

KÖZZÉTÉTELT
PÉLDÁNY



70165

2392/93

57.573/MA

KIVONAT

Új 4,5-dihidro-4-oxo-pirrolo[1,2-a]kinoxalinok, megfelelő aza-
-analógjaik, és eljárás előállításukra

ASTA Medica Aktiengesellschaft, DREZDA,

NÉMETORSZÁGI SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1993.08.23.

Elsőbbsége: 1992.08.24. (P 42 28 095.8 sz.)

NÉMETORSZÁGI SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A találmány tárgyát (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik és kvaterner ammóniumsók, valamint ezek előállítására szolgáló eljárás képezik.)

Az (I) általános képletben a fenilgyűrű 6, 7, 8 vagy 9-helyzetben egy CH-csoport helyett nitrogénatomot is tartalmazhat,

R₁ 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinil-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxil-, 3-6 szénatomos alkeniloxil-, 3-6 szénatomos alkiniloxil-, 2-6 szénatomos alkanoiloxil-, benzoiloxil-, morfolino-karboniloxil-, 1-6 szénatomos alkiloxil-karboniloxil-, 1-6 szénatomos alkil-amino-karboniloxil-, 1-6 szénatomos dialkil-amino-karboniloxilcsoport, vagy az -Alk-A általános képletű csoport ahol Alk 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos hidroxil-alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport és A jelentése:

i/ hidrogénatom, halogénatom, hidroxicsoport, 1-6 szénatomos alkoxi-, 2-6 szénatomos alkanoiloxi-, fenilcsoport;

ii/ $(\text{NHR}_5, \text{-NR}_5\text{R}_6, \text{-NR}_5\text{R}_6\text{R}_7$ általános képletű csoport, piridil-amino-, imidazolil-, pirrolidinil-, N-/1-6 szénatomos/-alkil-pirrolidinil-, piperidil-amino-, N-(fenil-/1-4 szénatomos/-alkil)-piperidil-aminocsoport, ahol R_5 és R_6 azonos vagy egymástól eltérő és jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 3-7 szénatomos hidroxikikloalkil-, morfolino-/1-6 szénatomos/-alkil-, fenil-, fenil-/1-6 szénatomos/-alkil- vagy fenil-/2-6 szénatomos/-oxialkilcsoport - ahol a fenilcsoportok halogénatommal szubsztituáltak is lehetnek - és R_7 hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;)

iii/ a $-\text{CO}-\text{D}$ általános képletű csoport, ahol D fenilcsoport, (1-6 szénatomos)alkil-, (3-7 szénatomos) cikloalkil-, hidroxil-, (1-6 szénatomos) alkoxi-, (3-7 szénatomos) cikloalkoxil-, morfolino-, pirrolidino-, piperidino-, homopiperidino-, piperazincsoport, $-\text{NHR}_5$ vagy $-\text{NR}_5\text{R}_6$ általános képletű csoport, ahol R_5 és R_6 az előzőekben megadott jelentésű;

iv/ az /a/ általános képletű csoport, ahol n értéke 1-3 és E jelentése CH_2 , oxigénatom, kénatom, NH, CHOH, CH-/1-6 szénatomos/-alkoxicsoport, CH-/2-6 szénatomos/-alkanoiloxi-, CHC_6H_5 , CHCOD , $\text{CH-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, N-/1-6 szénatomos/-alkilcsoport, N-/1-6 szénatomos/-hidroxialkilcsoport, $\text{N-C}_6\text{H}_5$, $\text{N-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{N-CH(C}_6\text{H}_5)_2$, $\text{N-(CH}_2)_2\text{-OH}$, $\text{N-(CH}_2)_3\text{-OH}$ vagy NCOD és a fenilcsoportok (C_6H_5) halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkil-, metiléndioxi-, cianocsoporttal szubsztituáltak is lehetnek és D az előzőekben megadott jelentésű;

R_2 és R_3 azonos vagy egymástól eltérő és jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxycsoport, (1-6 szénatomos) alkil-, trifluor-metilcsoport, -CN, (1-6 szénatomos) alkoxi-, (3-6 szénatomos) alkeniloxi-, (3-6 szénatomos) alkiniloxycsoport, $(-NHR_5, -NR_5R_6, -NR_5R_6R_7)$ csoport - ahol R_5, R_6 és R_7 az előzőekben megadott jelentésű -) vagy a -G-Alk-A általános képletű csoport, ahol A az előzőekben megadott jelentésű és G oxigénatom, kénatom, NH vagy NR_5 ;

R_4 hidrogénatom vagy halogénatom,

míg R_1 hidrogénatom is lehet, ha R_2 /b/ általános képletű csoportot jelent és R_5 fenilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-fenil- vagy difenil-metilcsoport és R_3 és R_4 hidrogénatom.

(Nem tartoznak a találmány oltalmi körébe azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R_1 metil-, dimetil-amino-propil-, dimetil-amino-etil-, morfolino-etil- vagy pirrolidino-etilcsoportot jelent, R_2, R_3 és R_4 hidrogénatom és a fenilgyűrű nem tartalmaz nitrogénatomot.)

A találmány szerinti új vegyületek (gyógyászatilag hatásosak,) főként allerga- és asztmaellenes, továbbá anxiolitikus, hipotenzív (például szelektív α -blokkoló hatás), értágító (inodilatatorikus) valamint pozitív inotróp hatással (szelektív PDE-III-gátló hatás) rendelkeznek.

Handwritten signature

KÖZZÉTÉLLI
PÉLDÁNY



2397/93

57.573/MA

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

Új 4,5-dihidro-4-oxo-pirrolo[1,2-a]kinoxalinok, megfelelő aza-
-analógjaik és eljárás előállításukra

ASTA Medica Aktiengesellschaft, DREZDA,

NÉMETORSZÁGI SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

Feltalálók: dr. DIETER Hans-Reinhold, DARMSTADT,
Prof.dr. ENGEL Jürgen, ALZENAU,
DR. Klingler Karl-Heinz, LANGEN,
dr. KUTSCHER Bernhard, MAINTAL,
Prof.dr. SZELENYI Stefan, SCHWAIG,
dr. TUCKERMANN Ute Achterrath, MAINTAL,
dr. SCHMIDT Jürgen, GRÜNDAU,
dr. METZENAUER Peter, GRÜNDAU,

NÉMETORSZÁGI SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1993.08.23.

Elsőbbsége: 1992.08.24. (P 42 28 095.8 (sz))

NÉMETORSZÁGI SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A 400 583 számú európai szabadalmi bejelentés tárgyát az olyan (VII) általános képletű imido-kinoxalinok és aza-analógjaik képezik, ahol A nitrogénatomot vagy CH-csoportot jelent, B és D nitrogénatom vagy CH-csoport vagy B és D nitrogénatomot vagy CH-csoportot illetve egy szubsztituált szénatomot jelent; R, R₁ és R₂ jelentése hidrogénatom vagy különböző szerves szubsztituens.

Ezeket a vegyületeket pozitív inotróp, értágító hatású anyagokként említik.

Ezenkívül az Indian Journal of Chemistry, 10. kötet, 1972, 344-350 oldalain többek között az olyan (VIII) általános képletű vegyületek előállítását ismertetik, mely képletben R 3-dimetil-amino-propil-(1)-, 2-morfolino-etil-(1)-, 2-pirrolidino-etil-(1)- vagy 2-dimetil-amino-etil-(1)-csoportot jelenthet. E vegyületek farmakológiai hatásosságával kapcsolatban nem közöltek adatokat.

A találmány tárgyát (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik és kvaterner ammóniumsók, valamint ezek előállítására szolgáló eljárás képezik.

Az (I) általános képletben a fenilgyűrű 6, 7, 8 vagy 9-helyzetben egy CH-csoport helyett nitrogénatomot is tartalmazhat,

R₁ 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinil-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos alkeniloxi-, 3-6 szénatomos alkiniloxi-, 2-6 szénatomos alkanoiloxi-, benzoiloxi-, morfolino-karboniloxi-, 1-6 szénatomos alkiloxi-karboniloxi-, 1-6 szénatomos alkil-amino-karboniloxi-, 1-6 szénatomos dialkil-amino-karboniloxicssoport, vagy az -Alk-A általános

képletű csoport ahol Alk 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos hidroxil-alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport és A jelentése:

i/ hidrogénatom, halogénatom, hidroxics csoport, 1-6 szénatomos alkoxi-, 2-6 szénatomos alkanoiloxi-, fenilcsoport;

ii/ $-NHR_5$, $-NR_5R_6$, $-NR_5R_6R_7$ általános képletű csoport, piridil-amino-, imidazolil-, pirrolidinil-, N-/1-6 szénatomos/-alkil-pirrolidinil-, piperidil-amino-, N-(fenil-/1-4

szénatomos/-alkil)-piperidil-aminocsoport, ahol R_5 és R_6 azonos vagy egymástól eltérő és jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 3-7 szénatomos hidroxil-cikloalkil-, morfolino-/1-6 szénatomos/-alkil-, fenil-, fenil-/1-6 szénatomos/-alkil- vagy fenil-/2-6 szénatomos/-oxialkilcsoport - ahol a fenilcsoportok halogénatommal szubsztituáltak is lehetnek - és R_7 hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

iii/ a $-CO-D$ általános képletű csoport, ahol D fenilcsoport, 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-7 szénatomos cikloalkoxi-, morfolino-, pirrolidino-, piperidino-, homopiperidino-, piperazinocsoport, $-NHR_5$ vagy $-NR_5R_6$ általános képletű csoport, ahol R_5 és R_6 az előzőekben megadott jelentésű;

iv/ az /a/ általános képletű csoport, ahol n értéke 1-3 és E jelentése CH_2 , oxigénatom, kénatom, NH, CHOH, CH-/1-6 szénatomos/-alkoxics csoport, CH-/2-6 szénatomos/-alkanoiloxi-, CHC_6H_5 , $CHCOD$, $CH-CH_2C_6H_5$, N-/1-6 szénatomos/-alkilcsoport, N-/1-6 szénatomos/-hidroxil-alkilcsoport, $N-C_6H_5$, $N-CH_2C_6H_5$, $N-CH(C_6H_5)_2$, $N-(CH_2)_2-OH$, $N-(CH_2)_3-OH$ vagy $NCOD$ és a fenilcsoportok (C_6H_5) halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxi-,

trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkil-, metiléndioxi-, cianocsoporttal szubsztituáltak is lehetnek és D az előzőekben megadott jelentésű;

