})-$, $-\text{COOR}_m$ vagy $-\text{CONR}_n\text{R}_p$ ál-
talános képletű csoportot jelent.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, ame-

lyekben

R^0 etil- vagy izopropilcsoportot jelent;

az 1-4 szénatomos alkilcsoport metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil- vagy terc-butil-csoport;

az 1-6 szénatomos alkilcsoport metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, 3-metil-butil-, 1-etil-propil-, hexil- vagy 4-metil-pentil-csoport;

a 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport ciklopropil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport;

az arilcsoport fenil-, indenil- vagy naftilcsoport;

a heteroaril-csoport furilcsoport, imidazolilcsoport, tetrazolilcsoport, piridilcsoport vagy N-oxidja, tienilcsoport, pirimidinilcsoport vagy N-oxidja, indolilcsoport vagy kinolinilcsoport vagy N-oxidja;

a rövidszénláncu acil-oxi-csoport acetoxilcsoport;

az 1-4 szénatomos alkoxilcsoport metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi- vagy terc-butoxi-csoport;

a halogénatom bróm-, klór- vagy fluoratom;

R^1 hidrogénatomot vagy karboxil-, formil- vagy metil-szulfonil-csoportot jelent;

R^2 hidrogénatomot, karboxi-metil-csoportot vagy metoxilcsoportot jelent;

R^3 hidrogénatomot, klóratomot vagy dimetoxi-foszforil-csoportot jelent; és

R^6 hidrogénatomot, fenilcsoportot vagy izopropilcsoportot jelent.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^0 izopropilcsoportot, R^1 hidrogénatomot vagy karboxilcsoportot, R^3 hidrogénatomot vagy dimetoxi-foszforil-csoportot, és R^6 hid-

rogénatomot vagy fenilcsoportot jelent.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^0 izopropilcsoportot, R^1 karboxilcsoportot, R^4 és R^5 egyaránt hidrogénatomot vagy együtt egy további vegyértékkötést, R^6 pedig hidrogénatomot vagy fenilcsoportot jelent, és az utóbbi fenilcsoporthoz adott esetben egy vagy két halogén-, trifluor-metil-, metil-, hidroxil-, metoxi-, terc-butoxi-, metoxi-karbonil- és/vagy karboxil-szubstituens kapcsolódhat.

6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^0 izopropilcsoportot, R^1 hidrogénatomot, R^6 pedig adott esetben egy vagy két halogén-, trifluor-metil-, metil-, hidroxil-, metoxi-, terc-butoxi-, metoxi-karbonil- és/vagy karboxil-szubstituenst hordozó fenilcsoportot jelent.

7. Az 1. igénypont szerinti sók, amelyek

a) a savas (I) általános képletű vegyületek alkálifémsói, alkáliföldfémsói, alumíniumsói, ammóniumsói vagy megfelelő szerves bázisokkal képezett sói, és

b) a bázikus (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag alkalmazható aniont szolgáltató savakkal képezett savaddíciós sói.

8. Eljárás az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik előállítására, azzal j e l l e m e z v e, hogy

a) egy (II) általános képletű alkoholt oxidálunk; vagy

b) aril- vagy heteroaril-csoporton hidroxil-szubstituenst hordozó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy megfelelő, aril- vagy heteroaril-csoporton 1-4 szénatomos alkoxi- vagy rövidszénláncú acil-oxi-szubstituenst hordozó (I)

