



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszám: P 92 02923

(22) A bejelentés napja: 1992. 09. 11.

(30) Elsőbbségi adatok:

07/828,075 1992. 01. 30. US

07/758,063 1991. 09. 12. US

(40) A közzététel napja: 1995. 01. 30.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1999. 08. 30.

(11) Lajstromszám:

216 788 B

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 217/08

C 07 D 221/20

C 07 D 209/44

C 07 D 223/16

A 61 K 31/47

A 61 K 31/40

A 61 K 31/55

(72) Feltalálók:

Bernotas, Ronald Charles, Cincinnati, Ohio (US)

Carr, Albert Anthony, Cincinnati, Ohio (US)

Ku, George, West Chester, Ohio (US)

Thomas, Craig Eugene, West Chester, Ohio (US)

(73) Szabadalmaz:

Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., Cincinnati,
Ohio (US)

(74) Képviselő:

S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54) Eljárás ciklusos nitronszármazékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű új ciklusos nitronvegyületek előállítására, ahol az általános képletben

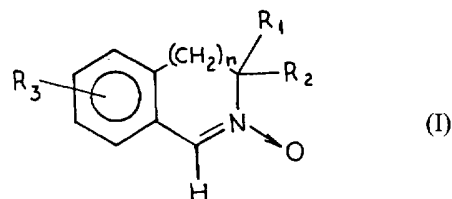
R₁ és R₂ mindegyikének jelentése egymástól függetlenül 1–3 szénatomszámú alkilcsoport, vagy R₁ és R₂ jelentése együttesen egy 2–7 szénatomszámú alkilénlánc;

n jelentése 0, 1 vagy 2;

R₃ jelentése hidrogénatom, egy vagy kettő halogénatom, vagy egy vagy kettő 1–4 szénatomszámú alkoxycsoport.

A találmány szerinti vegyületek gyökfogóként alkalmazhatók és az oxigén szabad gyökök vagy más

szabad gyökök által okozott szövetkárosodásokat megakadályozzák, továbbá interleukin-1 kibocsátás inhibitor hatással rendelkeznek. A találmány szerinti vegyületek gyógyszerészetben alkalmazhatók.



A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű, gyökfogyó hatású ciklusos nitronvegyületek, valamint ezeket tartalmazó, interleukin-1 kibocsátás inhibálására alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények felhasználhatók oxigén alapú szabad gyökök hatásából eredő oxidatív szövetkárosodás megakadályozására, illetve számos betegség kezelésére, amely betegségekben oxigéngyökök szövetet károsítanak vagy bontanak le oxidáció révén.

A párosítatlan elektront tartalmazó vegyületeket szabad gyököknek nevezik. A szabad gyökök rendkívül reaktív anyagok. Az oxigén emlős biológiai rendszer révén végbemenő részleges redukciója szabad gyököket eredményez, amelyek szuperoxid és hidroxilgyökök lehetnek. Az oxigén kételektronos redukciójával képződő termék is keletkezik, amely a hidrogénperoxid, ez azonban nem tartalmaz párosítatlan elektront. Azonban ez a vegyület a szokásos prekursora a hidroxilgyököknek, amely a három anyag közül a legreaktívabb. A hidroxil szabad gyök a legtöbb biomolekulával reakcióba lép. Ilyen biomolekulák például a nukleinsavak, a lipidek és a fehérjék. A hidroxilgyökök a biomolekulát oxidálja úgy, hogy vagy hidrogénatomot von el a molekulából vagy közvetlenül a molekulára addicionálódik. A hidroxil szabad gyök által végzett oxidáció a biomolekulát gyökké alakítja, amely ezután könnyen reagál a molekuláris oxigénnel, és így úgynevezett peroxil szabad gyököt képez. A keletkezett peroxilgyökök egy másik biomolekulával reagál és szabad gyököt hoz létre, amely ezután egy újabb peroxilgyökké alakul át a fentieknek megfelelően. Az oxigén szabad gyök kezdeti jelenléte egy láncreakciót indít el, amelyben a szervezet számos biomolekulája oxidálódik. A lipidek oxidációja révén ezek a szabad gyökök befolyásolhatják a sejtmembránokat, ezek permeabilitását, az ionszorongást, a sejt funkcióit stb. A fehérjék oxidálásával ezek a szabad gyökök megváltoztatják az enzimeket, az izomfunkciót, az idegeket stb. A nukleinsavak oxidációjával ezek a gyökök befolyásolják a DNS- és RNS-molekulákat és ezek expresszált termékeit.

A kutatások kimutatták, hogy a fenti oxigén szabad gyökök túlzott koncentrációja összefüggésben van a szövetkárosodással, amely számos betegség, mint például agyvérzés, szívinfarktus, szenilis elmebaj, sokk stb. során bekövetkezik. A kutatások azt is kimutatták, hogy gyökfogyó szerek alkalmazhatók abból a célból, hogy a fent leírt láncreakció-sorozatot megakadályozzák, és így alkalmasak arra, hogy a szövetkárosodást megelőzzék vagy minimálisra csökkentsék. Az oxigén szabad gyökök és a szénatom központtal rendelkező gyökök könnyebben reakcióba lépnek ezekkel a reagensekkel, mint a biomolekulával. A gyökfogyó reagenssel lezajló reakcióban egy stabil gyökaddukt keletkezik, és így ez a láncreakció befejezését jelenti, amely láncreakció egyébként oxigéngyökökkel jellemzően megtörténne. A legtöbb szövetkárosodás abból ered, hogy láncreakció indul el, amelyet oxigéngyök iniciál és nem abból következik, hogy az oxigéngyök maga reagál. Az oxigéngyökök szövetkárosító hatásának mechanizmusát, valamint

a gyökfogyó szerek reakciójának mechanizmusát a károsodás megelőzésével kapcsolatosan részletesen leírták a Floyd, FASEB Journal, Vol. 4, 2588 (1990) közleményben.

5 A találmány tárgya eljárás új, (I) általános képletű gyökfogyó vegyületek előállítására, ahol az általános képletben

R_1 és R_2 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül 1–3 szénatomszámú alkilcsoport, vagy R_1 és R_2 jelentése együttesen egy 2–7 szénatomszámú alkilénlánc;

n jelentése 0, 1 vagy 2;

R_3 jelentése hidrogénatom, egy vagy kettő halogénatom, vagy egy vagy kettő 1–4 szénatomszámú alkoxics csoport;

15 továbbá ezen vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható bázisaddíciós sói.

A találmány szerinti leírásban az alábbi elnevezéseket alkalmazzuk:

20 a) „halogénatom” elnevezés alatt fluoratomot, klóratomot vagy brómatomot értünk;

b) „1–4 szénatomszámú alkoxics csoport” elnevezés alatt egyenes vagy elágazó szénláncú 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxics csoportokat értünk, amelyek lehetnek például metoxics csoport, etoxics csoport, n-propoxics csoport, izopropoxics csoport, n-butoxics csoport, izobutoxics csoport stb.; és

25 c) „1–3 szénatomszámú alkilcsoport” elnevezés alatt egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportokat értünk, amelyek 1–3 szénatomot tartalmazhatnak és lehetnek például metilcsoport, etilcsoport, n-propilcsoport, izopropilcsoport.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek közül néhány gyógyszerészetileg elfogadható bázisaddíciós só formában létezhet. A „gyógyszerészetileg elfogadható bázisaddíciós só” elnevezés alatt bármely szerves vagy szervetlen bázissal képzett nem toxikus addíciós sókat értünk, amelyet az (I) általános képletű vegyülettel vagy bármely közbenső termékével képezünk. Alkalmazható bázisok például ilyen sók előállításában az alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidok, mint például a nátrium-, kálium-, kalcium-, magnézium- vagy bárium-hidroxidok; az ammónia és az alifás, aliciklusos vagy aromás szerves aminok, mint például a metilamin, 45 a dimetil-amin, a trimetil-amin és a pikolin.

Bizonyos (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek tartalmazhatnak aszimmetrikus atomot és így optikai izomerek formájában léteznek. A találmány szerinti leírásban az (I) általános képletű vegyületek körébe minden alkalommal beleértjük az adott optikai izomerek egyes fajtáit vagy az optikai izomerek keverékét is. Az adott egyes optikai izomerek a szakirodalomban ismert eljárásokkal könnyen elválaszthatók egymástól, amely eljárás lehet például kromatográfia, amelyet 55 királis állófázison végzünk vagy enzimhidrolízis, amelyet sztereoszelektív észterázokkal a szakirodalomban ismert eljárásoknak megfelelően végzünk. Más eljárás szerint egy adott optikai izomer alkalmazása kiindulási anyagnaként a kívánt optikai izomer forma végterméket 60 eredményezi.

Amint az n jelentésére ezt megadtuk, a ciklusos (I) általános képletű nitronok számos különféle heterociklusos gyűrűt tartalmaznak. A különböző gyűrűk, ezek elnevezése, illetve számozása az (Ia), (Ib) és (Ic) képleteken látható.

(Ia) vegyület $n=0$ izoindol-N-oxid

(Ib) vegyület $n=1$, 3,4-dihidro-izokinolin-N-oxid

(Ic) vegyület $n=2$, dihidro-benzazepin-N-oxid

Mint fent leírtuk, R_1 és R_2 jelentése lehet 1–3 szénatomszámú alkilcsoport. Az R_1 és R_2 jelentése lehet ugyanaz az alkilcsoport vagy különféle alkilcsoport. Más esetben R_1 és R_2 jelentése együttesen 2–7 szénatomszámú alkilénlánc, amely a $-(CH_2)_x-$ általános képletű csoporttal jellemezhető, ahol x jelentése 2–7 közötti egész szám. Az alkilénlánc első és utolsó szénatomja egyaránt az (I) általános képletű heterociklusos gyűrű 3-helyzetéhez kapcsolódik.

Amint ezt az R_3 csoport jelentésével kapcsolatban megadtuk, a heterociklusos gyűrű benzolgyűrű része további szubsztituenszt tartalmazhat, ahol a nem hidrogén szubsztituensek jelentését megadtuk. R_3 jelentése maximálisan 2 nem hidrogén szubsztituens lehet. Ezek a nem hidrogén szubsztituensek lehetnek az izoindol gyűrű 4–7 helyzeteiben, az izokinolin-gyűrű 5–8 helyzeteiben vagy a benzazepin gyűrű 6–9 helyzeteiben.

Az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek példái az alábbiak

a) 3,4-dihidro-3,3-dimetil-izokinolin-N-oxid és

b) 3,4-dihidro-3,3-dimetil-7-klór-izokinolin-N-oxid.

Az (I) általános képletű vegyületek találmány szerinti előállítását, valamint a kiindulási anyagok egy előnyös előállítási eljárását mutatjuk be az I reakcióvázlaton.

Mint a korábbiakban leírtuk, a reakcióvázlat szerinti eljárás első reakciólépésében a fenil-alkil-formamidot, amely az (1) általános képletű vegyület, ciklizációs reakcióba visszük, és így a (2) általános képletű heterociklusos származékot állítjuk elő. A B reakciólépésben ezt a heterociklusos származékot epoxidáljuk és a (3) általános képletű oxaziridin-származékot állítjuk elő. A C reakciólépésben – mely a találmány szerinti eljárást szemlélteti – az oxaziridin-gyűrűt hasítjuk, és így az (I) általános képletű vegyületet nyerjük. Másik eljárásváltozat szerint a B' reakciólépésben – mely a találmány szerinti eljárás egy másik változatát szemlélteti – a (2) általános képletű heterociklusos származékot oxidáljuk, és így az (I) általános képletű nitront állítjuk elő. A B' reakciólépés módosítható úgy, hogy a (2) általános képletű heterociklusos vegyületet kívánt esetben redukciós reakcióban reagáltatjuk az oxidációs reakció végrehajtása előtt.

Az I reakcióvázlatban alkalmazott kiindulási anyag az (1) általános képletű fenil-alkil-formamid. A fenil-alkil-formamidok előállítási eljárása a szakirodalomban ismert, például leírták az *Org. Syn.*, Vol. 44, pp 44–47 (1964) közleményben. A megfelelő kiindulási anyag olyan anyag, amelyben R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése az általános képletben megegyezik az (I) általános képletre megadottal.

Az A reakciólépés szerinti ciklizációs reakciót a szakirodalomban ismert eljárással végezhetjük. Jellem-

zően a fenil-alkil-formamidot felesleg kondenzálószerrel, mint például foszfor-pentoxiddal reagáltatjuk aprotikus oldószerben, mint például toluolban. A reakcióelegyet 3–10 órán át visszafolytatás mellett forraljuk.

5 Más eljárás szerint $POCl_3/SnCl_4$ elegyet alkalmazhatunk ugyanezen reakció végrehajtására. A kapott (2) általános képletű heterociklusos származékot a szakirodalomban ismert számos eljárással izolálhatjuk és tisztíthatjuk, például a reakcióelegy semlegesítése után extrakciós eljárással kinyerhető és desztilláció segítségével tisztítható.

Más eljárás szerint az A ciklizációs reakciólépést a szakirodalomban a Larsen és munkatársai *J. Org. Chem.*, Vol. 56; 1991, pp. 6034–6038 közleményben leírt eljárásnak megfelelően végezhetjük. A fenil-alkil-formamidot kis feleslegű oxalil-kloriddal reagáltatjuk vízmentes klórozott szénhidrogén oldószerben, amely lehet például diklór-metán. A reaktánsokat jellemzően szobahőmérsékleten, inert atmoszférában elegyítjük, majd az elegyet 0,5–2 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük és felesleg Lewis-savat, előnyösen $FeCl_3$ -t adunk hozzá. A reaktánsokat 6–24 órán át keverjük. Más Lewis-savak is alkalmazhatók, mint például $TiCl_4$, $SnCl_4$ vagy $AlCl_3$. A reakcióelegyet jellemzően vízzel mossuk, majd nátrium-szulfáton megszáritjuk és bepároljuk. A nyersterméket ezután erős ásványi savval, mint például kénsav és metanol elegyével reagáltatjuk, majd az elegyet 6–12 órán át visszafolytatás mellett forraljuk. A terméket valamely vizes savval végzett extrakció, majd ezt követő semlegesítés révén nyerjük ki. Más eljárás szerint a nyers közbenső terméket kromatográfia segítségével tisztíthatjuk, ahol eluensként 50:50 etilacetát:hexán oldószerkeletet alkalmazhatunk, majd az izolált közbenső terméket a (2) általános képletű heterociklusos vegyületté alakíthatjuk úgy, hogy körülbelül 100–150 °C hőmérsékletre melegítjük, körülbelül 0,35–1 óra időtartamon át. A kapott termék a fent leírt reakciók egyikével vagy másikával tovább reagáltatható.