R_2 és R_3 azonos vagy egymástól eltérő és jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxicsoport, 1-6 szénatomos alkil-, trifluor-metilcsoport, -CN, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos alkeniloxi-, 3-6 szénatomos alkiniloxicsoport, $-NHR_5$, $-NR_5R_6$ $-NR_5R_6R_7$ csoport - ahol R_5 , R_6 és R_7 az előzőekben megadott jelentésű - vagy a -G-Alk-A általános képletű csoport, ahol A az előzőekben megadott jelentésű és G oxigénatom, kénatom, NH vagy NR_5 ;

R_4 hidrogénatom vagy halogénatom,

míg R_1 hidrogénatom is lehet, ha R_2 /b/ általános képletű csoportot jelent és R_5 fenilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-fenil- vagy difenil-metilcsoport és R_3 és R_4 hidrogénatom.

Nem tartoznak a találmány oltalmi körébe azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R_1 metil-, dimetil-amino-propil-, dimetil-amino-etil-, morfolino-etil- vagy pirrolidino-etilcsoportot jelent, R_2 , R_3 és R_4 hidrogénatom és a fenilgyűrű nem tartalmaz nitrogénatomot.

A találmány szerinti új vegyületek gyógyászatilag hatásosak, főként allerga- és asztmaellenes, továbbá anxiolitikus, hipotenzív (például szelektív α -blokkoló hatás), értágító (inodilatatorikus) valamint pozitív inotróp hatással (szelektív PDE-III-gátló hatás) rendelkeznek.

A találmány célja, hogy az új vegyületekkel kedvezőbb és jobb gyógyászati tulajdonságú vegyületeket bocsássunk rendelkezésre.

A találmány tárgya ezenkívül egy új, jobb eljárás az olyan (I) általános képletű kiindulási anyagok előállítására, ahol R_1 és R_4 hidrogénatom és R_2 és R_3 azonos vagy egymástól eltérő és jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, $-CF_3$, $-CN$, 1-6 szénatomos alkoxycsoport, aminocsoport, 2-6 szénatomos alkanoil-aminocsoport, $-NO_2$, hidroxil-, $-SO_3H$, $-CO_2H$, $-COO$ -/1-6 szénatomos/-alkil-, $CONH$ -/1-6 szénatomos/-alkil-, CON (/1-6 szénatomos/-alkil) $_2$, $-NHR_5$ vagy $-NR_5R_6$ általános képletű csoport, ahol R_5 és R_6 az (I) általános képletnél megadott jelentésű.

A találmány előnyös jellemzői például a következők:

Az (I) általános képletben előforduló alkil-, halogénalkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, alkil-amino-, alkanoil-amino-, alkanoiloxycsoportok illetve általánosságban az alkanoilcsoportok egyenes vagy elágazó láncúak lehetnek. Ugyanez érvényes az alkil- és alkiloxycsoportokra (=alkoxycsoportok) is, amennyiben azok más összetett csoportok (például monoalkil- vagy dialkil-aminocsoport, alkanoil-aminocsoport, alkoxi-karbonilaminocsoport és analóg csoportok) részét alkotják.

A 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport jelentése előnyösen ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport.

A 2-6 szénatomos alkenilcsoport előnyösen a propenilcsoportot, a 2-6 szénatomos alkinilcsoport előnyösen a propinilcsoportot jelenti.

Halogénatomként a klór-, bróm-, vagy fluoratom jön számításba, melyek közül a klór- és fluoratom előnyös. Az összetett csoportok részeként előforduló alkil- és alkoxycsoportok főként 1-4, előnyösen 1 vagy 2 szénatomot tartalmaznak. Az alka-

noilcsoportok, például az alkanoil-amino- vagy alkanoiloxicsop-
 tok főként 2-4, előnyösen 2-3 szénatomosak. Az Alk csoport főként
 1-4, előnyösen 2-3 szénatomot tartalmaz.

Előnyösek az olyan (I) általános képletű vegyületek,
 melyekben az R_1 , R_2 , R_3 és R_4 csoportok a következő jelentésűek:
 R_1 : hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy a /c/ általá-
 nos képletű csoport, ahol az egyik vagy mindkét fenilcsoport
 halogénatommal - főként fluoratómmal - is szubsztituált lehet.

R_2 : hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkoxics csoport vagy a G-Alk-A
 általános képletű csoport, ahol G oxigénatom, Alk 2-4 szénatomos
 csoport és A a $CO-NR_5R_6$ általános képletű csoport, ahol R_5 1-4
 szénatomos alkilcsoport és R_6 4-7 szénatomos ciklaalkilcsoport.
 Az R_2 csoport előnyösen 8-helyzetben található.

R_3 és R_4 : hidrogénatom.

Különösen kedvező tulajdonságokkal rendelkeznek például
 következő (I) általános képletű vegyületek:

D 21247 (1. példa), D 19897 (12. példa),
 D 20971 (28. példa), D 20467,
 D 20972 (29. példa), D 20469,
 D 20896 (11. példa), D 20354.

D 20354 = 4,5-dihidro-8-[2-hidroxi-3-(4-(2-metoxi-fenil)-
 piperazin-1-il)-propiloxi]-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pi-
 razin-hidroklorid,

D 20467 = 4,5-dihidro-8-[2-hidroxi-3-(4-benzhidril-piperazin-1-il)-propiloxi]-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin-dihidro-klorid-monohidrát,

D 20469 = 4,5-dihidro-8-[2-hidroxi-3-(4-fenil-piperidin-1-il)-propiloxi]-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin-hidroklorid.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, melyek aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak és általában racemátokként képződnek, az önmagukban ismert módszerek szerint, például egy optikailag aktív savval az optikailag aktív izomerekké alakítva hasíthatjuk. Az is lehetséges, hogy eleve egy optikailag aktív kiindulási anyagot reagáltatunk, így végtermékként a megfelelő optikailag aktív illetve diasztereomer alakot nyerjük. A találmány tehát magába foglalja - amennyiben az (I) általános képletben egy aszimmetrikus szénatom fordul elő - mind a D- és L-alakot, mind a DL-keveréket, és abban az esetben, ha kettő vagy több aszimmetrikus szénatom fordul elő, a megfelelő diasztereomer alakokat is.

Az eljárási körülmények és kiindulási anyagok megválasztásától függően az (I) általános képletű végtermékeket szabad alakban vagy sóik alakjában nyerjük. A végtermékek sóit az önmagukban ismert módszerekkel, például alkáliákkal vagy ioncserélőkkel kezelve ismét bázisokká alakíthatjuk. Ez utóbbiakból szerves vagy szervetlen, főként gyógyászatilag elfogadható sók képzésére alkalmas savakkal reagáltatva sókat nyerhetünk.

A találmány szerinti vegyületek alkalmasak gyógyászati összetételek előállítására. A gyógyászati összetételek illetve

gyógyszerek egy vagy több találmány szerinti vegyületet tartalmazhatnak. A gyógyászati készítmények előállításához a szokásos hordozó- és segédanyagokat használhatjuk.

Szintén a találmány tárgya eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik és kvaterner ammóniumsók előállítására - ahol a fenilgyűrű 6, 7, 8 vagy 9-helyzetben egy CH-csoport helyett nitrogénatomot is tartalmazhat,

R_1 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-5 szénatomos alkinil-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxil-, 3-6 szénatomos alkeniloxil-, 3-6 szénatomos alkiniloxil-, 2-6 szénatomos alkanoiloxil-, benzoiloxil-, morfolino-karboniloxil-, 1-6 szénatomos alkiloxil-karboniloxil-, 1-6 szénatomos alkil-amino-karboniloxil-, 1-6 szénatomos dialkil-amino-karboniloxilcsoport, vagy az -Alk-A általános képletű csoport ahol Alk 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos hidroxil-alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport és A jelentése:

i/ hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxil-, 2-6 szénatomos alkanoiloxil-, fenilcsoport;

ii/ $-NHR_5$, $-NR_5R_6$, $-NR_5R_6R_7$ általános képletű csoport, piridil-amino-, imidazolil-, pirrolidinil-, N-/1-6 szénatomos/-alkil-pirrolidinil-, piperidil-amino-, N-(fenil-/1-4 szénatomos/-alkil)-piperidil-aminocsoport, ahol R_5 és R_6 azonos vagy egymástól eltérő és jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 3-7 szénatomos hidroxil-cikloalkil-, morfolino-/1-6 szénatomos/-alkil-, fenil-, fenil-/1-6 szénatomos/-alkil- vagy fenil-/2-6 szénatomos/-oxialkilcsoport - ahol a fenilcsoportok halogénatommal szubsztituáltak is lehetnek - és R_7 hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

iii/ a $-CO-D$ általános képletű csoport, ahol D fenilcsoport, 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxil-, 3-7 szénatomos cikloalkoxil-, morfolin-, pirrolidin-, piperidin-, homopiperidin-, piperazinocsoport, $-NHR_5$ vagy $-NR_5R_6$ általános képletű csoport, ahol R_5 és R_6 az előzőekben megadott jelentésű;

iv/ az $/a/$ általános képletű csoport, ahol n értéke 1-3 és E jelentése CH_2 , oxigénatom, kénatom, NH, CHOH, CH-/1-6 szénatomos/-alkoxics csoport, CH-/2-6 szénatomos/-alkanoiloxil-, CHC_6H_5 , $CHCOD$, $CH-CH_2C_6H_5$, N-/1-6 szénatomos/-alkilcsoport, N-/1-6 szénatomos/-hidroxil-alkilcsoport, $N-C_6H_5$, $N-CH_2C_6H_5$, $N-CH(C_6H_5)_2$, $N-(CH_2)_2-OH$, $N-(CH_2)_3-OH$ vagy $NCOD$ és a fenilcsoportok (C_6H_5) halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxil-, trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkil-, metiléndioxil-, cianocsoporttal szubsztituáltak is lehetnek és D az előzőekben megadott jelentésű;