általános képletű vegyület alkil-éter- vagy acil-oxi-észter-kötését hasítjuk; vagy

c) R_b , R_f , R_h , illetve R_m helyén hidrogénatomot tartalmazó $-COOR_b$, $-COOR_f$, $-COOR_h$, illetve $-COOR_m$ szubsztituenst (azaz karboxilcsoportot) hordozó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy, az (I) általános képletnek egyébként megfelelő észter - amelyben az észterképző csoport egy egyszerűen lehasítható karbonsav-védőcsoport - észtercsoportját elbontjuk; vagy

d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^4 és R^5 együtt egy további vegyértékkötést jelent, egy megfelelő, R^4 és R^5 helyén egyaránt hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet dehidrogénezünk; vagy

e) amino N-H csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy, az (I) általános képletnek egyébként megfelelő, a nitrogénatomon azonban ~~hagyományos~~ nitrogén-védőcsoportot hordozó vegyület nitrogén-védőcsoportját lehasítjuk; vagy

f) heteroaril-N-oxid-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy megfelelő, heteroaril-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet oxidálunk; vagy

g) primer amino-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy, az (I) általános képletnek egyébként megfelelő, nitrocsoportot tartalmazó vegyületet redukálunk;

és kívánt esetben egy így kapott savas vagy bázikus (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag alkalmazható

elleniont szolgáltató bázissal vagy savval reagáltatva vagy más alkalmas módon gyógyászatilag alkalmazható sóvá alakítunk;

- a fentiekben felsorolt képletekben, amennyiben más nem közöltünk, R^O-R^6 , R_a-R_k , R_m-R_p , B, X és Y jelentése az 1-7. igénypontok bármelyikében megadott.

9. (II) általános képletű vegyületek és sóik - a képletben R^O-R^6 , R_a-R_k , R_m-R_p , B, X és Y jelentése az 1. igénypontban megadott.

10. Gyógyászati készítmény, azszal j e l l e m e z v e, hogy hatóanyagként valamely, az 1. igénypontban meghatározott (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazza, gyógyászati célokra alkalmas hígítószerrel, hordozóanyaggal és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt.

a bejelentő helyett

a meghatalmazott:

Dr. Jalsovszky Györgyné
ügyvéd
1093 Budapest, Központ u. 24. I. 11/a.
Adószám: 41462032-2-01
OTP Számlaszám: 218-98055
14542-2

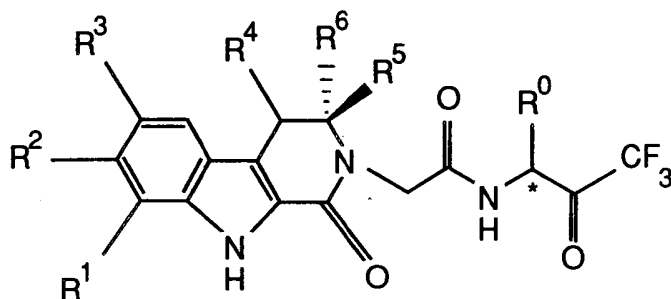
5 rész
Gwala

3440/94

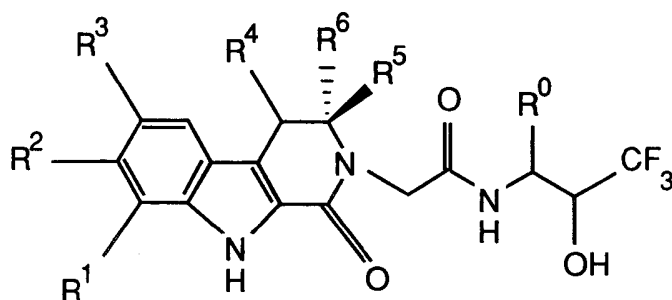
492
71680

5/1

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(I)