A B reakciólépésben a (2) általános képletű heterociklusos származékot szokásos epoxidálási reakció körülményei között reagáltatjuk, és így a (3) általános képletű oxaziridin-származékot állítjuk elő. A (2) általános képletű heterociklusos származékot felesleg mennyiségű oxidálószerrel, mint például 3-klór-perbenzoesavval vagy perezetsavval reagáltatjuk. A reaktánsokat alacsony hőmérsékleten elegyítjük valamely klórozott szénhidrogén oldószerben, mint például diklór-metánban. Az oxidációt körülbelül 2–8 óra időtartamon át véggezzük. A kapott oxaziridin-vegyületet a szakirodalomban ismert eljárásokkal nyerhetjük ki és tisztíthatjuk. Például a reakcióelegy bepárlásával az anyagot kinyerhetjük, majd szilikagélén végzett kromatográfia és/vagy desztilláció segítségével tisztíthatjuk.

A C reakciólépésben a kívánt (I) általános képletű találmány szerinti vegyületet az oxaziridin-gyűrű felnyitási reakciójával állítjuk elő. Ezt a reakciót a szakirodalomban ismert hasítási reakciókörülmények között hajthatjuk végre. Egyik alkalmas eljárás szerint az oxaziridin-származékot erős ásványi savval, mint például kénsavval alkoholos oldatban reagáltatjuk 3–10 óra időtar-

tamon át. A reakciót általában szobahőmérsékleten végezzük, de amennyiben szükséges, melegítést is alkalmazhatunk. A kívánt (I) általános képletű terméket a szakirodalomban ismert eljárásokkal izolálhatjuk és tisztíthatjuk. Például a reakcióelegyet semlegesítjük, majd valamely semleges oldószerrel, mint például éterrel extraháljuk és a szerves fázist desztillációval elválasztjuk. Az (I) általános képletű terméket tovább tisztíthatjuk kromatográfia vagy kristályosítás segítségével, amennyiben ezt kívánatosnak tartjuk.

Az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek közvetlenül a (2) általános képletű heterociklusos származékból is előállíthatók a B' reakciólépésnek megfelelően. Ebben a reakcióban a (2) általános képletű vegyület alkoholos oldatát katalitikus mennyiségű nátrium-volfamáttal reagáltatjuk felesleg mennyiségű hidrogén-peroxid jelenlétében. A reakciót jellemzően metanolban hajtjuk végre szobahőmérsékleten körülbelül 1–6 nap időtartamon át. Az ilyen reakció végrehajtására alkalmas eljárást részletesebben leírták Murahashi és munkatársai *Organic Syntheses*, Vol. 70, 265–271 (1991) közleményükben. A kapott terméket a fenti C reakciólépésnek megfelelően izolálhatjuk és tisztíthatjuk.

Más eljárás szerint a (2) általános képletű heterociklusos származékokat 1,0–2,0 ekvivalens megfelelő redukálószer, mint például nátrium-bórhidrid segítségével redukálhatjuk. A redukciós eljárást jellemzően alkoholos oldószerben, mint például metanolban vagy etanolban végezzük 20 °C hőmérsékleten 1–12 óra időtartamon át, és így a (4) általános képletű redukált terméket nyerjük. Ezek a redukált termékek a reakcióelegy vízzel vagy vizes nátrium-hidroxiddal történő hígításával, majd ezt követő diklór-metánnal végzett extrakcióval izolálhatók. Amennyiben szükséges, a redukált termékeket kromatográfia segítségével tisztíthatjuk. A (4) általános képletű vegyületeket ezután oxidálhatjuk ugyanolyan vagy hasonló eljárással, amelyet fent a B' reakciólépésre leírtunk, azzal az eltéréssel, hogy a reakciót 1–24 óra csökkentett időtartamon át végezzük.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákban részletesen bemutatjuk. A példák nem jelentik a találmány tárgyköreinek korlátozását.

I. példa

3,4-dihidro-3,3-dimetil-izokinolin-N-oxid (II)

A) reakciólépés

3,4-dihidro-3,3-dimetil-izokinolin

33,4 g (188 mmol) N-formil- α,α -dimetil- β -fenil-etilamin mechanikusan kevert 325 ml (molekulaszítán szárított) toluolban készült oldatához 100 g (705 mmol) foszfor-pentoxidot adagolunk szobahőmérsékleten. A kapott reakcióelegyet 6 órán át visszafolyatás mellett forraljuk, majd éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A toluolt dekantáljuk és a maradékot jéggel elegyítjük, majd a kapott vizes oldatot kétszer éterrel mossuk. A vizes fázist 50%-os nátrium-hidroxid-oldattal pH 8 értékre lúgosítjuk, majd háromszor etil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázist kétszer vízzel, egyszer telített sóoldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton megszáritjuk. Ezután a szerves oldatot aktiv

szénnel kezeljük, leszűrjük, majd bepároljuk. A maradékot desztilláció segítségével tisztítjuk, és így 3,4-dihidro-3,3-dimetil-izokinolin szintelen, olajos terméket kapunk (fp.: 71–75 °C/0,2 Hgmm, 27 Pa).

5 B) reakciólépés

4,8b-dihidro-3,3-dimetil-3H-oxazirino[3,2-a]izokinolin

1,0 g (6,3 mmol) 3,4-dihidro-3,3-dimetil-izokinolin 50 ml diklór-metánban készült kevert oldatához 0 °C hőmérsékleten 1,5 g (80–85%-os 7,0–7,4 mmol) 3-klór-perbenzoesavat adunk részletekben 3 perc időtartam alatt. A reakcióelegyet 4 órán át 0 °C hőmérsékleten keverjük, majd kétszer telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal mossuk és magnézium-szulfáton megszáritjuk. Az elegyet ezután leszűrjük és bepároljuk, így olajos maradékot kapunk. Az olajos maradékot 50x160 mm méretű szilikagél oszlopon 20% hexán-etilacetát eluens alkalmazásával kromatográfia segítségével tisztítjuk. A megfelelő frakciókat egyesítjük, bepároljuk és a nyersterméket ledesztilláljuk. Így szintelen, olajos terméket kapunk (fp.: 105 °C/0,1 Hgmm, 13 Pa).

C) reakciólépés

3,4-dihidro-3,3-dimetil-izokinolin-N-oxid

0,57 g (3,75 mmol) 3,3-dimetil-4,8b-dihidro-oxaziridin-[3,2-a]izokinolin, 30 ml metanol és 6 ml víz elegyében készült kevert oldatához pipettából 24 ml kénsavat adagolunk. A reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldatot vizes nátrium-karbonát-oldatba öntjük és háromszor éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves oldatokat vizes kálium-dihidrogén-foszfáttal mossuk, majd magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és lepároljuk. A maradékot ledesztilláljuk, és így szintelen, olajos 3,4-dihidro-3,3-dimetil-izokinolin-N-oxidot kapunk (fp.: 156 °C, 0,05 Hgmm, 7 Pa). Az olaj állás közben kristályosodik és szilárd anyagot eredményez.

Op.: 70–72 °C.

II. példa

40 A) reakciólépés

7-klór-3,3-dimetil-3,4-dihidro-izokinolin (III)

9,36 g (44,2 mmol) N-formil-1-(4-klór-fenil)-2-amino-2-metil-propán 400 ml diklór-metánban készült kevert oldatához nitrogénatmoszférában 10 perc időtartam alatt 4,25 ml (48,6 mmol) oxalil-kloridot adagolunk. 1 óra elteltével a reakcióelegyet jeges-sós fürdővel (–5 °C) lehűtjük, majd 8,62 g (53,0 mmol) vízmentes vas(III)-kloriddal reagáltatjuk. 1 óra elteltével a hűtőfürdőt eltávolítjuk és a reakcióelegyet további 16 órán át keverjük. A sötét színű reakcióelegyet ezután 2,0 M vizes sósavval reagáltatjuk, majd az elegyet 1 órán át erősen keverjük. A szerves fázist elválasztjuk, majd 100 ml telített sóoldattal mossuk, ezután nátrium-szulfáton megszáritjuk és leszűrjük. A szerves oldatot vákuumban bepároljuk és olajos maradékot nyerünk. Az olajos maradékot 1:19 tömény kénsav:metanol (400 ml) elegyben oldjuk, majd az oldatot 6 órán át visszafolyatás mellett forraljuk. A reakcióelegyet ezután éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban körülbelül 30 ml térfogatra bepároljuk. A kapott oldatot elválasztó-

tölcsérbe visszük, majd 300 ml vízzel hígítjuk és 200 ml etil-acetáttal mossuk. Az etil-acetátos fázist 2,0 M vizes sósavval (2x100 ml) extraháljuk, majd a három egyesített savas fázist tömény ammónium-hidroxid segítségével meglúgosítjuk. Ezt az elegyet ezután 3x200 ml diklór-metánnal extraháljuk és az egyesített extraktumot nátrium-szulfáton megszáritjuk. A szerves oldatot vákuumban bepároljuk, és átlátszó, igen enyhén színezett olajos terméket kapunk (5,27 g). A terméket gyorskromatográfia segítségével etil-acetát eluens alkalmazásával tisztítjuk, és így $R_f=0,45$, szilikagélén (etil-acetát) értékű, címbeli vegyületet kapunk, amely enyhén színezett olajos anyag (5,22 g).

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3): 8,18 (1H, s), 7,33 (1H, dd, $J=2,0, 8,0$ Hz), 7,27 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,08 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 2,69 (2H, s), 1,24 (6H, s) ppm.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3): 156,33, 134,03, 132,68, 131,07, 129,59, 128,75, 127,17, 54,94, 37,10, 27,74 ppm.

B') reakciólépés

7-klór-3,3-dimetil-3,4-dihidro-izokinolin-N-oxid (IV)

3,00 g (15,5 mmol) 7-klór-3,3-dimetil-3,4-dihidro-izokinolin 25 ml etanolban készült kevert oldatához 3,2 ml (32 mmol) 30%-os vizes hidrogén-peroxid-oldatot adagolunk, majd ezt követően az elegyhez 1,02 g (3,10 mmol) nátrium-volframát dihidrát-oldatot adagoljuk, amely 10 ml vízben készült. A reakcióelegyet 1 napon át 20 °C hőmérsékleten keverjük, majd 5 ml vizet adunk hozzá. Ezt követő újabb 1 napon át végzett keverés után az elegyhez további 5,0 ml hidrogén-peroxidot és 5 ml vizet adunk. A reakcióelegyet 1 napon át keverjük, majd további 5 ml hidrogén-peroxidot adunk hozzá. Az elegyet további 3 napon át keverjük, majd 30%-os vizes nátrium-tioszulfít-oldatot adunk hozzá, amíg a jódindikátor keményítőpapír a hidrogén-peroxid jelenlétének megszűnését mutatja. Az elegyhez ezután 20 ml vizet adunk, majd 3x100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat nátrium-szulfáton megszáritjuk, majd vákuumban bepároljuk. Olajos maradékot kapunk, amely állás közben részben megszilárdul. Ezt a terméket kromatográfia segítségével etil-acetát eluens alkalmazásával tisztítjuk, és így $R_f=0,25$ értékű olajos terméket kapunk, amely állás közben kristályosodik (2,67 g). Ezt a szilárd anyagot 8 ml diklór-metánban oldjuk, majd az oldathoz 10:90 etil-acetát:hexán (20 ml) elegyet adunk és a terméket kristályosítjuk. Az elegyet vízfürdőn körülbelül 10 ml térfogatra pároljuk be, és hűtés során ekkor kristály képződik. Az igen enyhén narancsszínű anyagot izoláljuk, és így 2,25 g címbeli vegyületet nyerünk.

Op.: 88–89 °C

Elemanalízis a $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}$ képlet alapján

Számított C 63,01; H 5,77; N 6,68

Mért: C 62,87; H 5,76; N 6,47

IR-spektrum (KBr): 3439, 3018, 1580, 1544, 1488, 1266, 1240k, 1191, 1175, 907, 746 cm^{-1}

CIMS-spektrum (metán): 212 (34%), 211 (22%), 210 (100%), 209 (38%), 174 (22%).

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3): 7,65 (1H, s), 7,23 (1H, dd, $J=2,0, 8,0$ Hz), 7,16 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,11 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 3,06 (2H, s), 1,54 (6H, s), ppm.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3): 133,32, 132,64, 129,60, 129,12, 128,91, 124,19, 124,64, 67,32, 41,15, 24,62 ppm.

III. példa

5 A) reakciólépés

7-fluor-3,3-dimetil-3,4-dihidro-izokinolin (V)

A címbeli vegyületet a IIA) példa szerinti eljárással állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a klór-analóg vegyületet N-formil-1-(4-fluor-fenil)-2-amino-2-metil-propánal helyettesítjük és a reakcióelegyet kénsav:metanol oldattal 11 órán át visszafolyatás mellett forraljuk. A nyers-terméket etil-acetát eluens alkalmazásával kromatográfia segítségével tisztítjuk, és így áttetsző, olajos, címbeli vegyületet nyerünk (R_f szilikagél, =0,5, etil-acetát).

10 ^1H -NMR-spektrum (CDCl_3): 8,19 (1H, s), 7,12–6,96 (3H), 2,68 (2H, s), 1,24 (6H, s), ppm.

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3): 161,83 (d, $J=247$ Hz), 156,39, 131,09 (d, $J=3$ Hz), 129,51 (d, $J=7$ Hz), 128,12 (d, $J=7$ Hz), 117,68 (d, $J=19$ Hz), 113,72 (d, $J=22$ Hz), 54,97, 36,88, 27,61 ppm.