R_2 és R_3 azonos vagy egymástól eltérő és jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxics csoport, 1-6 szénatomos alkil-, trifluor-metilcsoport, $-CN$, 1-6 szénatomos alkoxil-, 3-6 szénatomos alkeniloxil-, 3-6 szénatomos alkiniloxics csoport, $-NHR_5$, $-NR_5R_6$ $-NR_5R_6R_7$ - ahol R_5 , R_6 és R_7 az előzőekben megadott jelentésű - vagy a $-G-Alk-A$ általános képletű csoport, ahol A az előzőekben megadott jelentésű és G oxigénatom, kénatom, NH vagy NR_5 ;

R_4 hidrogénatom vagy halogénatom,

míg R_1 hidrogénatomot is lehet, ha R_2 /b/ általános képletű csoportot jelent és R_5 fenilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxil-fenil- vagy difenil-metilcsoport és R_3 és R_4 hidrogénatom, kivéve az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol R_1 metil-, dime-

til-amino-propil-, dimetil-amino-etil-, morfolino-etil- vagy pirrolidino-etilcsoportot jelent, R_2 , R_3 és R_4 hidrogénatom és a fenilgyűrű nem tartalmaz nitrogénatomot - azzal jellemezve hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületbe - ahol R_2 , R_3 és R_4 a fent megadott jelentésű - egy R_1 Hal általános képletű vegyülettel, ahol R_1 a hidroxicsoport kivételével a fent megadott jelentésű, reagáltatva R_1 csoportot vezetünk be; és/vagy

b) egy (II) általános képletű vegyületbe, ahol R_2 hidroxicsoport, és R_3 és R_4 a fent megadott jelentésű, egy Hal-Alk-A általános képletű vegyülettel reagáltatva az Alk-A csoportot vezetjük be, ahol alk és A a fent megadott jelentésű, a keletkezett vegyületeket az R_2 és R_3 és az R_1 csoport kiegészítése céljából is alkilezzük, acilezzük, amináljuk és/vagy amennyiben R_1 1-6 szénatomos alkoxicsoportot jelent az alkilétercsoportot hidroxicsoporttá hasítjuk és a kapott vegyületeket adott esetben sóikká alakítjuk.

Az eljárás során oldószer nélkül vagy egy megfelelő oldó- vagy diszpergálószer jelenlétében dolgozhatunk. Oldó- vagy diszpergálószereként például a következők jönnek számításba: aromás szénhidrogének, mint például a benzol, mezitilén, toluol, xilol, piridin; rövidszénláncú alifás ketonok, mint például az aceton, metiletlketon; halogénezett szénhidrogének, például a kloroform, 1,2-diklóretán, széntetraklorid, klórbenzol, metilénklorid; éterek, például a tetrahidrofurán, dioxán, diizopropiléter; szulfoxidok, például a dimetilszulfoxid; tercier savamidok, például a dimetilformamid, dimetilacetamid, hexametil-foszfoszav-triamid, tetrametil-karbamid, N-metil-pirrolidon; rö-

vidszénláncú alkoholok, például a metanol, etanol, izopropanol, amilalkohol, butanol, terc-butanol, valamint az említett oldószer-elegyei, adott esetben vízzel alkotott elegyei is.

A reakciót előnyösen védőgáz atmoszférában végezzük. Védőgázként a nitrogén és az argon jön számításba.

A reakció során például 20°C és 200°C, előnyösen 40°C és 160°C vagy 50°C és 120°C közti hőmérsékletnél is dolgozhatunk.

Amennyiben egy oldó- vagy diszpergálószerrel használunk gyakran ennek a visszafolyási hőmérsékleténél végezzük a reakciót. A folyamat gyakran már szobahőmérsékleten is lejátszódik, illetve 40-120°C-on megy végbe.

A kiindulási anyagokban R_1 halogénatom jelentése előnyösen klór-, bróm vagy jódatom. Ez érvényes a Hal-Alk-A általános képletű kiindulási vegyületekre is.

A reakciót előnyösen savkötőszerek, például alkálifém-karbonátok (káliumkarbonát, nátriumkarbonát), alkálifém-acetátok, alkálifém-hidroxidok vagy tercier bázisok (triethylamin, piridin) jelenlétében végezzük.

A (II) általános képletű kiindulási anyagot előnyösen valamely fémsója alakjában alkalmazzuk. Főként az alkálifémsók (Na, K, Li) jönnek számításba.

Az alkálifémsók előállítására például a megfelelő alkálifém-hidridek, -amidok, -alkoholátok vagy akár maguk az alkálifémek segítségével oldószerben (rövidszénláncú alkohol, aromás szénhidrogén) vagy vizes alkálifémmel (például NaOH) történik.

Alkilezés, acilezés és aminálás

Az alkilezés, acilezés és aminálás ebben az esetben azaminocsoportok és/vagy hidroixcsoportok acilezését vagy alkilezését vagy egy halogénatom aminocsoporttal illetve alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoporttal történő helyettesítését jelenti. Az alkilezést illetve acilezést például R-Hal, ArSO_2OR és $\text{SO}_2(\text{OR})_2$ általános képletű vegyületekkel reagáltatva végezzük, mely képletekben Hal halogénatom, főként klór-, bróm- vagy jódatom és Ar egy aromás csoport, például egy, adott esetben egy vagy több rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport és R jelentése például 1-6 szénatomos alkilcsoport, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 2-6 szénatomos alkanoilcsoport, benzoil-, morfolino-karbonil-, 1-6 szénatomos alkiloxi-karbonil-, 1-6 szénatomos alkil-amino-karbonil-, 1-6 szénatomos dialkil-amino-karbonilcsoport, a COD általános képletű csoport, ahol D az előzőekben megadott jelentésű, vagy Ar-(1-6 szénatomos)-alkilcsoport.

Példaként a megfelelő p-toluolszulfonsav-alkilészterek, a megfelelő dialkilszulfátok, a megfelelő alkilhalogenidek és más hasonlóak említhetők. Az alkilező és acilező reakciót adott esetben szokásos savkötőszerek, például alkálifém-hidroxidok, -karbonátok, -hidrokarbonátok, -hidrogénkarbonátok, alkáliföldém-karbonátok, -acetátok, terciér aminok (például trialkilaminok, például trietilamin), piridin vagy alkálifémhidridek hozzáadása közben, 0°C és 200°C , előnyösen 40°C és 140°C közti hőfokon, inert oldó- vagy szuszpendálószerben végezzük. Oldó- vagy diszpergálószerként például a következők jönnek számításba: aromás

szénhidrogének, például a benzol, toluol vagy a xilol; alifás ketonok, például az aceton vagy a metil-etilketon; halogénezett szénhidrogének, például a kloroform, széntetraklorid, klórbenzol vagy a metilénklorid; alifás éterek, például a butiléter; ciklusos éterek, például a tetrahidrofurán vagy dioxán; szulfoxidok, például a dimetilszulfoxid; tercier savamidok, például a dimetilformamid, N-metil-pirrolidon vagy a hexametil-foszforsavtriamid; alifás alkoholok, például a metanol, etanol, izopropanol, amilalkohol, vagy a terc-butanol; cikloalifás szénhidrogének, például a ciklohexán és más hasonlóak. Reakcióközegként megfelelőek az említett oldószerek vízzel alkotott elegyei is. A reakciót gyakran az alkalmazott oldó- vagy diszpergálószer visszafolyási hőmérsékleténél végezzük. Az alkilező reakciókomponenst általában feleslegben alkalmazzuk. Az alkilezést tetraalkil-ammóniumsók (főként -halogenidek) jelenlétében alkálifémhidroxidokat is alkalmazva 0-100°C-on, előnyösen 20-80°C-on, aprotikus oldószerben, vagy akár kloroformban vagy metilénkloridban reagáltatva végezzük. Aprotikus oldószerekként a következők jönnek számításba: tercier amidok (dimetilformamid, N-metil-pirrolidon, hexametil-foszforsavtriamid), dimetilszulfoxid, acetonitril, dimetoxietán, aceton, tetrahidrofurán.

Acilezésnél például az amino- vagy hidroxicsoporthoz egy -COD általános képletű csoportot (D az előzőekben megadott jelentésű), -CO-(1-6 szénatomos)-alkil-, benzoil- vagy egy 1-6 szénatomos alkoxi-karbonilcsoportot vezetünk be. Ebben az esetben az önmagukban ismert módszerek szerint a megfelelő savhalogenideket (-kloridok, -bromidok), például a karb-(1-6 szénatomos)-alkoxi-halogenideket vagy a megfelelő anhidrideket reagáltatjuk.

A reakció során előnyösen 30°C és 120°C közti hőmérsékleten dolgozunk.

Az alkilezésnél és acilezésnél adott esetben úgy is eljárhatunk, hogy először az alkilezendő illetve acilezendő vegyületből egy alkálifém-vegyületet képzünk (nátrium-, kálium- vagy akár lítiumsót), inert oldószerben, például dioxánban, dimetilformamidban, benzolban vagy toluolban egy alkálifémmel, alkálifémhidriddel vagy alkálifémamiddal (főként nátriummal vagy nátrium-vegyületekkel) vagy butillítiummal 0°C és 150°C közti hőmérsékleten reagáltatva és ezt követően adagoljuk az alkilező reagenst.