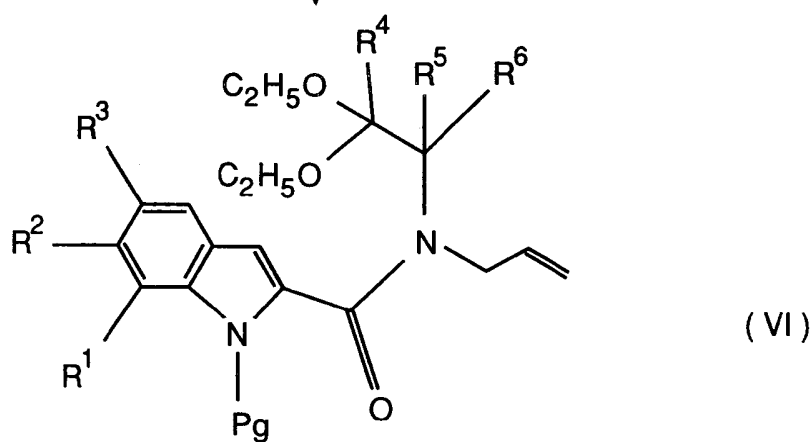
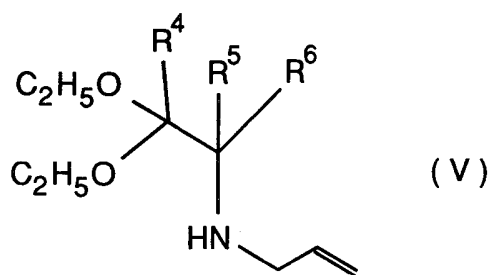
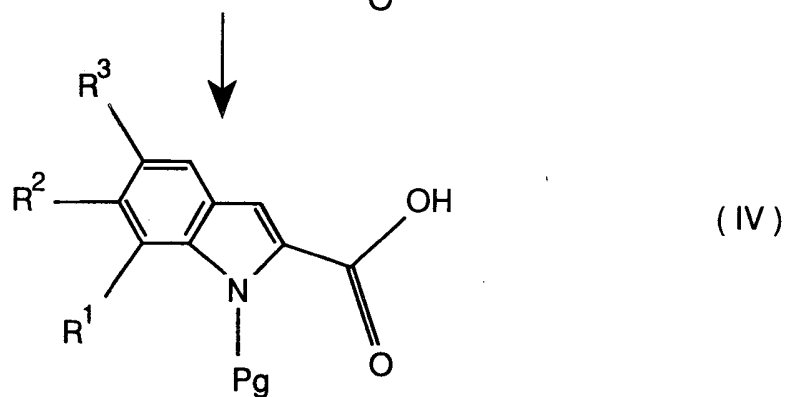
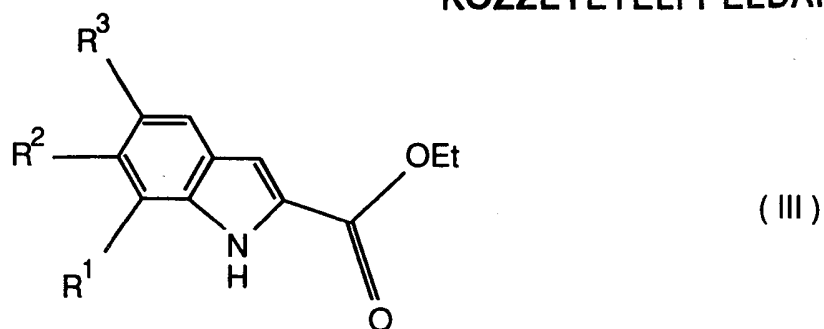


(II)

158 / 957

Dr. Jalsovszky Györgyné
ügyvéd
1093 Budapest, Közvásár u. 24. I. 11/a.
Adószám: 41462032-2-01
OTP Számlaszám: 218-98055
14542-2

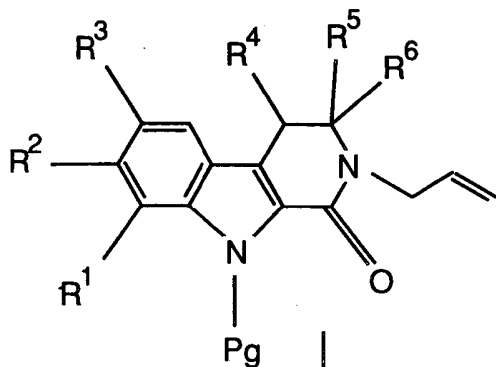
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