20 B') reakciólépés

7-fluor-3,3-dimetil-3,4-dihidro-izokinolin-N-oxid (VI)

1,00 g (5,65 mmol) 7-fluor-3,3-dimetil-3,4-dihidro-izokinolin 10 ml etanolban készült kevert oldatához 5,0 ml 30%-os vizes hidrogén-peroxidot, majd 0,56 g (1,7 mmol) porított nátrium-volframát-dihidrátot és 5 ml vizet adunk. A reakcióelegyet 1 napon át 20 °C hőmérsékleten keverjük, majd további 2,5 ml vizes hidrogén-peroxidot adunk hozzá. Az elegyet további 3 napon át keverjük, majd jeges fürdő alkalmazásával lehűtjük és 30%-os vizes nátrium-tioszulfít-oldattal reagáltatjuk, amíg a keményítő-jód próba negatívvá válik. A reakcióelegyet ezután négyszer 60 ml diklór-metánnal extraháljuk, majd az extraktumot nátrium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott olajos maradékot kromatográfia segítségével etil-acetát alkalmazásával tisztítjuk. Így 0,83 g olajos anyagot izolálunk ($R_f=0,20$, szilikagél). A terméket a IIB) példa szerint kristályosítjuk, és így fehér, kristályos 0,495 g címbeli vegyületet kapunk.

40 Op.: 88–90 °C

Elemanalízis a $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FNO}$ képlet alapján

Számított: C 68,38; H 6,26; N 7,25

Mért: C 68,21; H 6,26; N 6,84

IR-spektrum (KBr): 3430, 3049, 2969, 1547, 1505, 1420, 1270, 1247, 1215, 1202, 1143, 814, 801 cm^{-1} .

45 CIMS-spektrum (metán): 195 (15%), 194 (100%), 193 (30%), 174 (15%)

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3): 7,86 (1H, szs), 7,18 (1H, m), 7,00 (1H, dt), 6,89 (1H, dd), 3,08 (2H, s), 1,49 (6H, s) ppm.

50 ^{19}F -NMR-spektrum (CDCl_3): –114,84 (sz kvartett) ppm.

IV. példa

A) reakciólépés

3,3-dimetil-7-metoxi-3,4-dihidro-izokinolin (VII)

55 6,1 g (29,4 mmol) N-formil- α,α -dimetil- β -(p-metoxi-fenil)-etilamin 230 mmol vízmentes diklór-metánban készült kevert oldatához argon atmoszférában szobahőmérsékleten 2,8 ml (32,3 mmol) oxalil-kloridot adagolunk. Az elegyet 1 órán át keverjük, majd 60 –10 °C hőmérsékletre hűtjük és egy részletben 5,71 g

(35,3 mmol) FeCl_3 anyagot adunk hozzá. A jeges fürdőt eltávolítjuk és az elegyet éjszakán át keverjük.

Ezután a reakcióelegyet 200 ml 3 n vizes sósavval elegyítjük és 2 órán át keverjük. A rétegeket elválasztjuk és a szerves fázist telített sóoldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és bepároljuk. Sötét színű, habos maradékot kapunk, amelyet 200 ml 5%-os metanolos kénsavban oldunk és az oldatot 6 órán át visszafolyatás mellett forraljuk, majd hétvégén át keverjük.

Ezután az elegyet bepároljuk és a maradékot víz és éter között megosztjuk. A rétegeket elválasztjuk és az éteres fázist kétszer 2n sósavval extraháljuk. Az egyesített vizes fázisokat 50%-os nátrium-hidroxid segítségével meglúgosítjuk, majd kétszer éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves oldatot telített sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és bepároljuk. 4,3 g sárga, olajos anyagot kapunk, amelyet desztilláció segítségével tisztítunk. Így szintelen, olajos terméket kapunk.

Fp.: 200 °C, 0,15 Hgmm, 19 Pa

Elemanalízis a $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$ képlet alapján

Számított: C 76,16; H 7,99; N 7,40

Mért: C 74,87; H 8,10; N 7,73

B') reakciólépés

3,3-dimetil-7-metoxi-3,4-dihidro-izokinolin-N-oxid (VIII)

2,0 g (10,6 mmol) fent nyert termék 20 ml etanolban készült kevert oldatához 2,3 ml 30%-os hidrogén-peroxid-oldatot adagolunk (22,3 mmol). Ezt követően az elegyhez 0,70 g (2,1 mmol) nátrium-volframát 10 ml vízben készült oldatát adagoljuk. A reakcióelegyet 48 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd további 11 ml hidrogén-peroxidot adunk hozzá és az elegyet hétvégén át keverjük.

A reakciót 10%-os nátrium-tioszulfát adagolásával leállítjuk, majd az elegyet lehűtjük és elválasztótölcsérbe vesszük. Ezután az elegyet vízzel hígítjuk és kétszer diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist telített sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és bepároljuk. Olajos maradékot kapunk.

Az olajos maradékot szilikagélén (50x160 mm) 70% aceton-hexán eluens alkalmazásával kromatográfia segítségével tisztítjuk, és így olajos, címbeli vegyületet nyerünk. Az olajos anyagot ledesztilláljuk, és így címbeli vegyületet nyerünk.

Fp.: 250 °C, 0,2 Hgmm, 26 Pa. A termék állás közben megszilárdul.

Elemanalízis a $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ képlet alapján (MS: 205,26)

Számított: C 70,22; H 7,37; N 6,82

Mért: C 70,14; H 7,44; N 6,53

V. példa

A) reakciólépés

Spiro[ciklohexán-1,3'-(3,4-dihidro-izokinolin)] (IX)

1,8 g (8,3 mmol) 1-benzil-1-formamido-ciklohexán 100 ml diklór-metánban készült oldatához nitrogénatmoszférában 1,1 g (9,1 mmol) oxalil-kloridot adagolunk. Az áttetsző, szintelen oldatot 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 0 °C hőmérsékletre hűtjük és 1,6 g (9,9 mmol) vas(III)-kloridot adagolunk hozzá egyetlen

részletben. A reakcióelegyet lassan hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre, majd 18 órán át keverjük. A sötét színű elegyhez 80 ml vizes 10%-os hidrogén-klorid-oldatot adunk, majd a keverést 2 órán át szobahőmérsékleten

5 folytatjuk. Ezután a reakcióelegyet diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és bepároljuk. Sűrű, sötét színű, olajos maradékot kapunk, amelyet 100 ml 95:5 metanol:kénsav eleggyel hígítunk és a kapott keveréket 24 órán át

10 visszafolyatás mellett forraljuk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, majd rotációs bepárlón bepároljuk. A maradékot vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vizes 10%-os hidrogén-kloriddal mossuk, majd eldobjuk. Az egyesített szerves vizes rétegeket tömény ammónium-hidroxid segítségével meglúgosítjuk, majd

15 diklór-metánnal extraháljuk. Az így kapott szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd bepároljuk, és így 1,4 g (7,0 mmol) sűrű, sárga, olajos terméket kapunk. ^1H -NMR-spektrum (CDCl_3): s (1H), 7,25, (4H), 2,70

20 s (2H), 1,56m (10H).

B') reakciólépés

Spiro[ciklohexán-1,3'-(3,4-dihidro-izokinolin)]-N-oxid (X)

1,3 g (6,5 mmol) spiro[ciklohexán-1,3'-(3,4-dihidro-izokinolin)] 10 ml etanolban készült oldatához 20 ml 30%-os vizes hidrogén-peroxidot és 65 g (2,0 mmol) nátrium-volframátot adunk. A reakcióelegyet 48 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 0 °C hőmérsékletre

30 hűtjük és 200 ml vizes 30%-os nátrium-tioszulfit-oldattal hígítjuk. Az elegyet 0,5 órán át keverjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, leszűrjük és bepároljuk, így sárga, szilárd anyagot kapunk, amelyet szilikagélén (1:1 butanon:hexán eluens alkalmazásával) kromatográfia

35 segítségével tisztítunk. A kapott szilárd anyagot etil-acetát és hexán oldószerkeveréből átkristályosítjuk, és így 0,7 g fehér, szilárd terméket kapunk.

Op.: 155–157 °C.

40 VI. példa

A) reakciólépés

Spiro[ciklopentán-1,3'-[1H]-dihidro-izokinolin] (XI)

Az VA) példa szerinti eljárással 1,3 g (7,0 mmol) terméket állítunk elő 1,5 g (7,4 mmol) N-(1-benzil-ciklopentil)-formamidból kiindulva.

45 ^1H -NMR-spektrum (CDCl_3): δ 8,24 s (1H), 7,30 m (4H), 2,78 s (2H), 1,7 m (8H).

B') reakciólépés

50 Spiro[ciklopentán-1,3'-[1H]-dihidro-izokinolin]-N-oxid (XII)

Az VB) példa szerinti eljárással 1,6 g (8,0 mmol) terméket állítunk elő.

Op.: 119–121 °C

55 VII. példa

A) 5-klór-3,3-dimetil-3,4-dihidro-izokinolin-N-oxid (XIX)

2,53 g (13 mmol) 5-klór-3,3-dimetil-3,4-dihidro-izokinolin 45 ml száraz metanolban készült oldatához lassan hozzáadagolunk 0,99 g (26mmol) nátrium-bórhid-

ridet. A reakcióelegyet 3 órán át körülbelül 20 °C hőmérsékleten keverjük, majd 45 ml 1,0 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá és 1 órán át erősen keverjük. Ezután az elegyet 50 ml vízzel hígítjuk, majd háromszor 70 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumot nátrium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. 2,56 g csaknem szintelen, olajos maradékot kapunk. 2,00 g olajos maradékot 12 ml etanolban oldunk, majd az oldathoz 0,167 g nátrium-volframát-dihidrát 8 ml vízben készült oldatát adjuk. A reakcióelegyet keverjük és jeges fürdővel lehűtjük, majd 30%-os vizes hidrogén-peroxidot adagolunk hozzá (exoterm reakciót tapasztalunk). A reakcióelegyről 1 óra elteltével a hűtőfürdőt eltávolítjuk, majd a reakcióelegyet körülbelül 2,5 órán át körülbelül 20 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet 50 ml vízzel hígítjuk, majd kétszer 120 ml diklór-metánnal extraháljuk. A szerves oldatot nátrium-szulfáton megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A nyert olajos maradékot szilikagélén 50:50, majd 100:0 etil-acetát:hexán eluens és ezt követően 10:90 etanol:etil-acetát eluens alkalmazásával kromatográfia segítségével tisztítjuk. Az R_f -körülbelül 0,4 értékű komponens izoláljuk a kezdeti eluens alkalmazásával. A fehér, kristályos szilárd anyag (2,05 g) a címbeli vegyület.

Op.: 104,5–106,0 °C

Elemanalízis a $C_{11}H_{12}ClNO$ képlet alapján

Számított: C 53,01; H 5,77; N 6,68

Mért: C 62,92; H 5,76; N 6,57

IR-spektrum (KBr): 2968, 1571, 1537, 1463, 1444, 1291, 1262, 1243, 1175, 921 cm^{-1} .

EIMS-spektrum: 209 (100%), 177 (88%).

1H -NMR-spektrum ($CDCl_3$): 8,10 (1H, s), 7,28 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,18 (1H, t, $J=7,6$ Hz), 7,09 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 3,08 (2H, s), 1,46 (6H, s) ppm.

^{13}C -NMR-spektrum ($CDCl_3$): 131,86, 129,43, 129,37, 129,32, 128,39, 126,27, 125,93, 66,86, 42,05, 24,57 ppm.

B) 3,3-dimetil-4,5-dihidro-3H-2-benzazepin-N-oxid (XX)

A címbeli vegyületet a II. példa szerinti eljárással állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a közbelső terméket kromatográfia segítségével tisztítjuk 50:50 etil-acetát:hexán eluens alkalmazásával és az R_f -körülbelül 0,5 értékű komponens izoláljuk. Ezt a szilárd anyagot alakítjuk át a kívánt iminvegyületté úgy, hogy 140–145 °C hőmérsékleten, nitrogénatmoszférában melegítjük, amíg a gázfejlődés megszűnik. Ezután az anyagot lehűtjük és a nem tisztított imint alkalmazzuk a VIIIA) példa szerinti eljárásban, és így a címbeli vegyületet fehér, szilárd anyagként nyerjük.

Op.: 62–65 °C

Elemanalízis a $C_{12}H_{15}NO$ képlet alapján

Számított: C 76,16; H 7,99; N 7,40

Mért: C 75,85; H 8,21; N 7,27

CIMS-spektrum (metán): 190 (100%)

IR-spektrum (KBr): 2980, 2951, 1543, 1159, 1146, 1130, 662 cm^{-1} .

1H -NMR-spektrum ($CDCl_3$): 7,91 (1H, s), 7,28–7,15 (4H, m), 3,05–3,01 (2H, m), 2,21–2,17 (2H, m), 1,63 (6H, s) ppm.

^{13}C -NMR-spektrum ($CDCl_3$): 140,54, 139,52, 131,59, 129,11, 128,83, 128,07, 126,67, 72,66, 37,97, 29,88, 28,17 ppm.

C) 8-klór-3,3-dimetil-3,4-dihidro-izokinolin-N-oxid (XXI)

A címbeli vegyületet a 8A) példa szerinti eljárással állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként a megfelelő dihidro-izokinolint alkalmazzuk. Az izolált termék fehér, szilárd anyag.

Op.: 109,5–111,0 °C

Elemanalízis a $C_{11}H_{12}ClNO$ képlet alapján

Számított: C 63,01; H 5,77; N 6,68

Mért: C 62,85; H 5,75; N 6,66

IR-spektrum (KBr): 2981, 1542, 1274, 1175, 1119 cm^{-1} .

EIMS-spektrum: 209 (100%), 177 (82%)

1H -NMR-spektrum ($CDCl_3$): 7,67 (1H, s), 7,31 (1H, dd, $J=1,2, 8,1$ Hz), 7,20 (1H, dd, $J=7,5, 8,1$ Hz), 7,01 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 3,19 (2H, s), 1,48 (6H, s) ppm.

D) 6,8-diklór-3,3-dimetil-3,4-dihidro-izokinolin-N-oxid (XXII)

A címbeli vegyületet a 8A) példa szerinti eljárással állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként a megfelelő dihidro-izokinolint alkalmazzuk. A termék fehér, szilárd anyag.

Op.: 92,0–94,0 °C

Elemanalízis a $C_{11}H_{11}Cl_2NO$ képlet alapján

Számított: C 54,12; H 4,54; N 5,74

Mért: C 54,26; H 4,51; N 5,85

IR-spektrum (KBr): 1570, 1533, 1460, 1293, 1256, 1221, 1169, 1093, 936, 860 cm^{-1} .