Az említett alkilező- és acilezőszerek helyett egyéb, ilyen esetekben használatos, kémiaailag egyenértékű reagenseket is alkalmazhatunk (lásd például L.F. És Mary Fieser "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley és fiai, Inc., New York, 1967, I. kötet; 1303-1304. oldal, és II. kötet 471. oldal).

Az előforduló acilcsoportok, mint például a karb-(1-6 szénatomos)-alkoxicsoportok, 2-6 szénatomos alkanoilcsoportok és más hasonló csoportok szolvolitikusan hasíthatók. A hasítást az önmagukban ismert módszerekkel, például savakkal (ásványi savakkal, például sósavval, kénsavval vagy főként tömény halogénhidrogénsavakkal, például HBr/jégecet rendszerrel) végzett elszappanosítással vagy bázikus anyagokkal (káliumhidroxid, nátriumkarbonát, vízzel vagy alkohollal készített alkáli-oldatok, vizes ammónia) 10°C és 150°C, főként 20°C és 100°C közti hőfokon kezelve végezzük.

Az aminálás során egy halogén-alkilcsoport (például R_1 egy Alk-A csoportot és/vagy R_2 és R_3 G-Alk-A csoportot jelent, ahol A halogénatom, például klór-, bróm- vagy jód-



tom) reagál egy $-NHR_5$, $-NR_5R_6$, $-NR_5R_6R_7$, továbbá piridil-amino-, imidazolil-, pirrolidinil-, N-(1-6 szénatomos)-alkil-pirrolidinil- piperidil-amino- vagy egy N-[fenil-(1-4 szénatomos)-alkil]-piperidil-aminocsoporttal, ahol R_5 és R_6 azonos vagy egymástól eltérő és jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 3-7 szénatomos hidroxil-cikloalkil-, morfolino-(1-6 szénatomos)-alkil-, fenil-, fenil-(1-6 szénatomos)-alkil- vagy fenil-(2-6 szénatomos)-oxialkilcsoport, ahol a fenilcsoportok halogénatommal szubsztituáltak is lehetnek és R_7 hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport. Az aminálás történhet továbbá úgy, hogy egy előzőekben említett halogén-alkilcsoport reagál egy olyan /a'/ általános képletű aminnal, ahol n értéke 1-3 lehet és E jelentése CH_2 , oxigénatom, kénatom, NH, CHOH, CH-(1-6 szénatomos)-alkiloxicssoport, CH-(2-6 szénatomos)-alkanoiloxicssoport, CHC_6H_5 , $CHCOD$, $CH-CH_2C_6H_5$, N-(1-6 szénatomos)-alkilcsoport, N-(1-6 szénatomos)-hidroxil-alkilcsoport, $N-C_6H_5$, $N-CH_2C_6H_5$, $N-CH(C_6H_5)_2$, $N-(CH_2)_2-OH$, $N-(CH_2)_3-OH$ vagy $NCOD$, és a fenilcsoportok (C_6H_5) halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxilcsoporttal, trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkil-, metiléndioxi- vagy cianocsoporttal szubsztituáltak is lehetnek és D jelentése fenilcsoport, 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxil-, 3-7 szénatomos cikloalkoxil-, morfolino-, pirrolidin-, piperidin-, homopiperidin-, piperazinocsoport, $-NHR_5$ vagy $-NR_5R_6$ általános képletű csoport és R_5 és R_6 az előzőekben megadott jelentésű.

Ezt a reakciót az előzőekben ismertetett körülmények között végezzük.

Az étercsoportok hasítása például oldószer nélkül vagy egy inert oldószerben bórtribromiddal, bórtrifluoriddal, alumíniumkloriddal, szilíciumtetrakloriddal, alumíniumtribromiddal, nátrium-metiltioláttal, $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl} + \text{NaJ}$ rendszerrel -70°C és 200°C közti hőmérsékleten történik. Ennél az éterhasításnál oldószerként például a következők jönnek számításba: alifás halogén-szénhidrogének, például a metilénklorid, aromás szénhidrogének, például a benzol, toluol vagy a xilol, halogénezett aromás szénhidrogének, például a klórbenzol vagy diklórbenzol, továbbá a dimetilformamid vagy az acetonitril.

Az éterhasítást végezhetjük továbbá jódhidrogénnel, klórhidrogénnel (például alkoholos sósavval) piridinhidrokloriddal, brómhidrogénnel vagy metil-megnéziumjodiddal oldószer jelenlétében vagy anélkül 0°C és 150°C közti hőmérsékleten. Az utóbb említett hasításnál oldószerként a következők jönnek számításba: 1-6 szénatomos alkilcsoportokat tartalmazó alifás éterek vagy a víz.

A reakciókörülmények és az előzőekben említett reakciók komponenseinek leírása a kiindulási anyagok előállítási eljárásánál is megtalálható. A (III) és (IV) általános képletű vegyületeket egymással egy oldó- illetve szuszpendáló-szerben (rövidszénláncú alifás alkoholok, dimetilszulfoxid, víz és vízzel készített elegyek) 10°C és 150°C , előnyösen 20°C és 80°C közti hőmérsékleten reagáltatjuk. Célszerűen bázikus anyagok, például alkálifémkarbonátok, terciér alifás aminok vagy piridin jelenlétében dolgozunk.

(VI) általános képletű vegyületeket előállítására az (V) általános képletű vegyületek redukív kezelésével

Ennél a redukciónál különösen megfelelő módszernek bizonyult a katalitikus hidrogénezés. Katalizátorokként például a következők jönnek számításba: Raney-nikkel, nemesfémek, például a palládium vagy a platina, valamint ezek vegyületei, hordozóval, például szénnel, bárium-szulfáttal, kalcium-szulfáttal vagy más hasonlóval együtt vagy anélkül alkalmazva. A nitrocsoport hidrogénezését előnyösen 20°C és 100°C közti hőmérsékleten, körülbelül 1-70 bar nyomáson, oldószerben végezzük. Oldószerekként például a következők jönnek számításba: 1-4 szénatomos alkanolok, 2-4 szénatomos diolok és ezek rövidszénláncú alkiléterei; ciklusos éterek, például a dioxán, tetrahydrofuran, továbbá a metoxietanol, víz, aromás szénhidrogének (benzol, toluol, xilol) valamint az említett oldószerek elegyei. A redukált vegyületek elkülönítésénél néhány esetben előnyös lehet, ha a hidrogénezendő reakcióelegyhez a reagáltatás elején szárítószert, például nátrium- vagy magnézium-szulfátot adunk.

A redukciót azonban naszcensz hidrogénnel, például cink/sósav, ón/sósav, vas/sósav, vas/jégecet rendszerrel vagy a kénhidrogén sóival alkohol/víz elegyben körülbelül 70°C és körülbelül 120°C közti hőmérsékleten vagy aktivált alumíniummal vizet tartalmazó éterekben, 20°C és 40°C közti hőmérsékleten vagy ón(II)klorid/sósav keverékkel vagy ammóniumformiáttal is végezhetjük.

Szintén a találmány tárgya eljárás olyan (Ia) általános képletű vegyületek előállítására -

ahol a fenilgyűrű 9-helyzetben egy CH-csoport helyett egy nitrogénatomot is tartalmazhat, és

R_1 hidrogénatom;

R_2 és R_3 azonos vagy egymástól eltérő és jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, $-CF_3$, $-CN$, 1-6 szénatomos alkoxicssoport, amino-, 2-6 szénatomos alkanoil-aminocsoport, $-NO_2$, hidroxicssoport, $-SO_3H$, $-CO_2H$, $-COO$ -(1-6 szénatomos)-alkil-, $-CONH$ -(1-6 szénatomos)-alkil-, $-CON$ -(/1-6 szénatomos/-alkil) $_2$, $-NHR_5$ vagy $-NR_5R_6$ általános képletű csoport, ahol R_5 és R_6 az előzőekben megadott jelentésű - azzal jellemezve, hogy egy (III) általános képletű vegyületet, ahol R_2 és R_3 az előzőekben megadott jelentésű, Y nitrogénatom vagy CH-csoport és X fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, egy (IV) általános képletű vegyülettel (V) általános képletű vegyületté reagáltatunk, melyet redukcióval (VI) általános képletű vegyületté alakítunk, és ebből oxigénnel vagy egy oxigént szolgáltató szerrel reagáltatva (Ia'') általános képletű vegyületet nyerünk.

Az imént említett eljárást az alábbiakban részletesen is ismertetjük.

N-aril- vagy N-piridil-2-etoxi-karbonil-4-hidroxi-pirrolidinek [(V) általános képletű vegyületek] szintézisének általános leírása:

/A/ eljárásváltozat:

1 mol megfelelő o-halogén-nitro-aromás vegyület, 234,8 g (1,2 mol) L-4-hidroxi-prolin-etilészter-hidroklorid és 414,6 g

(3 mol) káliumkarbonát keverékét 2 liter etanolban keverés közben 20-120 órán át melegítjük 50-60°C-on. A reakcióelegyet szobahőmérsékletűre hűtjük le, az oldhatatlan alkotórészeket kiszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékként nyert olajos anyagot 1 liter diklórmetánban felvesszük, majd 400 ml féltömény sósavval és 200 ml vízzel extraháljuk. A szerves fázist kalciumklorid felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Vákuumban történő szárítás után 65-96 %-os termeléssel nyerjük a megfelelő N-aril- vagy N-piridil-2-etoxi-karbonil-4-hidroxi-pirrolidineket, melyeket a következő lépésben általában tisztítás nélkül reagáltatunk tovább.