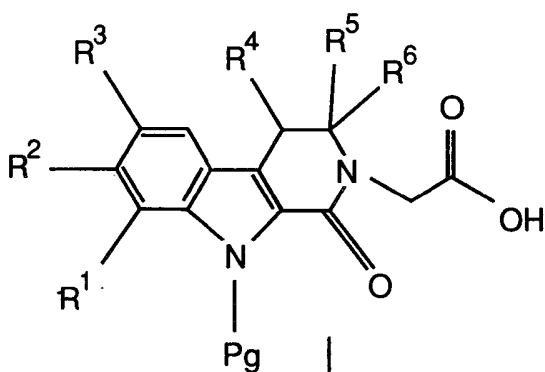
(VI)



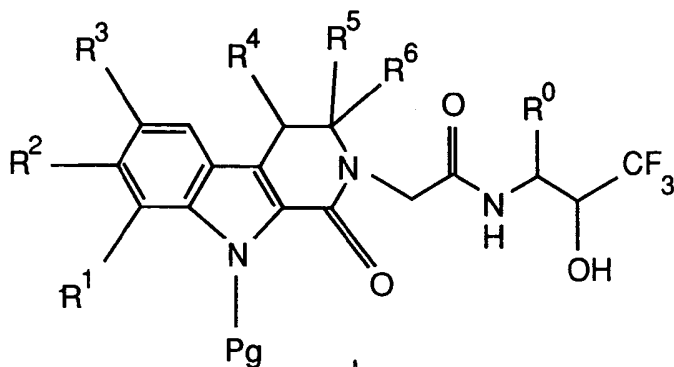
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(VII)



(VIII)



(IX)



(II)

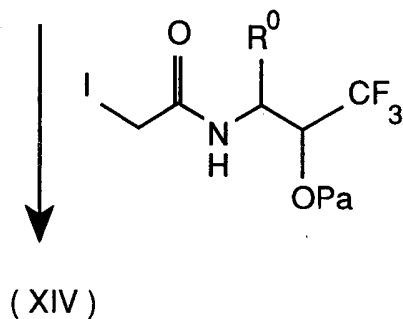
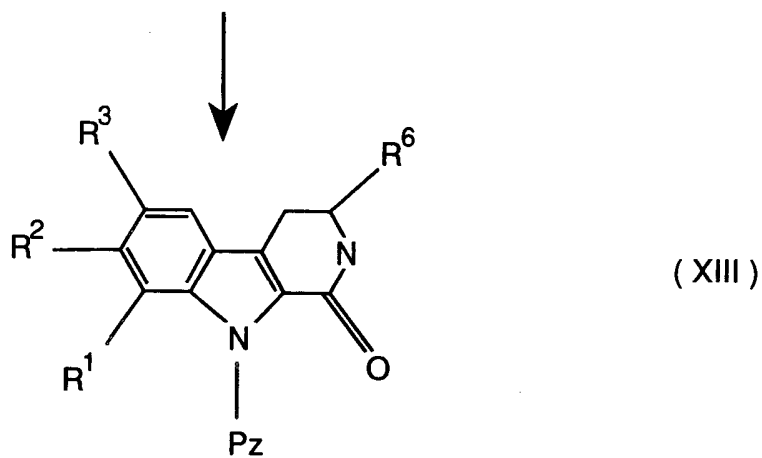
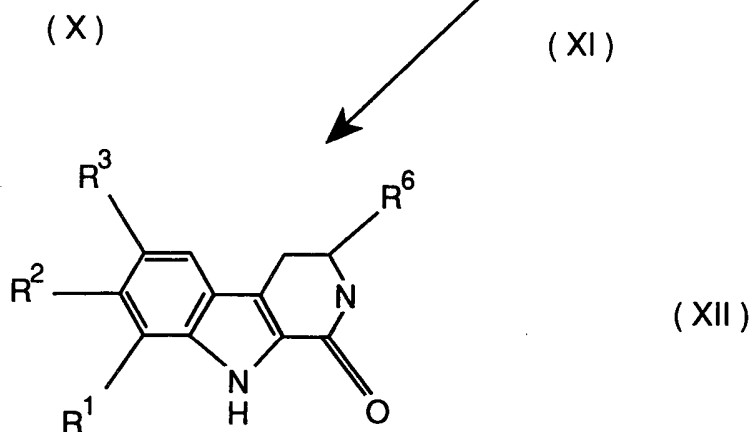
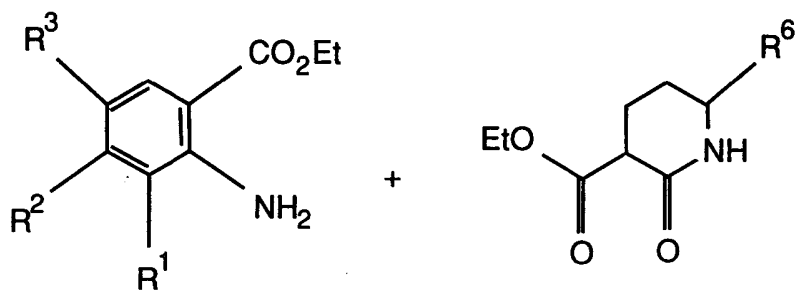
3440/94