EIMS-spektrum: 245 (63%), 243 (100%), 213 (65%), 211 (90%), 178 (40%), 176 (63%).

1H -NMR-spektrum ($CDCl_3$): 8,03 (1H, s), 7,31 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,11 (1H, dd, $J=0,7, 1,8$ Hz), 3,05 (2H, s), 1,46 (6H, s) ppm.

E) 6-klór-3,3-dimetil-3,4-dihidro-izokinolin-N-oxid (XXIII)

A címbeli vegyületet a 8A) példa szerinti eljárással állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a megfelelő dihidro-izokinolint kiindulási anyagot alkalmazzuk. A termék fehér, szilárd anyag.

Op.: 64,5–66,5 °C

Elemanalízis a $C_{11}H_{12}ClNO$ képlet alapján

Számított: C 63,01; H 5,77; N 6,68

Mért: C 62,91; H 5,83; N 6,53

IR-spektrum: 211 (37%), 209 (100%), 179 (40%), 177 (92%).

1H -NMR-spektrum ($CDCl_3$): 7,67 (1H, s), 7,24 (1H, dd, $J=2,0, 8,1$ Hz), 7,20 (1H, szs), 7,05 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 3,06 (2H, s), 1,45 (6H, s) ppm.

^{13}C -NMR-spektrum ($CDCl_3$): 134,41, 131,62, 131,53, 127,80, 127,64, 126,98, 125,58, 66,83, 41,53,

24,60 ppm.

VIII. példa

A) Spiro[ciklohexán-1,3'-(3,4-dihidro-izokinolin)]-N-oxid (XXIV)

5,0 g (25,1 mmol) spiro[ciklohexán-1,3'-(4'H)-izokinolin] 200 ml metanolban készült oldatához 1,90 g (50,2 mmol) nátrium-bórhidridet adagolunk, majd az elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet bepároljuk, majd 100 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldattal reagáltatjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist megszáritjuk és bepároljuk. 4,5 g sűrű, olajos anyagot kapunk, amelyet azonnal 100 ml metanollal hígítunk, majd az oldatot 7,3 ml 30%-os hidrogén-peroxiddal és katalitikus mennyiségű nátrium-volframáttal reagáltatjuk. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd bepároljuk. Ezután a maradékot vizes nátrium-biszulfít-oldattal reagáltatjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist megszáritjuk és bepároljuk. Szilárd anyagot kapunk, amelyet diklór-metán/ciklohexán oldószerkelegyből és átkristályosítunk, és így 3,51 g terméket nyerünk.

Op.: 152–155 °C.

Azonos eljárás szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

B) Spiro[ciklohexán-1,3'-(7-klór-3,4-dihidro-izokinolin)]-N-oxid (XXV)

6,0 g (25,6 mmol) spiro[ciklohexán-1,3'-(7-klór-3,4-dihidro-izokinolin)]-t állítunk elő nyersteammékként, illetve 2,79 g címbeli vegyületet nyerünk átkristályosítás révén, amelyet diklór-metán/hexán oldószerkelegyből végzünk.

Op.: 127–130 °C

C) Spiro[ciklohexán-1,3'-(6-metoxi-3,4-dihidro-izokinolin)]-N-oxid (XXVI)

1,8 g (7,9 mmol) spiro[ciklohexán-1,3'-(6-metoxi-3,4-dihidro-izokinolin)]-t állítunk elő nyersteammékként és 1,2 g kívánt terméket nyerünk diklór-metán/hexán oldószerkelegyből történő átkristályosítás révén.

Op.: 102–104 °C

D) Spiro[ciklohexán-1,3'-(8-metoxi-3,4-dihidro-izokinolin)]-N-oxid (XXVII)

1,3 g (5,6 mmol) spiro[ciklohexán-1,3'-(8-metoxi-3,4-dihidro-izokinolin)]-t állítunk elő nyersteammékként és 0,56 g tisztított terméket nyerünk Kugelrohr-desztilláció segítségével, 1 Hgmm, 133 Pa nyomás alkalmazásával 250 °C hőmérsékleten.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃): 8,09 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,8 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,12 (s, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,7 (m, 5H), 1,4 (m, 3H) (sűrű olaj, amely nem szilárdul meg).

IX. példa

A) 3,3-dimetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izokinolin-N-oxid (XXVIII)

A címbeli vegyületet a IVB) példa szerinti eljárással állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 3,3-dimetil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izokinolint alkalmazunk. A címbeli vegyületet desztillációval nyerjük.

fp.: 250 °C, 0,07 Hgmm, 9 Pa.

B) 3,3-dimetil-6-metoxi-3,4-dihidro-izokinolin-N-oxid (XXIX)

A címbeli vegyületet a VIIIA) példa szerinti eljárással állítjuk elő a megfelelően szubsztituált izokinolin analóg kiindulási anyag alkalmazásával. A címbeli vegyület olajos anyag (fp.: 225 °C, 0,1 Hgmm, 13 Pa), amely állás közben megszilárdul.

Op.: 77–78 °C

C) 3,3-dimetil-8-metoxi-3,4-dihidro-izokinolin (XXX)

A címbeli vegyületet a VIIIA) példa szerinti eljárással állítjuk elő úgy, hogy a megfelelően szubsztituált izokinolin kiindulási anyagot alkalmazzuk. A címbeli vegyület olajos anyag (fp.: 230 °C, 0,5 Hgmm, 67 Pa), amely állás közben megszilárdul. Op.: 104–106 °C

15 Az (I) általános képletű vegyületek gyökfogó reagenssek. A vegyületek alkalmazhatók olyan betegségek kezelésére, amelynek során a szövetkárosodást oxigén vagy peroxid szabad gyökök okozzák. A találmány szerinti vegyületek a betegségek során létrejövő szövetkárosodást vagy megelőzik vagy jelentősen csökkentik.

20 A találmány szerinti vegyületek képességét oxigén szabad gyökök megkötésére és szénatom központú gyökök megkötésére, illetve a biomolekulák oxidációjának gátlására in vitro kísérletekkel mutathatjuk ki, amelyek a szakirodalomban ismertek. Az egyik ilyen kísérlet azon alapul, hogy a szójabab foszfatidil-kolin, amely egy lipid, könnyen oxidációs reakcióba lép. Ezt az oxidációt különféle oxidálószerrekekkel, mint például Fe²⁺ és H₂O₂ vagy 2,2'-azobisz-(2-amidino-propán) segítségével iniciálhatjuk. A gyökfogó reagens lecsökkenti a lipidoxidáció sebességét ebben a kísérletben. A próbajelzást részletesen leírták a

35 a) Nilsson, U. A., Olsson, L-I, Carlin, G. és Bylund-Fellenius, A-C. (1989) Inhibition of lipid peroxidation by spin labels, Relationships between structure and function. J. Biol. Chem. 264: 11131–11135; és

b) Aust, S. C. (1985) Lipid peroxidation. Handbook of Methods for Oxygen Radical Research. (Greenwald, R. A., ed.) CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, pp. 203–207 közleményekben.

A másik próbajelzés azon alapul, hogy a hidroxil szabad gyökök kifehérik a p-nitrozo-dimetil-anilin festéket. A gyökfogó reagens csökkenti a kifehérités mértékét. A próbát részletesen leírták a

45 a) Bors, W., Bichel, C., and Saran, M. (1979) On the nature of biochemically generated hydroxyl radicals. Studies using the bleaching of p-nitrozo-dimetil-alanin as a direct assay method. Eur. J. Biochem. 95: 621–627 közleményben.

50 A fenti vizsgálatok eredményeit az alábbiakban részletesen ismertetjük.

A szójabab foszfatidil-kolint (PC) a Sigma vagy Avanti Polar Lipids cégtől nyertük. A szója PC anyagot etanolban oldottuk úgy, hogy a végső koncentráció 0,563 mmol legyen. 80 µl etanolos PC oldatot adagoltunk 8 ml 50 mmol nátrium-klorid-tartalmú 10 mmolos Tris pufferhez, pH 7,0 és az elegyet 37 °C hőmérsékleten kevertük, így liposzómát nyertünk.

60 A találmány szerinti vegyület képességét arra, hogy a szója PC liposzóma oxidációját inhibálja, az alábbiak

szerint mértük. Az oxidációt hidrogén-peroxid és Fe^{2+} segítségével iniciáltuk. A tesztvizsgálatot 37 °C hőmérsékleten, metabolit rázóedényben hajtottuk végre. 8 ml liposzómát, hidrogén-peroxidot (végső koncentráció 50 μmol), Fe^{2+} -t (végső koncentráció 50 μmol), a tesztvizsgálati vegyületet és a puffert hozzáadagoltuk a tesztvizsgálati hordozóanyaghoz, amíg a végső térfogat 9 ml lett.

Az oxidációt levegő atmoszférában 15 percen át végeztük. A próbát a fent leírt Aust-féle eljárással hajtottuk végre és az alábbiakban összegezzük. A 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 és 15 perc időpontokban 1 ml alikvot mintát vetünk és egyenként 2 ml 0,67%-os tiobarbitursav:10%-os triklór-ecetsav (2:1) arányú elegy 0,25 n sósavban készült oldatához adtuk, amely 2% BHT tartalmú az oxidáció befejezése érdekében.

A mintákat 20 percen át 100 °C hőmérsékletre melegítettük, majd lehűtöttük és centrifugáltuk. A kapott felúszó abszorpcióját mértük 532–580 nm értéknél. A tiobarbitursav/oxidált PC komplex arányát számszerűen úgy határozzuk meg, hogy az 1,1,3,3-tetraetoxi-propán savkatalizált hidrolízisével nyert malon-dialdehid ekvivalens standard görbével összehasonlítjuk. Az eredményeket a vegyület azon mennyiségével adjuk meg, amely ahhoz szükséges, hogy a szójabab liposzóma oxidációját 100%-osan inhibálja 15 perc időtartamon át (IC_{100}). Az alábbi eredményeket kaptuk.

I. táblázat

A szójabab foszfatidil-kolin $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ segítségével végzett oxidációjának megakadályozásához szükséges IC_{100} érték (Ib)

R_3	R_1	R_2	$\text{R}_1 + \text{R}_2$	IC_{100} (mmol)
H	– CH_3	– CH_3	–	1,5
7– OCH_3	– CH_3	– CH_3	–	1
7–Cl	– CH_3	– CH_3	–	0,2
7–F	– CH_3	– CH_3	–	0,5
6,7–(OCH_3) ₂	– CH_3	– CH_3	–	>2,5
H	–	–	–(CH_2) ₄ –	0,3
H	–	–	–(CH_2) ₅ –	0,1

A fent leírt eljárást ismételjük meg úgy, hogy a szójabab PC oxidálására Fe^{2+} /hisztidin- Fe^{3+} rendszert alkalmazunk. A hisztidin- Fe^{3+} reagenst tárolt 25:5 mmol oldatból készítjük a fent leírt pufferrendszerben. A tesztvizsgálati keverőben a hisztidin/ Fe^{3+} 250:50 μmol koncentrációban volt jelen és az oxidációt 50 μmol Fe^{2+} segítségével iniciáltuk. A tesztvizsgálati eljárást egyébként nem változtattuk.

II. táblázat

Szójabab foszfatidil-kolin Fe^{2+} /hisztidin- Fe^{3+} rendszerrel végzett oxidációjának megakadályozásához szükséges IC_{100} értékek (Ib)

R_3	R_2	R_1	$\text{R}_1 + \text{R}_2$	IC_{100} (mmol)
H	– CH_3	– CH_3	–	2,5
7– OCH_3	– CH_3	– CH_3	–	2

	R_3	R_2	R_1	$\text{R}_1 + \text{R}_2$	IC_{100} (mmol)
5	7–Cl	– CH_3	– CH_3	–	0,5
	7–F	– CH_3	– CH_3	–	1,5
	6,7–(OCH_3) ₂	– CH_3	– CH_3	–	>4
10	H	–	–	–(CH_2) ₄ –	0,7
	H	–	–	–(CH_2) ₅ –	0,3
	5–Cl	– CH_3	– CH_3	–	0,3
	6–Cl	– CH_3	– CH_3	–	0,3
	8–Cl	– CH_3	– CH_3	–	0,3
	6,8–Cl	– CH_3	– CH_3	–	0,05
15	7–Cl	–	–	–(CH_2) ₅ –	0,05
	6– OCH_3	–	–	–(CH_2) ₅ –	0,25
	8– OCH_3	–	–	–(CH_2) ₅ –	0,10

A találmány szerinti vegyületek egyik elsődleges terápiás felhasználása a gutaütés kezelése. A gutaütés agyi vértelenséggel jár együtt. Kezdetben úgy vélték, hogy a CNS-károsodás, amely gyakran a gutaütéssel együtt jár, közvetlenül annak az eredménye, hogy a szövetek oxigénhiányban szenvednek. Újabb kutatások kimutatták, hogy a károsodás nagy része akkor történik, amikor a szövetek újra oxigénnel telítődnek az áramlás újraindításakor. McCord és munkatársai kimutatták, hogy a vértelen szövetek újraáramoltatásakor szabad gyökök keletkeznek. Gastroenterology, 82, 9–15 (1982). Oliver és munkatársai kimutatták, hogy a károsodás jelentős része a szabad oxigéngyökök következtében jön létre és az oxidációs szekvencia miatt történik, amelyet ezek a gyökök elindítanak. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 87, pp 5144, 5147 July 1990. Floyd kimutatta, hogy a gyökfogó szer például az α -fenil-N-terc-butil-nitron (PBN) minimálisra csökkenti a szövet-károsodást egér gutaütés modellekben, lásd fenn. A modellben az egerek nyaki artériáját sebészeti elszűkítjük, majd meghatározott időtartam után a szűkítést eltávolítjuk úgy, hogy a környező szövetek újból vérrel ellátottakká váljanak. Az újra elindított véráram következtében beálló CNS-károsodást meg lehet határozni az agyban végbemenő proteinoxidáció mértékével vagy az egér viselkedésének vizsgálatával. A PMB anyaggal kezelt állatok kisebb CNS-károsodást mutattak, mint a kontrollállatok. Oliver és munkatársai, továbbá Phillis és munkatársai ugyancsak hasonló eredményeket kaptak PBN alkalmazásával. Lásd fent és Neuroscience Letter, 116 (1990) 315–319.