/B/ eljárásváltozat:

1 mol megfelelő o-halogén-nitro-aromás vegyület, 157,4 g (1,2 mol) L-4-hidroxi-prolin és 202,4 g (2 mol) trietilamin keverékét 1,5 liter dimetilszulfidban keverés közben 20-120 órán át melegítjük 50-70°C-on. Szobahőmérsékletűre történő lehűtés után a reakcióelegyhez 4,5 liter vizet adunk és a képződött oldatot kétszer extraháljuk 500-500 ml éterrel. Az éteres extraktumra nincs szükség; a vizes fázis pH-ját tömény sósavval 2-3 értékre állítjuk, majd négyszer extraháljuk 750-750 ml diklórmetánnal. Az egyesített diklórmetános extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. Vákuumban történő szárítás után 65-95 %-os termeléssel nyerjük a megfelelő N-aril- vagy N-piridil-2-karboxi-4-hidroxi-pirrolidineket, melyeket a következő lépésben általában tisztítás nélkül ragáltatunk tovább.

Az /A/ eljárásváltozat szerint állítjuk elő, például a 2-[1-(2-etoxi-karbonil-4-hidroxi)-pirrolidinil]-6-metoxi-3-nitropiridint; narancssárga színű olajos anyag; és az 1-[1-(2-etoxi-karbonil-4-hidroxi)-pirrolidinil]-2-nitro-benzolt; narancssárga színű olajos anyag.

Anellált pirrolo[1,2-a]-pirazinonok [(VI) általános képletű vegyületek] szintézisének általános leírása és (Ia'') általános képletű vegyületekké történő oxidálásuk:

/A/ eljárásváltozat:

A megfelelő o-[1-(2-etoxi-karbonil-4-hidroxi)-pirrolidinil]-nitro-aromás vegyületek illetve o-[1-(2-karboxi-4-hidroxi)-pirrolidinil]-nitro-aromás vegyületek 0,5 moljának 1,5 liter metanollal készített oldatát palládium/aktívszén katalizátor jelenlétében normál nyomáson körülbelül 60°C-on hidrogénezük. A hidrogénfelvétel befejeződése után a katalizátort kiszűrjük, a szűrletet 3 liter metanollal hígítjuk, metanolos sósavval savanyítjuk (pH=1-2) és a keletkezett oldatot levegő átáramoltatása közben 1-5 napon át keverjük szobahőmérsékleten. Az oldatot vákuumban körülbelül 300 ml térfogatúra pároljuk be és 0-4°C-on egy éjszakán át hagyjuk kristályosodni. A kiváló kristályos anyagot szűrjük, 100 ml metanollal utánamoszuk és vákuumban szárítjuk.

/B/ eljárásváltozat:

A megfelelő o-[1-(2-etoxi-karbonil-4-hidroxi)-pirrolidinil]-nitro-aromás vegyületek illetve o-[1-(2-karboxi-4-hidroxi)-pirrolidinil]-nitro-aromás vegyületek 0,5 moljának 1 liter jégcettel készített oldatához keverés közben, nitrogén atmoszférában részletenként 75 g vasport adunk. A hozzáadás befejezése után a reakcióelegyet 3-5 órán át melegítjük 60-70°C-on. Szobahőmérsékletűre történő lehűtés után az oldhatatlan alkotórészeket szűrjük és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot alaposan extraháljuk diklórmetánnal. A metilénkloridos fázist vákuumban bepároljuk, a maradékot 3 liter metanolban felvesszük és a keletkezett oldatot metanolos sósavval savanyítjuk (pH=1-2). A reakcióelegyet ezután 1-5 napon át keverjük levegő átáramoltatása közben szobahőmérsékleten. Ezután körülbelül 300 ml térfogatúra pároljuk be és egy éjszakán át kristályosítjuk 0-4°C-on. A kristályos anyagot szűrjük, metanollal utánamoszuk és vákuumban szárítjuk.

Az /A/ eljárásváltozat szerint állítjuk elő például a következő vegyületeket:

4,5-dihidro-8-metoxi-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 17500); kristályos anyag, a kristályok színe különböző és színtelen és beige közötti; op.: 274-276°C,

4,5-dihidro-4-oxo-pirrolo[1,2-a]kinoxalin (D 18543); kristályos anyag, a kristályok színe különböző és színtelen és beige közötti; op.: 271-273°C,

4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 18367); kristályos anyag, a kristályok színe különböző és színtelen és beige közötti; op.: 281-284°C,

8-klór-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 18370); kristályos anyag, a kristályok színe különböző és színtelen és beige közötti; op.: 297-299°C,

4,5-dihidro-8-metil-4-oxo-pirrolo[1,2-a]kinoxalin (D 19786); kristályos anyag, a kristályok színe különböző és színtelen és beige közötti; op.: 283-285°C.

A /B/ eljárásváltozat szerint nyerjük például a következő vegyületeket:

4,5-dihidro-7-metil-4-oxo-pirrolo[1,2-a]kinoxalin (D 19777); kristályos anyag, a kristályok színe különböző és színtelen és beige közötti; op.: 258°C,

7-amino-4,5-dihidro-8-metoxi-4-oxo-pirrolo[1,2-a]kinoxalin-hidroklorid (D 19457); sötétdrapp kristályos anyag, op.: 324-328°C,

4,5-dihidro-7-trifluor-metil-4-oxo-pirrolo[1,2-a]kinoxalin (D 19801); kristályos anyag, a kristályok színe különböző és színtelen és beige közötti; op.: 240-241°C,

4,5-dihidro-8-fluor-4-oxo-pirrolo[1,2-a]kinoxalin (D 19823);
kristályos anyag, a kristályok színe különböző és színtelen és
beige közötti; op.: 318°C,

4,5-dihidro-7-fluor-4-oxo-pirrolo[1,2-a]kinoxalin (D 19857);
kristályos anyag, a kristályok színe különböző és színtelen és
beige közötti; op.: 281°C,

9-klór-4,5-dihidro-4-oxo-pirrolo[1,2-a]kinoxalin (D 19858);
kristályos anyag, a kristályok színe különböző és színtelen és
beige közötti; op.: 309°C,

7-ciano-4,5-dihidro-4-oxo-pirrolo[1,2-a]kinoxalin (D 20353);
kristályos anyag, a kristályok színe különböző és színtelen és
beige közötti; op.: 312°C.

Az (I) általános képletű vegyületek előállításához
szükséges kiindulási anyagok ismertek vagy az előzőekben említett
eljárások szerint és/vagy a következő példákban leírt módszerek-
kel előállíthatók.

I. példa

4,5-dihidro-8-hidroxi-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D
19459)

107,6 g (0,5 mol) 4,5-dihidro-8-metoxi-4-oxo-pirido-
[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin és 2 liter 48 %-os vizes brómhid-

rogén elegyét keverés közben védőgáz atmoszférában 5 órán át forraljuk visszafolyatás közben. Szobahőmérsékletűre történő lehűtés után a kiváló terméket leszivatjuk és 500 ml vízzel utánamossuk. A szilárd anyagot 1000 ml vízben felvesszük és a keletkezett szuszpenzió pH-ját tömény ammónia hozzáadásával alkálikusra állítjuk ($\text{pH} \geq 10$). Az oldószert szűréssel távolítjuk el és a szüredéket 1000 ml etanolban keverés és visszafolyatás közben forraljuk egy órán át. Lehűtés után a szilárd anyagot kiszűrjük, 20 ml etanollal mossuk és vákuumban szárítjuk. Így 87,9 g 4,5-dihidro-8-hidroxi-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-alpirazint nyerünk beige-színű kristályos anyag alakjában. A termék 364-368°C-on olvad.

II. példa

4,5-dihidro-8-[2-hidroxi-3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazin-1-il)-propiloxi]-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin-hidroklorid
(D 20354)

4,0 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-hidroxi-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin 65 ml dimetilformamiddal készített szuszpenziójához keverés közben a levegőnedvesség kizárása mellett részletenként 0,8 g (20 mmol) 80 %-os, fehérólajjal készített nátriumhidrid szuszpenziót adunk. A hozzáadás befejezése után a reakcióelegyet 2 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd keverés közben és védőgáz atmoszférában 5,7 g (20 mmol) 1-(3-klór-2-hidroxi-propil)-4-(2-metoxi-fenil)-piperazin 30 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük hozzá. A hozzáadás

befejezése után fokozatosan körülbelül 100-110°C-ra melegítjük és 3 órán át reagáltatjuk ezen a hőmérsékleten. Szobahőmérsékletűre történő lehűtés után az oldhatatlan alkotórészeket kiszűrjük és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot etanolban felvesszük és a szűrés után nyert oldat pH-ját etanolsósav hozzáadásával savasra állítjuk ($\text{pH} \leq 2$). A kiváló szilárd anyagot szűrjük és etanol/víz elegyből átkristályosítjuk. Vákuumban történő szárítás után a cím szerinti D 20354 jelű vegyületet nyerjük beige-színű kristályos anyag alakjában. A termék 251-255°C-on olvad.

Hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

a) 4,5-dihidro-8-[2-(4-/2-fluor-fenil/-piperazin-1-il)-etoxil]-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin-hidroklorid (D 20366)

4,0 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-hidroxi-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazint a II. példában leírt eljáráshoz hasonlóan reagáltatunk 4,6 g (20 mmol) 1-(2-klór-etil)-4-(2-fluor-fenil)-piperazinnal, majd a reakcióelegyet a megfelelő módon feldolgozzuk. Így 1,5 g cím szerinti, D 20366 jelű vegyületet nyerünk, beige-színű kristályos anyag alakjában. A termék 260°C-nál magasabb hőmérsékleten olvad.

b) 8-[3-(4-/3-klór-fenil/-piperazin-1-il)-propiloxi]-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin-hidroklorid (D 20367)

4,0 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-hidroxi-4-oxo-pirido-[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazint a II. példában leírt eljárásához hasonlóan reagáltatunk 5,5 g (20 mmol) 1-(3-klór-propil)-4-(3-klór-fenil)-piperazinnal, majd a reakcióelegyet a megfelelő módon feldolgozzuk. Így 4,1 g cím szerinti, D 20367 jelű vegyületet nyerünk, beige-színű kristályos anyag alakjában. A termék 260°C-nál magasabb hőmérsékleten olvad.

c)

4,5-dihidro-8-[3-(4-/2-fluor-fenil/-piperazin-1-il)-propiloxi]-4-oxo (D 20368)

4,0 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-hidroxi-4-oxo-pirido-[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazint a II. példában leírt eljárásához hasonlóan reagáltatunk 5,1 g (20 mmol) 1-(3-klór-propil)-4-(2-fluor-fenil)-piperazinnal, majd a reakcióelegyet a megfelelő módon feldolgozzuk. Így 2,1 g cím szerinti, D 20368 jelű vegyületet nyerünk, beige-színű kristályos anyag alakjában. A termék 260°C-nál magasabb hőmérsékleten olvad.

d) 4,5-dihidro-8-[2-(4-/2-nitro-fenil/-piperazin-1-il)-etoxi]-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin-hidroklorid (D 20369)

4,0 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-hidroxi-4-oxo-pirido-[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazint a II. példában leírt eljárásához

hasonlóan reagáltatunk 5,4 g (20 mmol) 1-(2-klór-etil)-4-(2-nitro-fenil)-piperazinnal, majd a reakcióelegyet a megfelelő módon feldolgozzuk. Így 2,4 g cím szerinti, D 20369 jelű vegyületet nyerünk, beige-színű kristályos anyag alakjában. A termék 260°C-nál magasabb hőmérsékleten olvad.

e) 4,5-dihidro-8-[2-hidroxi-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-propiloxi]-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin-hidroklorid (D 20381)

4,0 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-hidroxi-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazint a II. példában leírt eljáráshoz hasonlóan reagáltatunk 5,1 g (20 mmol) 1-(2-klór-etil)-4-fenil-piperazinnal, majd a reakcióelegyet a megfelelő módon feldolgozzuk. Így 1,7 g cím szerinti, D 20381 jelű vegyületet nyerünk, beige-színű kristályos anyag alakjában. A termék 260°C-nál magasabb hőmérsékleten olvad.

f) 4,5-dihidro-8-[2-(4-fenil-piperazin-1-il)-etoxi]-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin-hidroklorid-monohidrát (D 20391)

4,0 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-hidroxi-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazint a II. példában leírt eljáráshoz hasonlóan reagáltatunk 4,5 g (20 mmol) 1-(2-klór-etil)-4-fenil-piperazinnal, majd a reakcióelegyet a megfelelő módon feldolgozzuk. Így 2,2 g cím szerinti, D 20391 jelű vegyületet

nyerünk, beige-színű kristályos anyag alakjában. A termék 260°C-nál magasabb hőmérsékleten olvad.

g) 4,5-dihidro-8-[2-(4-/3-klór-fenil/-piperazin-1-il)-etoxi]-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin-hidroklorid-monohidrát (D 20408)

4,0 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-hidroxi-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazint a II. példában leírt eljáráshoz hasonlóan reagáltatunk 4,9 g (20 mmol) 1-(2-klór-etil)-4-(3-klór-fenil)-piperazinnal, majd a reakcióelegyet a megfelelő módon feldolgozzuk. Így 2,9 g cím szerinti, D 20408 jelű vegyületet nyerünk, beige-színű kristályos anyag alakjában. A termék 260°C-nál magasabb hőmérsékleten olvad.

h) 4,5-dihidro-8-[2-(4-/2-amino-fenil/-piperazin-1-il)-etoxi]-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin-dihidroklorid-monohidrát (D 20409)

4,0 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-hidroxi-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazint a II. példában leírt eljáráshoz hasonlóan reagáltatunk 4,2 g (20 mmol) 1-(2-klór-etil)-4-(2-amino-fenil)-piperazinnal, majd a reakcióelegyet a megfelelő módon feldolgozzuk. Így 1,5 g cím szerinti, D 20409 jelű vegyületet nyerünk, beige-színű kristályos anyag alakjában. A termék 260°C-nál magasabb hőmérsékleten olvad.

i) 4,5-dihidro-8-[2-hidroxi-3-(4-/2-metil-fenil/-piperazin-1-il)-propiloxi]-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin-hidroklorid (D 20410)

4,0 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-hidroxi-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazint a II. példában leírt eljáráshoz hasonlóan reagáltatunk 5,4 g (20 mmol) 1-(3-klór-2-hidroxi-propil)-4-(2-metil-fenil)-piperazinnal, majd a reakcióelegyet a megfelelő módon feldolgozzuk. Így 1,7 g cím szerinti, D 20410 jelű vegyületet nyerünk, beige-színű kristályos anyag alakjában. A termék 260°C-nál magasabb hőmérsékleten olvad.

j) 4,5-dihidro-8-[3-(4-benzil-piperazin-1-il)-propiloxi]-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin-hidroklorid (D 20426)

4,0 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-hidroxi-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazint a II. példában leírt eljáráshoz hasonlóan reagáltatunk 4,5 g (20 mmol) 1-(3-klór-propil)-4-benzil-piperazinnal, majd a reakcióelegyet a megfelelő módon feldolgozzuk. Így 2,3 g cím szerinti, D 20426 jelű vegyületet nyerünk, beige-színű kristályos anyag alakjában. A termék 260°C-nál magasabb hőmérsékleten olvad.

k) 4,5-dihidro-8-[2-hidroxi-3-(4-benzhidril-piperazin-1-il)-propiloxi]-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin-dihidroklorid-monohidrát (D 20467)

4,0 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-hidroxi-4-oxo-pirido-

[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazint a II. példában leírt eljáráshoz hasonlóan reagáltatunk 6,9 g (20 mmol) 4-benzhidril-1-(3-klór-2-hidroxi-propil)-piperazinnal, majd a reakcióelegyet a megfelelő módon feldolgozzuk. Így 3,8 g cím szerinti, D 20467 jelű vegyületet nyerünk, beige-színű kristályos anyag alakjában. A termék 260°C-nál magasabb hőmérsékleten olvad.

l) 4,5-dihidro-8-[2-hidroxi-3-(4-benzil-piperazin-1-il)-propiloxi]-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin-dihidroklorid-monohidrát (D 20468)

4,0 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-hidroxi-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazint a II. példában leírt eljáráshoz hasonlóan reagáltatunk 4,8 g (20 mmol) 4-benzil-1-(3-klór-2-hidroxi-propil)-piperazinnal, majd a reakcióelegyet a megfelelő módon feldolgozzuk. Így 2,6 g cím szerinti, D 20468 jelű vegyületet nyerünk, beige-színű kristályos anyag alakjában. A termék 260°C-nál magasabb hőmérsékleten olvad.

m) 4,5-dihidro-8-[2-hidroxi-3-(4-fenil-piperidin-1-il)-propiloxi]-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin-hidroklorid (D 20469)

4,0 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-hidroxi-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazint a II. példában leírt eljáráshoz hasonlóan reagáltatunk 5,1 g (20 mmol) 1-(3-klór-2-hidroxi-propil)-4-fenil-piperidinnel, majd a reakcióelegyet a megfelelő módon feldolgozzuk. Így 3,0 g cím szerinti, D 20469 jelű vegyületet

tet nyerünk, beige-színű kristályos anyag alakjában. A termék 260°C-nál magasabb hőmérsékleten olvad.

n) 4,5-dihidro-8-[2-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazin-1-il)-etoxil]-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin-hidroklorid (D 20214)

4,0 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-hidroxi-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazint a II. példában leírt eljáráshoz hasonlóan reagáltatunk 5,1 g (20 mmol) 1-(2-klór-etil)-4-(2-metoxi-fenil)-piperazinnal, majd a reakcióelegyet a megfelelő módon feldolgozzuk. Így 3,2 g cím szerinti, D 20241 jelű vegyületet nyerünk, beige-színű kristályos anyag alakjában. A termék 260-262°C-on olvad.

o) 4,5-dihidro-8-[3-(4-/2-metoxi-fenil/-piperazin-1-il)-propiloxi]-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin-hidroklorid (D 20215)

4,0 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-hidroxi-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazint a II. példában leírt eljáráshoz hasonlóan reagáltatunk 5,4 g (20 mmol) 1-(3-klór-propil)-4-(2-metoxi-fenil)-piperazinnal, majd a reakcióelegyet a megfelelő módon feldolgozzuk. Így 4,1 g cím szerinti, D 20215 jelű vegyületet nyerünk, beige-színű kristályos anyag alakjában. A termék 265-267°C-on olvad.

p) 4,5-dihidro-8-(etoxi-karbonil-metoxi)-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 19919)

4,0 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-hidroxi-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazint a II. példában leírt eljáráshoz hasonlóan reagáltatunk 2,5 g (20 mmol) klórecetsav-etilészterrel, majd a reakcióelegyet a megfelelő módon feldolgozzuk. Így 1,8 g cím szerinti, D 19919 jelű vegyületet nyerünk, színtelen kristályos anyag alakjában. A termék 198-199°C-nál magasabb hőmérsékleten olvad.

r) 4,5-dihidro-8-(3-etoxi-karbonil-butiloxi)-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 19937)

4,0 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-hidroxi-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazint a II. példában leírt eljáráshoz hasonlóan reagáltatunk 3,9 g (20 mmol) 5-bróm-valeriánsav-etilészterrel, majd a reakcióelegyet a megfelelő módon feldolgozzuk. Így 2,8 g cím szerinti, D 19937 jelű vegyületet nyerünk, színtelen kristályos anyag alakjában. A termék 147-149°C-nál magasabb hőmérsékleten olvad.