4492

II. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5 / 4



158 / 957

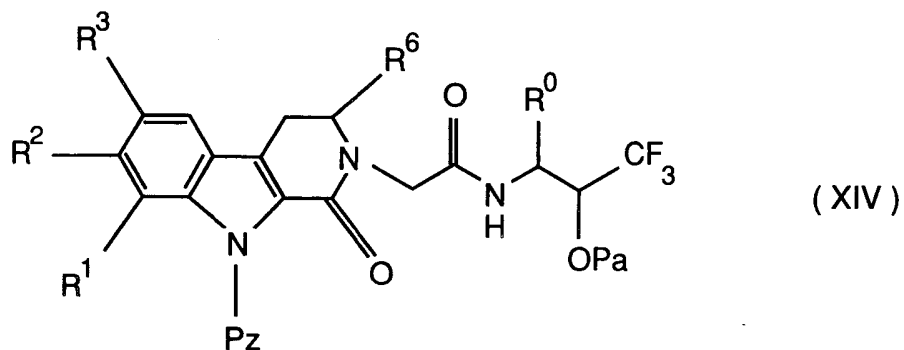
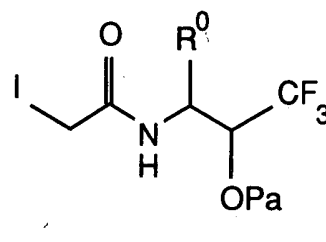
3kko/9h

4492

II. reakcióvázlat folytatása

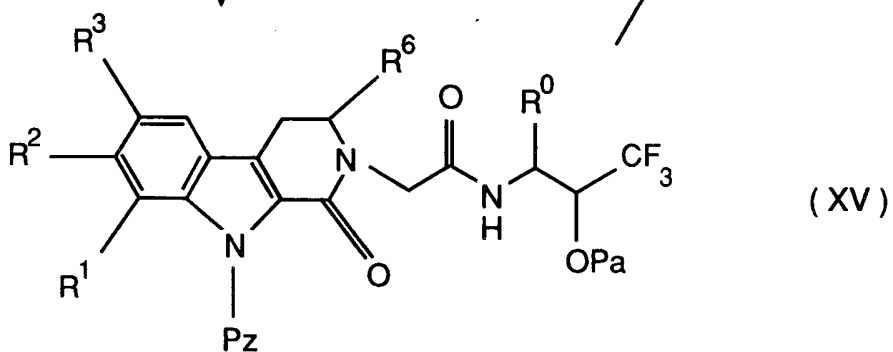
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY 5 / 5

(XIII)



(XIV)

(II)



(XV)

158 / 957

Dr. Jaisovszky Györgyné
ügyvéd
1093 Budapest, Közvásár u. 24. I. 11/a.
Adószám: 41462032-2-01
OTP Számlaszám: 218.98055
145422