Mivel a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek gyökfogó anyagok, alkalmazhatók gutaütés kezelésére. A találmány szerinti vegyületek hatásosságát a gutaütés kezelésében továbbá kimutathatjuk a fent leírt egérmodell kísérlet segítségével is.

Az I. példa szerinti 3,4-dihidro-3,3-dimetil-izokinolin-N-oxid vegyületet egérmodell tesztvizsgálatban vizsgáltuk a fentieknek megfelelően. A pontos eljárást Chandler és munkatársai a Journal of Pharmacological Methods Vol. 14 137–146 (1985) közleményben írták le. A kapott eredményeket az 1–5. ábrákon foglaljuk össze.

Az agyi vértelenségnek kitett egerek jellegzetes viselkedést mutatnak, ami például az igen erősen megnövekedett mozgásiaktivitás. Az 1. ábrán bemutatjuk a találmány szerinti vegyület hatását a nem vértelen egerek mozgásiaktivitására. Az 1. ábra értékeiből kitűnik, hogy a találmány szerinti vegyület nem fejt ki hatást a mozgásiaktivitásra nem vértelen egerek esetében.

A 2. ábrán bemutatjuk a vértelenség által az egerek mozgásiaktivitására kifejtett hatást. Az adatok azt mutatják, hogy a vértelenség jelentősen megnöveli az egerek mozgásiaktivitását.

A 3. ábrán bemutatjuk a találmány szerinti vegyületek által kifejtett neuroprotektív hatást. Az egereket a találmány szerinti vegyülettel előkezeltük 30 perccel a vértelenség hatás kezdete előtt. A 30 mg/kg és 100 mg/kg dózis esetében a találmány szerinti vegyület jelentősen csökkentette ezen rágsálók mozgásiaktivitását, amely azt jelzi, hogy idegsejtszövetek védelme történt.

A 4. ábrán összehasonlítjuk az idegsejtvesztéséget vértelen egerekben, amelyek különféle dózisú találmány szerinti vegyületet kaptak kezelésként, illetve kontroll-egerekben és nem vértelen egerekben. Az adatok azt mutatják, hogy a találmány szerinti vegyület jelentős mennyiségű idegsejtszövetet megőrzött, amennyiben megfelelő dózisban adagoltuk.

Az 5. ábrán bemutatjuk az (I) általános képletű vegyület körébe beleértett más vegyületek védőhatását ugyanebben az egérmódelben. Valamennyi vegyületet 32 mg/kg dózisban adagoltuk, a védőhatást javíthatjuk, amennyiben a vegyületeket nagyobb dózisban adagoljuk. Az A vegyület az I. példa szerinti anyag, a B vegyület a III. példa szerinti anyag, a C vegyület a II. példa szerinti anyag, a D vegyület a IV. példa szerinti anyag, az E vegyület a XA) példa szerinti anyag, az F vegyület a VI. példa szerinti anyag és a G vegyület az V. példa szerinti anyag.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket alkalmazhatjuk véráram-újraindítás által indukált szövetkárosodás megelőzésére a gutaütésen kívül más vértelenség körülmények esetében is. A szívizom-infarktusban szenvedő betegek esetében vértelenség jelentkezik a szívizomszövetekben. Ez a vértelenség igen gyakran együtt jár a szívizomsejtek lebomlásával és ebből eredően azzal, hogy a szívizom összehúzódnási képessége csökken. Az újabb kutatások azt is kimutatták, hogy a károsodás jelentős része a véráram újra elindulásakor történik. Bolli és munkatársai kimutatták, hogy a véráram-újraindulása során oxigénhiány keletkezik a szívizomszövetekben, és hogy PBN-adagolás csökkenti a szívizom-károsodás mértékét, amely a véráram-újraindulás után bekövetkezik, *Free Rad. Res. Comms.*, Vol. 9, No. 3–6, pp 169–180. A véráram újraindulásából eredő károsodás továbbá létrejöhet máj-, vese- és bél-szövetekben is. A véráram-újraindulásból eredő károsodás felléphet továbbá a fekvőbetegek fekélyesedése esetében is (a felfekvési fekélyeknél), amelyeket elsősorban az ágyhoz kötött betegeknek kell figyelembe venni.

Az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók oxidatív károsodások megelőzésére, amely károsodások általában vértelen szövetekben a

véráram-újraindulását kísérik. Ahhoz, hogy ezt a hatást megfelelőképpen kifejtjük, szükséges, hogy a találmány szerinti vegyületeket a vértelenségi esemény indulása után 8 órán belül adagoljuk. A szakember felismeri, hogy a találmány szerinti vegyületek nem javítanak ki semmiféle, már bekövetkezett szövetkárosodást, amely a véráram-újraindulásából eredt. A leírásban a „kezelés” elnevezés alatt a találmány szerinti vegyületek azon képességét értjük, hogy ezek megakadályozzák a további károsodást, a további károsodás sebességének csökkentését idézik elő, illetve a létrejövő károsodás mértékét csökkentik.

Az oxigén szabad gyökök továbbá okozhatnak szövetkárosodást a vértelen szövetekben a véráram-újraindulásából eredő károsodásokon kívül is. A nagynyomású oxigén vagy oxigénben gazdag környezetben ugyancsak keletkezhetnek oxigén szabad gyökök. A hosszabb időn keresztül ilyen környezetben való tartózkodás eredményezhet szövetkárosodást. Például koraszülött csecsemők, akik hosszabb időt töltenek lélegeztetőkészülék alatt, gyakran permanens károsodást szenvednek szemükben és ebből lehetségesen akár vakság is kialakulhat az oxigénhiány következtében. A fizikai trauma, amely esetében nagymértékű vérzés történik az idegszövetekben, különösen az agy- és a gerincagyszövetekben, egy másik példája az oxigén szabad gyökök által kifejtett szövetkárosításnak. Oxigén szabad gyökök keletkeznek továbbá trombuszoldódás során is, amelyet például sztreptokinázzal, TPA hatóanyaggal vagy egyébekkel fejtünk ki. Továbbá oxigén szabad gyökök keletkezhetnek röntgensugárzás hatására és ezek miatt a szövetben a röntgensugárzás károsodást okoz.

Szabad gyökök keletkezhetnek számos sejt folyamatban, amelyet kimutathatunk a keringési sokk, a septicus sokk és a toxikus sokk esetében. Az ilyen gyökök túlzott mértékű képződése oka lehet a szervkárosodásnak és az ilyen esetekben bekövetkezett elhalálozásnak. Ennek megfelelően a PBN anyagról kimutatták, hogy jelentősen növeli számos állatmodell-kísérletben keringési sokk esetében a túlélést. *Hamburger & McCay; Circulatory Shock* 29:329–334 (1989) Novelli és munkatársai *Resuscitation* 18 195–205 (1989). Az (I) általános képletű, találmány szerinti vegyületek ugyancsak alkalmazhatók a keringési, septicus vagy toxikus sokk kezelésére.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek hatásosságát állati septicus sokk modellen mutattuk ki. A tesztvizsgálatban patkányokat endotoxinnal injektáltunk és a kontroll túlélési arányt határoztuk meg. Más patkánycsoportot előkezeltünk az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek egyikével, amelyet különböző dózisban alkalmaztunk, majd az állatoknak endotoxint adagoltunk és a túlélés mértékét a korábbi kontrollértékkel összehasonlítottuk. A tesztvizsgálatot az alábbi módon végeztük.

Hím Sprague Dawley patkányokat alkalmaztunk az egyes tesztvizsgálati csoportokban, amelyek tömege 215–300 g közötti. Endotoxint (30 mg/kg) adagoltunk intraperitoneális (IP) úton. A tesztvizsgálati vegyületet vagy a hordozóanyagot IP úton adagoltuk az endotoxin

adagolása előtt 30 perccel. Az alábbi eredményeket kaptuk.

III. táblázat

Endotoxinnal kezelt patkányok túlélési aránya (Az endotoxin kezelés után 72 órával)

Vegyület	Dózis (mg/kg)	Túlélési arány	%-os túlélés
Kontroll	–	15/60	25
I. példa	3	4/12	33
I. példa	10	7/12	58
I. példa	30	10/12	83
V. példa	3	3/10	30
V. példa	10	19/23	91
VI. példa	10	2/12	17
VI. példa	30	10/11	91

A szövetek oxidációja együtt jár továbbá számos krónikus idegsejt-lebomlási betegséggel. Ilyen idegszövet-lebomlási betegségek például a szenilis elmebaj, az Alzheimer-kór és a Parkinson-betegség. Az ilyen betegségben szenvedő betegeknek a találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk és ez vagy megakadályozza a további idegszövet-lebomlást vagy ennek sebességét csökkenti.

Abból a célból, hogy a találmány szerinti vegyületek terápiás hatását megfelelően kifejtjük, a vegyületeket megfelelő mennyiségben kell adagolni ahhoz, hogy az oxigén szabad gyököket befogják, illetve a szén középontú szabad gyököket befogják, amely gyökök a szövetkárosodás veszélyben szenvedő területen keletkezhetnek. A vegyületek hatásos dózishatára, amelyen belül kifejtik a fenti hatást, széles határérték között változhat attól függően, hogy milyen betegséget kezelünk, a beteg betegségének súlyossága milyen mértékű, milyen beteg kezelünk, milyen adott vegyületet adagolunk, milyen úton adagoljuk a hatóanyagot és milyen más háttérbetegségek vannak jelen a betegben stb. Jellemzően a találmány szerinti vegyületek terápiás hatásukat körülbelül 0,1 mg/kg/nap–körülbelül 300 mg/kg/nap dózishatáron belül kifejtik bármely fent leírt betegségállapot esetében. Esetenként kívánatos lehet ismételt napi adagolás alkalmazása, és ez a fent leírt körülményektől függően történhet.

Azon túlmenően, hogy gyökfogó hatású szerek, a találmány szerinti vegyületekről felfedeztük, hogy az (I) általános képletű vegyületek inhibíálják az interleukin-1 (IL-1) szekréciót. Az interleukin-1 (IL-1) egy molekulacsalád közös neve, amely molekulacsalád többféle biológiai hatást fejt ki. Az interleukin-1 elnevezést 1979-ben javasolták és a korábbi szakirodalom más néven jelöli ezeket az anyagokat. Murphy, British Journal of Rheumatology, 1985; 24 (suppl 1): 6–9 és Oppenheim és munkatársai, Immunology Today, Vol. 2, 45–55 (1986). Az IL-1 anyagot a stimulált makrofágok választják ki, és számos jelentős biológiai hatással rendelkezik, amely lehet például a T-limfocitaszaporodás elősegítése, illetve pirogén vagy progyulladás-kifejtő hatás.

Az IL-1 anyagok aktivitását a fent idézett két közleményben összefoglalták. Leírták, hogy az IL-1 anyagok közvetítik az akut fázisú gyulladásos válaszreakciót és pirogén, valamint progyulladás-keltő hatással rendelkeznek. Az IL-1 anyagok kötőszövet-változást indukálnak, és kimutatták, hogy lebontóenzimek kibocsátását indukálják kötőszöveti sejtekből, amelyek a csonteroziós helyeken találhatók a gyulladásos betegségek esetében, amely lehet például reumás ízületi gyulladás. Billingham, Brit. J. Rheumatology, 1985; 24 (suppl 1): 25–28. Dayer, Brit. J. Rheumatology, 1985; 24 (suppl 1): 21–24. Az akut fázisú gyulladás esetében az akut fázisú fehérjék képződését a hepatocitákban ugyancsak az IL-1 anyag mediálja, illetve egyéb citokin anyagok, mint például IL-6, mediálják. Whicher, Brit. J. Rheumatology, 1985; 24 (suppl 1): 21–24.

Az IL-1 ugyancsak mediátoranyagként szerepel a gyulladásos bőrbetegségben, a psoriasisban is. Camp és munkatársai, J. Immunology 1986; 137: 3469–3474, és Ristow, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987; 84: 1940–1944. Ugyanakkor citotoxikus hatást fejt ki a hasnyálmirigyben található inzulin termelő bétasejtekre, ennél fogva okozó faktora lehet bizonyos fajtájú diabetes mellitus kialakulásának. Bendtzen és munkatársai, Science 1986; 232: 1545–1547 és Marx. Science 1988; 239: 257–258. Továbbá úgy vélik, hogy az IL-1 szerepet játszik az atheroszklerotikus sérülések vagy atheroszklerotikus lemezek kialakulásában. Marx, Science 1988; 239, 257–258. Az IL-1 anyag továbbá stimulálja az ér-simaizomsejtek növekedését, illetve szaporodását, amely hatás különösen nagyobb, amennyiben az endogén prosztaglandinok nincsenek jelen vagy szintjük csökkentett, és ez az eredmény falának megvastagodását eredményezheti, ami például az atheroszklerózis esetében megtörténik. Libby és munkatársai Fed. Proc. March 1, 1987; Vol. 46, no. 3: 975, Abstract 3837.

Mivel a találmány szerinti vegyületek inhibíálják az IL-1 szekrécióját, alkalmazhatók számos betegség kezelésére. Ilyen betegségek lehetnek az ízületi gyulladás, a psoriasis, az atheroszklerózis és a diabetes. A találmány szerinti vegyületek aktivitása az IL-1 szekréció inhibíálásában in vitro és in vivo tesztvizsgálatokkal mutatható ki, amelyek a szakirodalomban ismertek. Egyik ilyen in vitro tesztvizsgálat azon a tényen alapul, hogy amennyiben humán makrofágokat endotoxin hatásának teszünk ki, a makrofágok IL-1 anyagot választanak ki.

Az IL-1 termelés in vitro vizsgálatának tanulmányozását megkönnyíti a makrofágok speciális tulajdonsága, hogy nem önkapcsolódóak például rugalmas felületen. A vizsgálatban humán perifériás vér monocitából származó makrofágokat alkalmaztunk, amelyek rugalmas adhézión jellemzőben dústítottak. Kétmillió ilyen makrofágot stimuláltunk 20 nanogram endotoxinnal 24 órán át. A tenyészet felúszót ezután összegyűjtöttük és az IL-1 tartalmat mértük enzimhez kötött immunszorbens vizsgálattal (ELISA). Ugyanezt a próbát végeztük el azzal az eltéréssel, hogy a tesztvizsgálati vegyület jelenlétében hajtottuk végre. A próbát addig végeztük, míg az IC₅₀ értéket kiszámíthattuk. Az alábbi eredményeket nyertük.