A találmány szerinti vegyületek in vivo különböző asztma modellekben és in vitro mediátor-felszabadítás gátlásban jó allergia elleni, asztma elleni és gyulladásgátló hatásúak, valamint jó hatásúak pikkelysömör kezelésénél és ezzel rokon tulajdonságokkal rendelkeznek.

A fenti állatkísérletekben a legkisebb már hatásos dózis

10 mg/kg orális

0,1 mg/kg intravénás

1 mg/ml inhalációs adagolás esetén.

Hatásos általános dózishatárokként (állatkísérletek, például a fentiek esetén) a következők jönnek számításba:

10-100 mg/kg, főként 20-50 mg/kg orális adagolás,

0,1-10 mg/kg, főként 0,3-0,5 mg/kg intravénás adagolás és

1-30 mg/ml, főként 5-15 mg/ml inhalációs adagolás esetén.

A találmány szerinti vegyületek hatásterülete az ismert gyógyászati hatóanyag, a DNCG hatásterületével hasonlítható össze, de főként a következő eltérések lényegesek: hatékonyabb és a hisztaminon kívül más mediátorokat is gátol.

A találmány szerinti vegyületekkel kezelhető betegségek például a következők: asztma, allergiás Rhinitis, reumás Arthritis, pikkelysömör, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa.

A gyógyászati készítmények általában 0,01% és 10% közti, előnyösen 0,1% és 1% közt találmány szerinti hatóanyagot (hatóanyagokat) tartalmaznak.

Az adagolás például tablettá, kapszula, pirula, draszté, végbélkúp, kenőcs, zselé, krém, puder, por, aerosol alakban vagy folyékony alakban történhet. Folyékony felhasználási formákként például következők jönnek számításba: olajos vagy alkoholos illetve vizes oldatok valamint szuszpenziók és emulziók. Előnyös felhasználási alakok az oldatok, melyek 0,01-10 tömegszázalék hatóanyagot tartalmaznak.

A találmány szerinti hatóanyagok egyszeri dózisa

- a) orális adagolású gyógyszerek esetében 10-100 mg/kg, előnyösen 20-50 mg/kg;
 - b) parenterális adagolású készítmények esetén (például intravénás, intramuszkuláris adagoláskor) 0,1-10 mg/kg, előnyösen 0,2-0,5 mg/kg;
 - c) inhalációs gyógyászati készítmények esetén (oldatok vagy aerosolok) 1 mg/ml -3mg/ml, előnyösen 5-15 mg/ml.
- (A dózisok mindenkor a szabad bázisokra vonatkoznak).

Ajánlott napi dózis: háromszor egy, 230-2400 mg hatóanyagot tartalmazó tablettá vagy intravénás adagolás esetén napi egy alkalommal 1-5 ml, 7-70 mg hatóanyagot tartalmazó injekció. Orális adagolást alkalmazva a minimális napi dózis 700 mg, a maximális napi dózis pedig nem emelkedhet 7 g fölé.

A találmány szerinti vegyületek akut toxicitása egerknél [LD 50 mg/kg értékkel kifejezve; Miller és Tainter szerint: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 57 (1944) 261] orális adagolás esetén 1000 mg/kg felett van.

Az előzőekben említett vizsgálati modelleknél nyert adatokat sorolunk fel az alábbiakban. A megadott számértékek a találmány szerinti vegyületekre, főként az 1. példa szerinti vegyületekre vonatkoznak.

In vivo

1. Ovalbuminnal előidézett asztmatikus, késői fázisú tüdő-eozinofília (tengeri malacok)

Irodalom: Lung, 169, 1991, 227-240.

5 mg/kg/i.p.: 67 %-os gátlás
10 mg/kg/i.p.: 98 %-os gátlás

2. Házi penészgomba-spórákkal előidézett asztma (nyulak)

Irodalom: J. Allergy Clin. Immunol. 87, 1991, 312.

Adagolás/dózis : 10 mg/ml aerosol alakjában 2 percen át

Hörgőszükület 49 %-os gátlás

Késői fázisú asztma 51 %-os gátlás

Hörgő hiper-reaktivitás 51 %-os gátlás

3. Allergiás hörgőszükület Konzett-Rössler módszerével (patkányok)

Irodalom: Naunyn-Schmiedeb. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 195, 1940, 71-74.

0,5 mg/kg i.v.: ED₅₀

In vitro

1. Allergiásan előidézett hisztamin-kiválasztás (patkányok)

Irodalom: J. Immunol. Meth. 30, 1979, 55-68.

0,7 μ mol/l: IC₅₀

2. Lipopoliszahariddal előidézett monocita interleukin-1 β termelés (emberek)

Irodalom: Cell. Immunol. 125, 1990, 142-150.

4,5 μ mol/l: IC₅₀

3. Vérlemezke-aktiváló-faktor (Paf) által előidézett oxigényök felszabadítás alveoláris-makrofágokból (tengeri malacok)

Irodalom: J. Lipid Med. 5, 1991, 13-22.

6,1 $\mu\text{mol/l}$: IC_{50}

4. 5-lipogénáz-gátlás peritoneális makrofágokban (patkányok)

12 $\mu\text{mol/l}$: IC_{50}

A 4,5-dihidro-8-hidroxi-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo-[1,2-a]pirazin foszfordiészteráz-gátlásnál 32,2 $\mu\text{mol/l}$ IC_{50} értéket mutat. A 98. példa szerinti vegyület hasonló kísérletben mért IC_{50} értéke 15,1 $\mu\text{mol/l}$. A D 20169 jelű vegyület foszfordiészteráz-gátlásnál 7,34 $\mu\text{mol/l}$ IC_{50} értékkel rendelkezik.

Példák az (I) általános képletű vegyületek előállítására:

1. példa (D 21247 jelű és képletű vegyület)

5-etil-8-[3-(N-ciklohexil-N-metil-karbamoil)-propiloxi]-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin

3,8 g (10 mmol) 8-[3-(N-ciklohexil-N-metil-karbamoil)-propiloxi]-4,5-dihidro-4-oxo-pirido-[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin 50 ml dimetilformamiddal készített szuszpenziójához keverés közben nitrogén atmoszférában részletenként 0,26 g (11 mmol) 80 %-os fehérólajjal készített nátriumhidridet adunk. A hozzáadás

befejezése után a reakciólegyet 2 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd keverés közben védőgáz atmoszférában (nitrogén, argon) 1,2 g (11 mmol) etilbromid 5 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük hozzá. A csepegtetés befejeztével a reakciólegyet 2 órán át keverjük 80°C-on, majd szobahőmérsékletűre hagyjuk hűlni és az oldhatatlan alkotórészeket kiszűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk és a maradékot 2-propanolból átkritályosítjuk. Így 3,5 g (az elméletileg számított 85 %-a) cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen kristályos anyag alakjában, mely 156-157°C-on olvad.

A kiindulási vegyület ($R_1=H$) például a következőképpen állítjuk elő:

4,0 g (2 mmol) 4,5-dihidro-8-hidroxi-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazint reagáltatunk 3,9 g (20 mmol) 4-bróm-vaajsav-etilészterrel. A 8-hidroxicsoport éterezését a kiindulási anyagok előállításánál leírt módszerhez hasonlóan végezzük. Így 1,5 g 4,5-dihidro-8-(3-etoxi-karbonil-propiloxi)-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazint nyerünk színtelen kristályos anyag alakjában. Ez a termék 148-151°C-on olvad.

Az így nyert 3-etoxi-karbonilvegyület 9,5 g-ját (30 mmol), 11,2 g (0,2 mmol) káliumhidroxidot és 250 ml metanol/víz (4:1) elegyet visszafolytatás és keverés közben 16 órán át forralunk. Szobahőmérsékletűre történő lehűtés után a reakciólegyet keverés közben tömény sósavval savanyítjuk, a kiváló szilárd anyagot szűrjük és vízzel semlegesre mossuk. Ezután a terméket acetonnal felforraljuk, lehűtés után ismét szűrjük és vákuumban

szárítjuk. Így 7,9 g 4,5-dihidro-8-(3-karboxi-propiloxi)-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazint nyerünk színtelen kristályos anyag alakjában. A termék 268-272 °C-on olvad.

Az így előállított 3-karboxivegyület 5,8 g-jához (20 mmol) 0,5 ml dimetilformamid és 300 ml toluol elegyében keverés és a nedvesség kizárása közben 3,2 g (25 mmol) oxalilkloridot csepegtetünk és további 2 órán át keverjük 50-55°C-on. Ezután a toluolt vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot 50 ml tetrahidrofuránban felvesszük és vákuumban ismét szárazra pároljuk. A desztillációs-maradékot 100 ml tetrahidrofuránban felvesszük.

A keletkezett szuszpenziót keverés közben a nedvesség kizárása mellett, 0-5°C-on 5,6 g (50 mmol) N-metil-ciklohexilamin és 2,6 g (25 mmol) nátriumkarbonát 120 ml tetrahidrofurán/víz (25:1) eleggyel készített keverékéhez csepegtetjük. A hozzáadás befejezése után a keverést a reakcióelegy szobahőmérsékletűre történő felmelegedése közben folytatjuk és még egy északán át reagáltatunk tovább. Az oldhatatlan alkotórészeket szűrjük, a szűrletet vákuumban bepárojuk és a maradékot 2-propanolból átkristályosítjuk. Így 6,1 g 8-[3-(N-ciklohexil-N-metil-karbamoil)-propiloxi]-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazint nyerünk színtelen kristályos anyag alakjában. A termék 192-193°C-on olvad.