IV. táblázat
Humán makrofágok által végzett
interleukin-1 kibocsátás inhibíálása

Vegyület	IC ₅₀
I. példa	330 µmol
VI. példa	100 µmol
V. példa	200 µmol

A találmány szerinti vegyületek IL-1 szekréció inhibíálásában kifejtett hatását az alábbi in vivo tesztvizsgálattal is kimutathatjuk, amely azon alapul, hogy amennyiben egereknek endotoxint adagolunk, ez az állatokban az IL-1 vérbeni koncentrációnak jelentős emelkedését eredményezi. Átlagos 7 hím Charles-Dawley egereket alkalmaztunk a tesztvizsgálatban. Az egereket hordozóanyaggal injektáltuk és az IL-1 vérkoncentráció alapvonalát meghatároztuk egy IL-1 specifikus ELISA rendszerrel az adagolás után 90 perccel. Ezután az állatokba endotoxint és hordozóanyagot adagoltunk és meghatároztuk az IL-1 vérkoncentrációt, végül az állatokba endotoxint és a tesztvizsgálati vegyületet adagoltuk és az IL-1 vérkoncentrációra kifejtett hatást határoztuk meg. Az alábbi eredményeket kaptuk:

V. táblázat
Interleukin-1 vérkoncentráció egerekben

Tesztvizsgálati vegyület	Endotoxin	IL-1 (piko-gram/ml vérszérum)
hordozóanyag	nem	29,2
nem	igen	58,3
I. példa	igen	6,4
VI. példa	igen	10,2
V. példa	igen	4,7

Mivel a találmány szerinti vegyületek inhibíálják az IL-1 kibocsátást, alkalmazhatók ízületi gyulladás, psoriasis, diabetes kezelésére, illetve atheroszklerózis megelőzésére. Abból a célból, hogy a találmány szerinti vegyületek a fent leírt terápiás hatás kifejtéséért, a vegyületeket megfelelő mennyiségben kell adagolni ahhoz, hogy inhibíálják az interleukin-1 szekréciót. Ez az antiinterleukin-mennyiség függ az adott kezelendő betegség típusától, a betegség súlyosságától, a kezelt beteg fajtájától, az adagolt vegyület típusától, az adagolás útjától és egyéb jelen levő más betegségektől is. Jellemzően a találmány szerinti vegyületek terápiás hatást fejtenek ki körülbelül 10 mg/kg/nap körülbelül 100 mg/kg/nap dózishatáron belül bármely fent felsorolt betegség esetében. Esetenként kívánatos lehet ismételt napi adagolás alkalmazása és ez a fent leírt körülményektől függhet.

A találmány szerinti vegyületek számos úton adagolhatók. A vegyületek hatásosak orális adagolás esetében. A találmány szerinti vegyületek továbbá adagolhatók parenterálisan (például szubkután, intravénás, intramuszkuláris, intraperitoneális, gerincvelőbe végzett

adagolással). A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket a szakirodalomban ismert eljárásokkal állíthatjuk elő. Jellemzően a találmány szerinti vegyület hatásos védőhatást kifejtő mennyiségét elegyítjük valamely gyógyszerészetiileg elfogadható hordozóanyaggal.

Orális adagolás céljára a találmány szerinti vegyületek szilárd vagy folyékony készítménnyé alakíthatók, amely lehet például kapszula, pilula, tableta, pirula, olvadék, por, szuszpenzió vagy emulzió. A szilárd egy-ségdózis formák szokásos zselatin típusú kapszulákba foglalhatók, amelyek például felületaktív anyagokat, kenőanyagokat és inert töltőanyagokat, mint például laktózt, szukrózt és kukoricakeményítőt tartalmazhatnak, illetve lehetnek fenntartott hatóanyag kibocsátású készítmények.

Más eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületek tablettáformává alakíthatók szokásos tablettá alapanyagokkal, amelyek lehetnek például laktóz, szukróz és kukoricakeményítő, különféle kötőanyagokkal, mint például akácia, kukoricakeményítő vagy zselatin, dez-integráló szerekkel, mint például burgonyakeményítő vagy alginsav és kenőanyaggal, mint például sztearinsav vagy magnézium-sztearát. A folyékony készítményeket úgy állíthatjuk elő, hogy az aktív hatóanyagot vizes vagy nem vizes gyógyszerészetiileg elfogadható oldószerben oldjuk, amely tartalmazhat továbbá szuszpendálószerket, édesítőszerket, ízesítőszerket és tartósítószerket, amely anyagok a szakirodalomban ismertek.

Parenterális adagolás céljára a találmány szerinti vegyületeket fiziológiásan elfogadható gyógyszerészeti hordozóanyagban oldhatjuk, és oldat vagy szuszpenzió formában adagolhatjuk. Alkalmas, gyógyszerészetiileg elfogadható hordozóanyagok például a víz, a fiziológiás sóoldat, dextrózoldatok, fruktózoldatok, etanol vagy állati, növényi vagy szintetikus eredetű olajok. A gyógyszerészetiileg elfogadható hordozóanyag továbbá tartalmazhat tartósítóanyagokat, puffereket stb., amelyek a szakirodalomban ismert anyagok. Amennyiben a találmány szerinti vegyületeket gerincvelőbe adagoljuk, ezeket továbbá oldhatjuk a szakirodalomban ismert módon gerincvelő-folyadékban is.

A találmány szerinti vegyületek továbbá adagolhatók helyi úton is. Ezt egyszerűen úgy is készíthetjük, hogy az adagolandó találmány szerinti vegyületből oldatot készítünk, ahol előnyösen olyan oldószert alkalmazunk, ami elősegíti a transzdermális abszorpciót, mint például etanol vagy dimetil-szulfoxid (DSMO) és más hordozóanyagokat alkalmazhatunk vagy ezeket el is hagyhatjuk. Előnyös, helyi alkalmazásra használható formált alak lehet egy ragtapsz, amely tartályt vagy porózus membrán típusú tartályt vagy szilárd mátrixot tartalmaz.

Néhány alkalmazható transzdermális eszközt leírtak a 3,742,951 számú, a 3,797,494 számú, a 3,996,934 számú és a 4,031,894 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban. Az ilyen eszközök általában egy hátlapot tartalmaznak, amely meghatározza a felületüket, továbbá tartalmaznak egy aktív hatóanyag-gal szemben permeábilis ragasztóréteget, ami a másik

felületet határozza meg, ezek között pedig legalább egy tartóelemet is tartalmaznak, amely az aktív hatóanyagot tartalmazza. Más eljárás szerint az aktív hatóanyag számos mikrokapszulában található, amelyek a permeabilis adhéziós rétegben elosztottak. Bármelyik esetben az aktív hatóanyag folyamatos kibocsátása történik a tartályból vagy mikrokapszulákból a membránon át az aktív hatóanyagot áteresztő adhéziós rétegbe, amely adhéziós réteg a bőrrel vagy a nyálkahártyával érintkezik a betegben. Az aktív hatóanyagot a beteg a bőrön keresztül abszorbeálja egy szabályozott és előre meghatározott sebességgel, és így a betegnek az aktív hatóanyag szabályozott adagolása történik. Mikrokapszulák alkalmazása esetében a kapszulaképző szer is szolgálhat membránként.

Más transzdermális adagolásra alkalmas eszköz, amellyel a találmány szerinti vegyületet adagolhatjuk, a gyógyszerészetileg aktív hatóanyagot valamely mátrixban tartalmazza, amelyből kívánt, fokozatos és állandó, valamint szabályozott sebességgel kerül ki. A mátrix a vegyület számára permeabilis és diffúzió segítségével vagy mikropórusokon keresztül történő áram segítségével bocsátja ki. A kibocsátás sebessége meghatározott. Ilyen, membránt nem igénylő rendszert írtak le a 3,921,63 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban. A fenti eszközökkel legalább két típusú kibocsátás valósítható meg. A diffúzió révén történő kibocsátás akkor történik, amikor a mátrix nem porózus szerkezetű. A gyógyszerészetileg hatásos vegyület oldódik és magán a mátrixon keresztül diffundál. A mikropórusárammal történő kibocsátás akkor történik, amikor a gyógyszerészetileg hatásos vegyület folyékony fázison keresztül a mátrix pórusaiba kerül.

A találmány szerinti eljárást példákon keresztül mutattuk be, azonban beleértendő ebbe bármely olyan módosítás és alkalmazás vagy változtatás, felhasználás és adaptáció, amely nem változtatja meg a találmány elvét, és ezeket a szakember által végrehajtható módosításokat és változtatásokat is beleértjük a találmány tárgykörébe.

A leírásban alkalmazott elnevezések:

a) a „beteg” elnevezés alatt melegvérű állatokat, mint például tengerimalacot, egeret, patkányt, versenyegert, macskát, nyulat, kutyát, majmot, csimpánzt és humán egyedeket értünk;

b) a „kezelés” elnevezés alatt azt értjük, hogy a találmány szerinti vegyületek alkalmasak a beteg betegségének vagy bármely szövet károsodásának enyhítésére, megkönnyítésére vagy a károsodás előrehaladásának lelassítására, amely az adott betegséggel kapcsolatos;

c) „idegszövet-elfajulás” elnevezés alatt azt értjük, hogy az idegsejtek készletének egyre előrehaladottabb elhalása és eltűnése következik be olyan módon, amely az adott betegségre jellemző, és így ez agyi vagy más idegsejt károsodásához vezet;

d) „sokk” elnevezés alatt cirkulációs sokk, szeptikus sokk, toxikus sokk vagy bármely más, olyan körülményből előálló betegséget értünk, amelyben oxigénből származó gyökök az életfontosságú szervek nem megfelelő működését eredményezik a keringési rendszer révén;

e) az „oxigéngyök” elnevezés alatt bármely szén-centrumú gyököt, oxigéngyököt vagy bármely biomolekula-egységet értünk, amely párosítatlan elektront tartalmaz bármely fenti szövetkárosodás esetében.

5 Az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek továbbá elegyíthetők bármely inert hordozóanyaggal és alkalmazhatók laboratóriumi tesztvizsgálatokban abból a célból, hogy meghatározzuk a találmány szerinti vegyületek koncentrációját a vérérszérumban, a vizeletben stb., a szakirodalomban ismert eljárások szerint. A találmány szerinti vegyületek továbbá alkalmazhatók kutatási eszközként is molekuláris oxigénnel képzett addukt formában.

15

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű ciklusos nitronvegyületek és bázisaddíciós sóik előállítására, ahol az általános képletben

20 R_1 és R_2 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül 1–3 szénatomszámú alkilcsoport, vagy R_1 és R_2 jelentése együttesen egy 2–7 szénatomszámú alkilénlánc;

25 n jelentése 0, 1 vagy 2;

R_3 jelentése hidrogénatom, egy vagy kettő halogénatom, vagy egy vagy kettő 1–4 szénatomszámú alkoxics csoport,

azzal jellemezve, hogy

30 a) egy (3) általános képletű vegyület – melynél R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése a tárgyi körben megadott – oxaziridinyűrűjét felhasítjuk, vagy

b) egy (2) általános képletű vegyületet – melynél R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése a tárgyi körben megadott – oxidálunk, vagy

35 c) egy (2) általános képletű vegyületet – melynél R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése a tárgyi körben megadott – redukálunk, majd a kapott (4) képletű vegyületet oxidáljuk, és kívánt esetben a fenti eljárások bármelyikével kapott (I) általános képletű vegyületet bázisaddíciós sójává alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1992. 01. 30.)

2. Eljárás az (I) általános képletű ciklusos nitronvegyületek és bázisaddíciós sóik előállítására, ahol az általános képletben

45 R_1 és R_2 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül 1–3 szénatomszámú alkilcsoport, vagy R_1 és R_2 jelentése együttesen egy 4–7 szénatomszámú alkilénlánc;

50 n jelentése 0, 1 vagy 2;

R_3 jelentése hidrogénatom, egy vagy kettő halogénatom, vagy egy vagy kettő 1–4 szénatomszámú alkoxics csoport,

55 azzal jellemezve, hogy egy (3) általános képletű vegyület, melynél R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése a tárgyi körben megadott, oxaziridinyűrűjét felhasítjuk, és kívánt esetben a kapott vegyületeket bázisaddíciós sókká alakítjuk. (Elsőbbsége: 1991. 09. 12.)

3. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyeknél R_1 és

R_2 jelentése egyenként 1–3 szénatomszámú alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1991. 09. 12.)

4. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyeknél R_3 jelentése hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1991. 09. 12.)

5. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyeknél n jelentése 1, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1991. 09. 12.)

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyeknél R_1 és R_2 jelentése együttesen 4–7 szénatomszámú alkilénlánc, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1992. 01. 30.)

7. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyeknél R_3 jelentése hidrogénatom, n jelentése 1 és R_1 valamint R_2 jelentése egyaránt metilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1991. 09. 12.)

8. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyeknél R_3 jelentése hidrogénatom, n jelentése 1 és R_1 valamint R_2 jelentése együttesen $-(CH_2)_5-$ csoport vagy $-(CH_2)_4-$ csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1991. 09. 12.)

9. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – ahol az általános képletben R_1 , R_2 , R_3 és n jelentése az 1. igénypontban megadott – gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal és adott esetben egyéb adalék-

anyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1992. 01. 30.)

5 10. A 9. igénypont szerinti eljárás gutaütés kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő ható- és segédanyagokat alkalmazzunk.

(Elsőbbsége: 1992. 01. 30.)

10 11. A 9. igénypont szerinti eljárás szívizom-infarktus kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő ható- és segédanyagokat alkalmazzunk.

(Elsőbbsége: 1992. 01. 30.)

15 12. A 9. igénypont szerinti eljárás neurodegeneratív betegség kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő ható- és segédanyagokat alkalmazzunk.

(Elsőbbsége: 1992. 01. 30.)

20 13. A 9. igénypont szerinti eljárás sokk kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő ható- és segédanyagokat alkalmazzunk.

(Elsőbbsége: 1992. 01. 30.)

25 14. A 9. igénypont szerinti eljárás fizikai traumával, mint például túlzott vérzéssel járó szövethárosodás kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő ható- és segédanyagokat alkalmazzunk.

(Elsőbbsége: 1992. 01. 30.)

30 15. A 9. igénypont szerinti eljárás Interleukin-1 felszabadulást gátló gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő ható- és segédanyagokat alkalmazzunk.

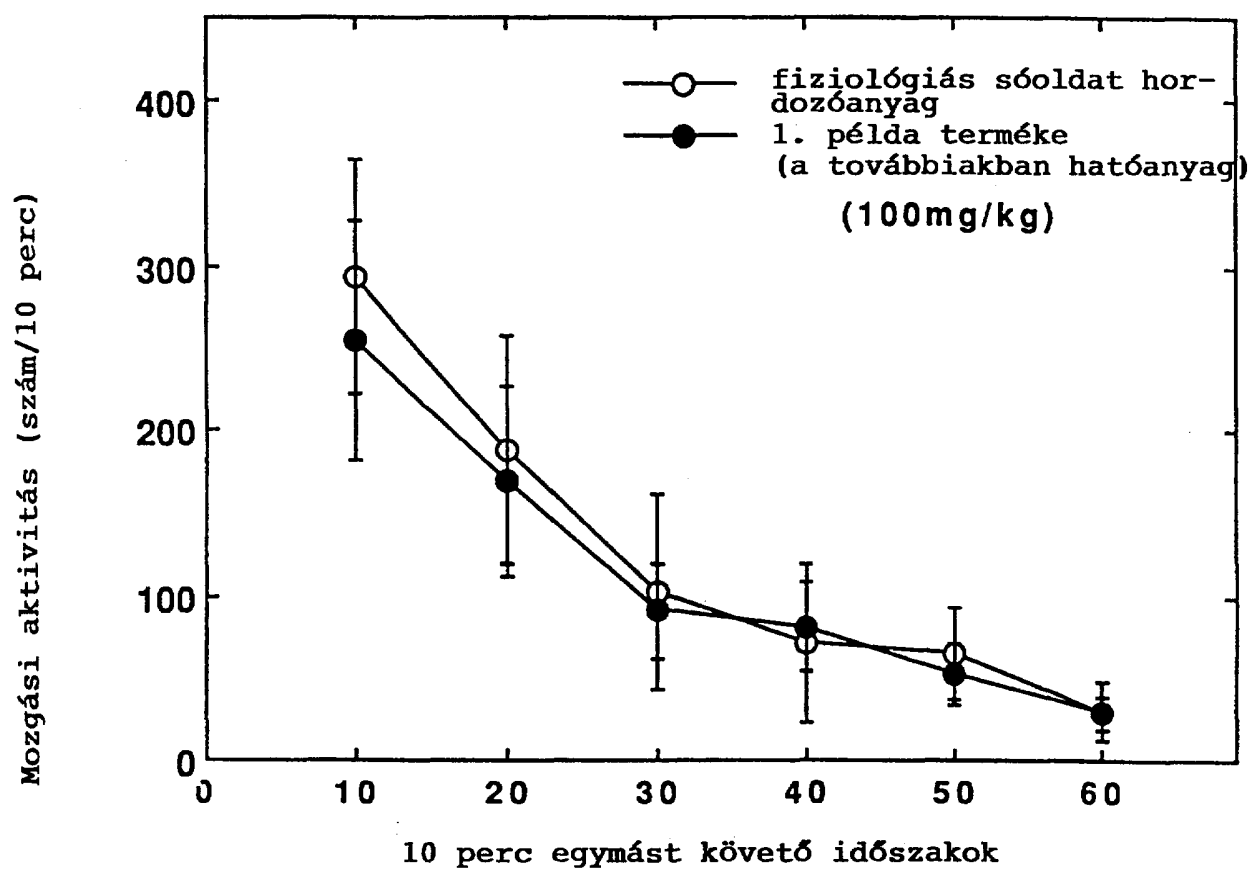
(Elsőbbsége: 1992. 01. 30.)

35 16. A 9. igénypont szerinti eljárás oxidatív szövethárosodást gátló gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő ható- és segédanyagokat alkalmazzunk.

(Elsőbbsége: 1992. 01. 30.)

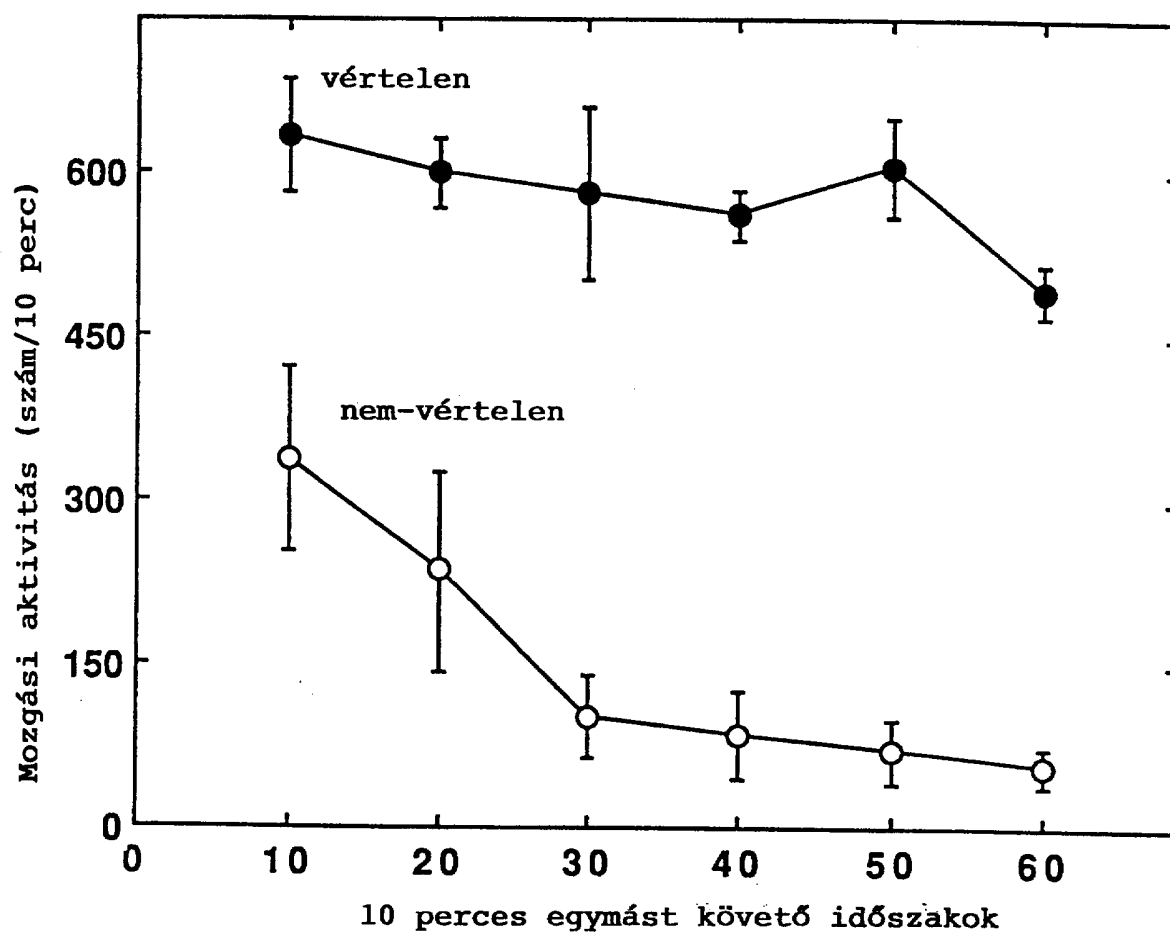
1. ÁBRA

A találmány szerinti vegyület hatása nem-vértelen
egerek mozgási aktivitására



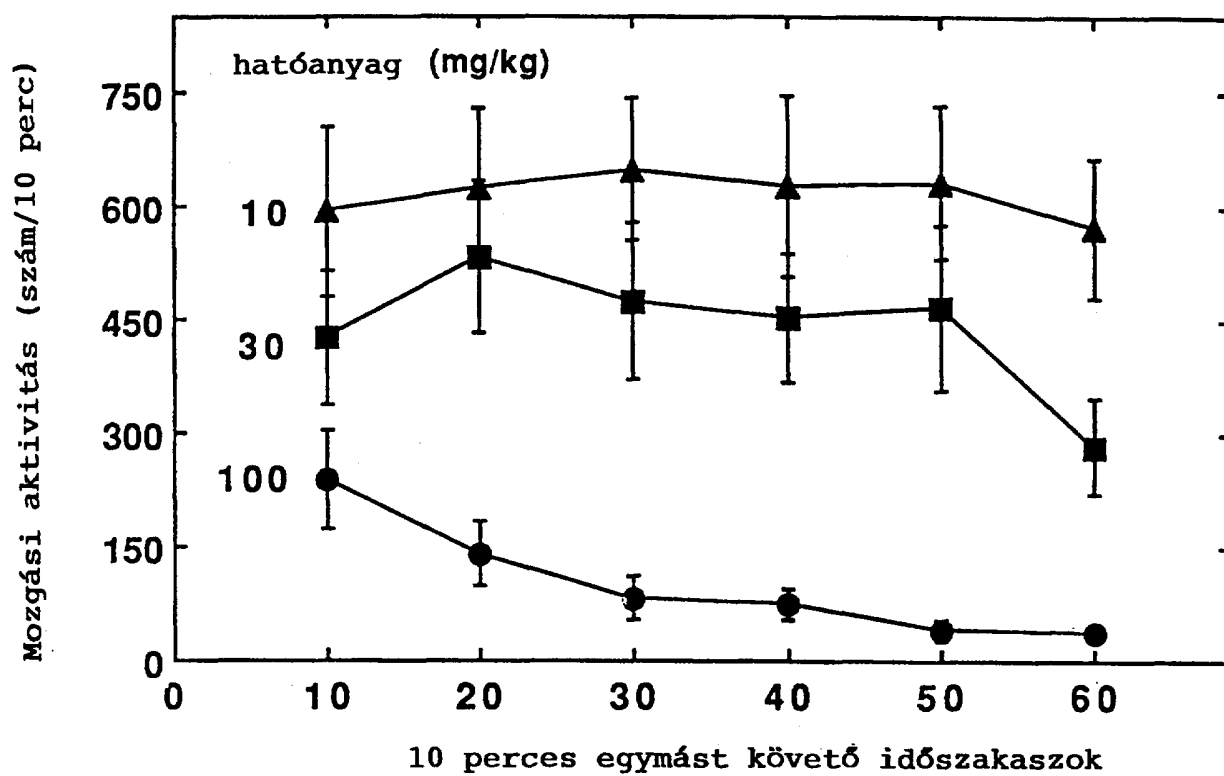
2. ÁBRA

5 perces vértelenség hatása egerek mozgási aktivitására
(hatóanyag nélkül)



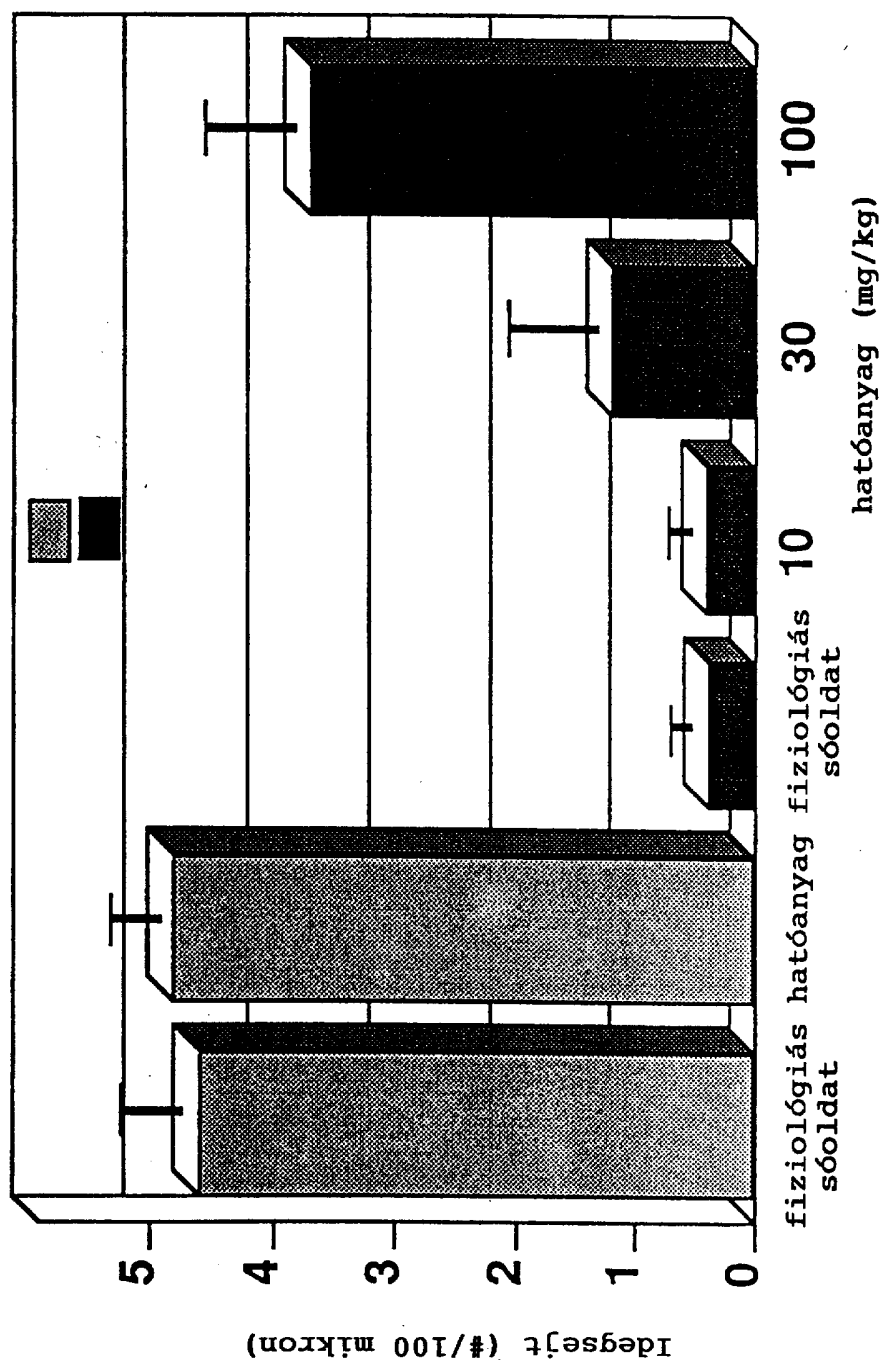
3. ÁBRA

A hatóanyag hatása a mozgási aktivitásra
5 perc vértelenség után



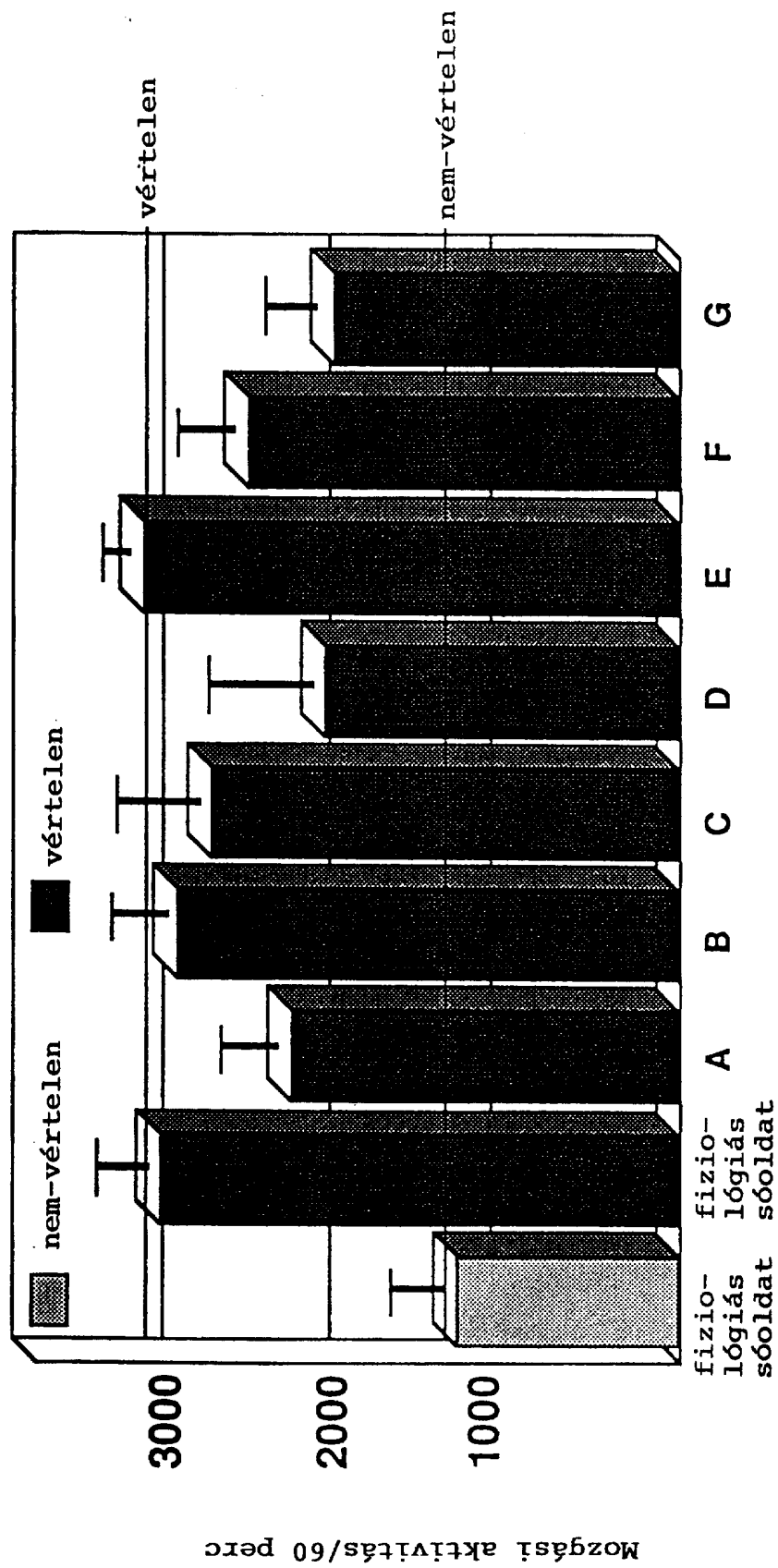
4. ÁBRA

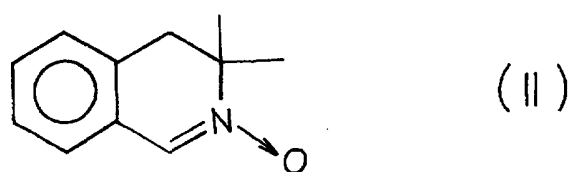
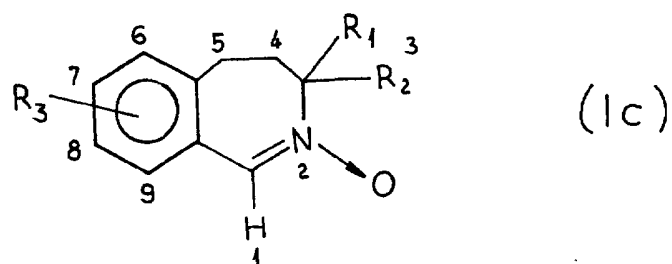
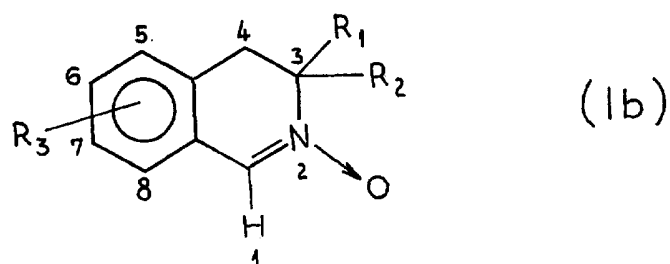
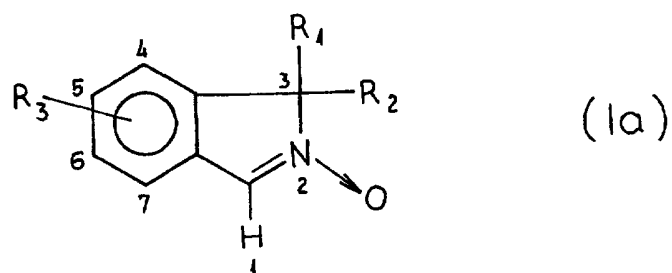
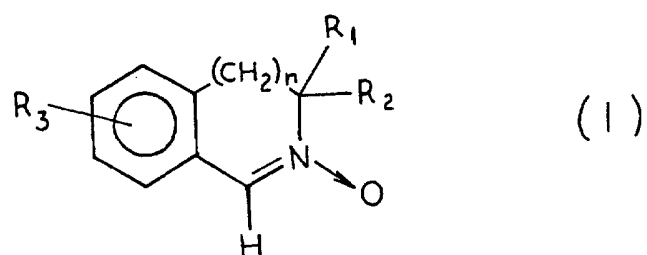
A hatóanyag hatása a vértelenség-indukált
idegsejt veszteségre

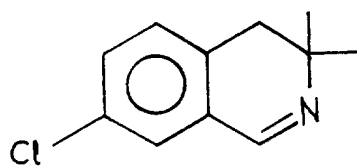


5. ÁBRA

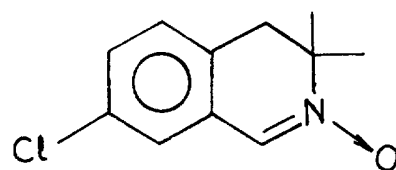
Ciklusos nitronok hatása egerekben a
mozgási aktivitásra



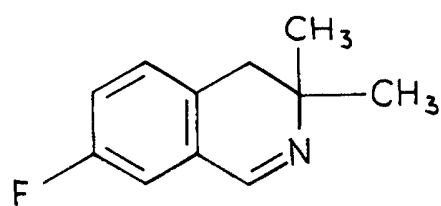




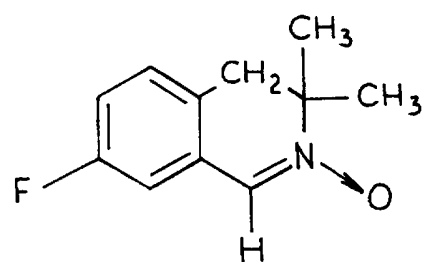
(III)



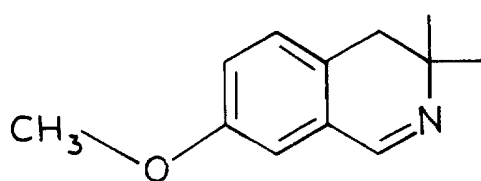
(IV)



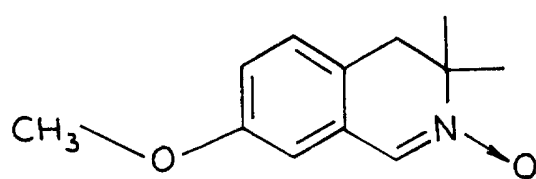
(V)



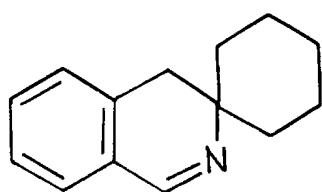
(VI)



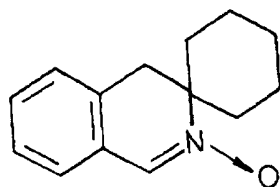
(VII)



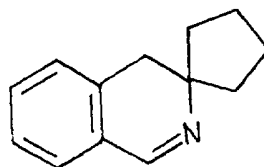
(VIII)



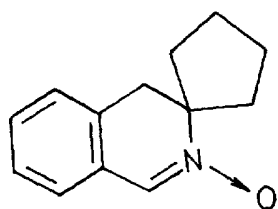
(IX)



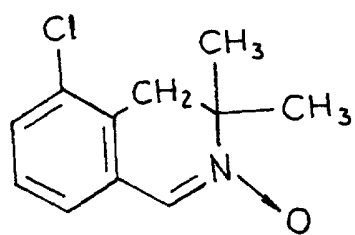
(X)



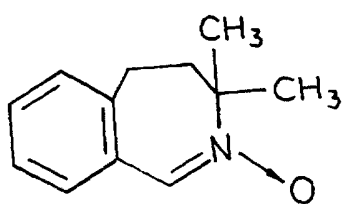
(XI)



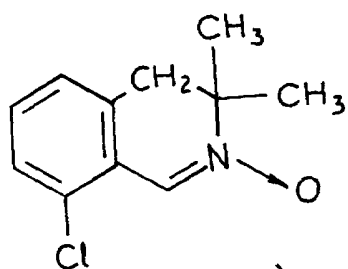
(XII)



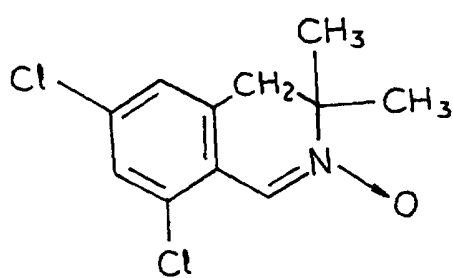
(XIX)



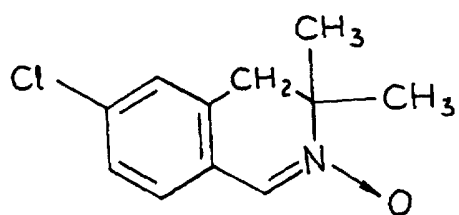
(XX)



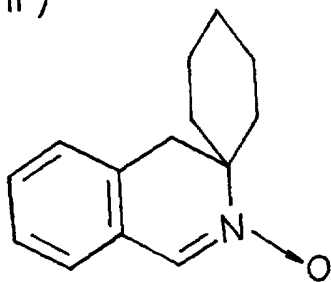
(XXI)



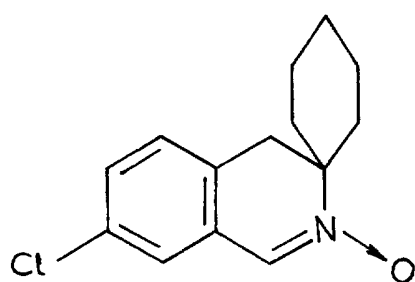
(XXII)



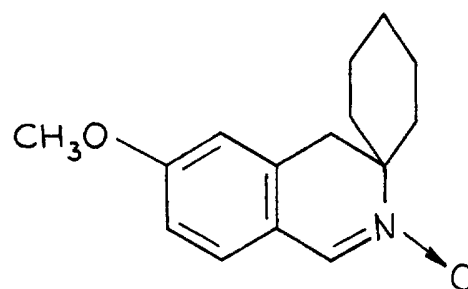
(XXIII)



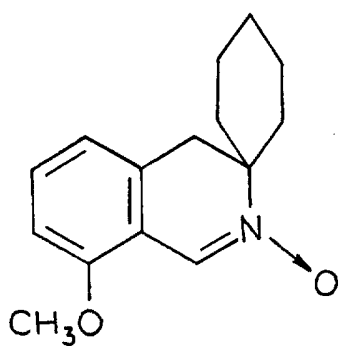
(XXIV)



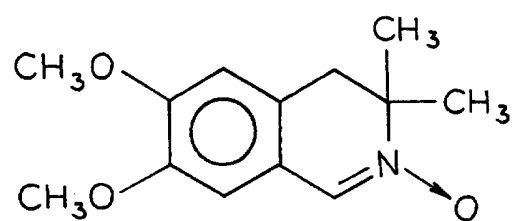
(XXV)



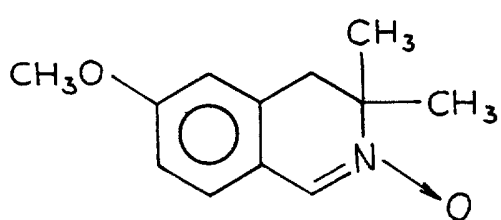
(XXVI)



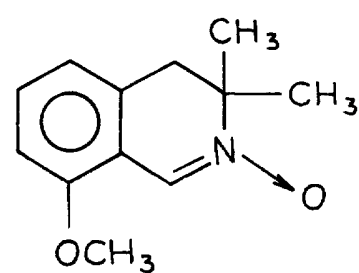
(XXVII)



(XXVIII)



(XXIX)



(XXX)

I Reakcióvázlat