Valamely alkoxicsoport (etoxicsoport) előzőekben ismertett hidrolíziséhez hasonlóan nyerjük például a következő kiindulási vegyületeket:

a) 4,5-dihidro-8-(4-karboxi-butiloxi)-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 20098 jelű vegyület)

9,9 g (30 mmol) 4,5-dihidro-8-(4-etoxi-karbonil-butiloxi)-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin, 11,2 g (0,2 mol) káliumhidroxid és 250 ml metanol/víz elegy (4:1) keverékét az előzőekben leírtakhoz hasonlóan reagáltatjuk és dolgozzuk fel. Vákuumban történő szárítás után 8,5 g D 20098 jelű vegyületet nyerünk szintelen kristályos anyag alakjában. A termék 229-233°C-on olvad.

b) 4,5-dihidro-8-(4-karboxi-metoxi)-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 20097 jelű vegyület)

8,6 g (30 mmol) 4,5-dihidro-8-(4-etoxi-karbonil-metoxi)-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin, 11,2 g (0,2 mol) káliumhidroxid és 250 ml metanol/víz elegy (4:1) keverékét az előzőekben leírtakhoz hasonlóan reagáltatjuk és dolgozzuk fel. Vákuumban történő szárítás után 7,3 g D 20097 jelű vegyületet nyerünk szintelen kristályos anyag alakjában. A termék 296-298°C-on olvad.

Az előzőekben ismertetett aminálással (egy karboxi-vegyület karboxilcsoportját klórkarbonilcsoporttá alakítjuk és ezután N-metil-ciklohexilaminnal reagáltatunk) állítjuk elő például a következő kiindulási anyagokat:

a) 8-[3-(4-morfolinil-karbonil)-propiloxi]-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 19897 jelű vegyület)

5,8 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-(3-karboxi-propiloxi)-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazinból és 4,4 g (50 mmol) morfolinból kiindulva 5,4 g D 19897 jelű vegyületet nyerünk színtelen kristályos anyag alakjában. A termék 205-207°C-on olvad.

b) 8-[3-(1-piperidinil-karbonil)-propiloxi]-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 19898 jelű vegyület)

5,8 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-(3-karboxi-propiloxi)-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazinból és 4,3 g (50 mmol) piperidinből kiindulva 5,5 g D 19898 jelű vegyületet nyerünk színtelen kristályos anyag alakjában. A termék 190-192°C-on olvad.

c) 8-[3-(N-(4-fluor-benzil)-karbamoil)-propiloxi]-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 19899 jelű vegyület)

5,8 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-(3-karboxi-propiloxi)-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazinból és 6,3 g (50 mmol) 4-fluor-benzilaminből kiindulva 6,1 g D 19899 jelű vegyületet nyerünk színtelen kristályos anyag alakjában. A termék 246-248°C-on olvad.



d) 8-[3-(N-benzil-karbamoil)-propiloxi]-4,5-dihidro-4-oxo-
-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 19918 jelű vegyület)

5,8 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-(3-karboxi-propiloxi)-4-
-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazinból és 5,6 g (50 mmol)
benzilaminból kiindulva 5,5 g D 19918 jelű vegyületet nyerünk
színtelen kristályos anyag alakjában. A termék 232-234°C-on
olvad.

e) 8-[2-(N-ciklohexil-N-metil-karbamoil)-metoxi]-4,5-dihidro-4-
-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 20099 jelű vegyület)

5,2 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-(3-karboxi-metoxi)-4-
-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazinból és 5,6 g (50 mmol)
morfolinból kiindulva 5,1 g D 20099 jelű vegyületet nyerünk
színtelen kristályos anyag alakjában. A termék 208-209°C-on
olvad.

f) 8-[(4-morfolinil-karbonil)-metoxi]-4,5-dihidro-4-oxo-
-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 20115 jelű vegyület)

5,2 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-(3-karboxi-metoxi)-4-
-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazinból és 4,4 g (50 mmol)
morfolinból kiindulva 5,0 g D 20115 jelű vegyületet nyerünk
színtelen kristályos anyag alakjában. A termék 263-264°C-on
olvad.

g) 8-[(1-piperidinil-karbonil)-metoxi]-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 20172 jelű vegyület)

5,2 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-(karboxi-metoxi)-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazinból és 4,3 g (50 mmol) piperidinből kiindulva 5,0 g D 20172 jelű vegyületet nyerünk színtelen kristályos anyag alakjában. A termék 214-216°C-on olvad.

h) 8-[(N-benzil-karbamoil)-metoxi]-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 20170 jelű vegyület)

5,2 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-(karboxi-metoxi)-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazinból és 5,4 g (50 mmol) benzilaminből kiindulva 5,7 g D 20170 jelű vegyületet nyerünk színtelen kristályos anyag alakjában. A termék 280-281°C-on olvad.

i) 8-[(N-(4-fluor-benzil)-karbamoil)-metoxi]-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 20173 jelű vegyület)

5,2 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-(karboxi-metoxi)-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazinból és 6,3 g (50 mmol) 4-fluor-benzilaminből kiindulva 5,9 g D 20173 jelű vegyületet nyerünk színtelen kristályos anyag alakjában. A termék 301-304°C-on olvad.

j) 8-[4-(N-ciklohexil)-N-metil-karbamoil]-butiloxi]-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 20169 jelű vegyület)

6,0 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-(4-karboxi-butiloxi)-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazinból és 5,6 g (50 mmol) N-metil-ciklohexilaminból kiindulva 5,7 g D 20169 jelű vegyületet nyerünk színtelen kristályos anyag alakjában. A termék 130-133°C-on olvad.

k) 8-[4-(N-benzil-karbamoil)-butiloxi]-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 20171 jelű vegyület)

6,0 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-(4-karboxi-butiloxi)-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazinból és 5,4 g (50 mmol) benzilaminból kiindulva 5,9 g D 20171 jelű vegyületet nyerünk színtelen kristályos anyag alakjában. A termék 238-240°C-on olvad.

l) 8-[4-(4-morfolinil-karbonil)-butiloxi]-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 20211 jelű vegyület)

6,0 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-(4-karboxi-butiloxi)-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazinból és 4,4 g (50 mmol) morfolinból kiindulva 5,5 g D 20211 jelű vegyületet nyerünk színtelen kristályos anyag alakjában. A termék 199-202°C-on olvad.

m) 8-[4-(1-piperidinil-karbonil)-butiloxi]-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 20212 jelű vegyület)

6,0 g (20 mmol) 4,5-dihidro-8-(4-karboxi-butiloxi)-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazinból és 4,3 g (50 mmol) piperidinből kiindulva 5,9 g D 20212 jelű vegyületet nyerünk színtelen kristályos anyag alakjában. A termék 191-193°C-on olvad.

2a) példa

1-klór-5-hidroxi-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]-pirazin (D 19592 jelű és képletű vegyület)

50 g (178 mmol) 2-[1-(2-etoxi-karbonil-4-hidroxi)-pirrolidinil]-3-nitro-piridin (2-klór-3-nitro-piridint és hidroxiprolin-etilésztert a kiindulási anyagok előállításánál leírt módszer szerint reagáltatva nyerjük) és 38 g ammóniumklorid (0,7 mmol) 1200 ml etanol/víz (1:1) eleggyel készített oldatához keverés közben részletenként 46,5 g cinkport adunk. Eközben a reakcióelegy hőmérséklete lassan 40°C-ra emelkedik. A hozzáadás befejezése után a reakcióelegyet egy órán át keverjük 40-45°C-on, majd szobahőmérsékletűre hűtjük, szűrjük és a visszamaradó szilárd anyagot négyszer extraháljuk 200-200 ml dimetil-acetamiddal. Az egyesített szerves extraktumokat vákuumban bepároljuk és a maradékot keverés közben etanolos sósav oldathoz adjuk. A reakcióelegyet egy éjszakán át hagyjuk állni 0°C és 4°C közti hőmérsékleten, ezután szűrjük, a nyert szilárd anyagot 1,5 liter forró metanolban felvesszük és 20 napon át keverjük levegő átáramoltatása közben, szobahőmérsékleten. A kristályos csapadékot leszivatjuk és metanollal utánamoszuk. Dioxánból történő

átkristályosítás után 11,5 g (az elméletileg számított 27%-a) cím szerinti vegyületet nyerünk beige színű kristályos anyag alakjában. A termék 265-267°C-on olvad.

2b) példa

D 19529 jelű vegyület

A cím szerinti vegyület szerkezeti képlete abban tér el a 2a) példában említett D 19592 jelű vegyületétől, hogy 1-helyzetben nem kapcsolódik klóratom.

Az előállítás a 2a) példában leírtakhoz hasonlóan történik.

A termék 235-236°C-on olvad.

3. példa

1-klór-5-benziloxi-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]-pirazin (D 19696 jelű vegyület)

2,4 g (10 mmol) 1-klór-5-hidroxi-4,5-dihidro-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin 50 ml dimetilformamiddal készített oldatához keverés közben, védőgáz atmoszférában részletenként 0,26 g (11 mmol) 80 %-os nátriumhidridet (fehérolajban) adunk. A hozzáadás befejezése után a reakcióelegyet 2 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd keverés közben, védőgáz atmoszférában 2,0 g (11 mmol) benzilbromid 5 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük hozzá. A keverést további két órán át foly-

tatjuk 80°C-on, ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletűre hűtjük és az oldhatatlan alkotórészeket szűrjük. Vákuumban végzett bepárlás és acetontól történő átkristályosítás után 1,9 g (az elméletileg számított 58 %-a) cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen kristályos anyag alakjában. A termék 179-180°C-on olvad.

4a) példa

1-klór-5-(N,N-dietil-karbamoiloxi)-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 19668 jelű vegyület)

2,4 g (10 mmól) 1-klór-5-hidroxi-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (lásd 2. példát) 50 ml dime-tilformamiddal készített szuszpenzióját a 3. példában leírtakhoz hasonlóan reagáltatjuk 1,5 g (11 mmol) N,N-dietil-karbamoilklo-riddal. Etilacetáttól történő átkristályosítás után 1,1 g (az elméletileg számított 33 %-a) cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen kristályos anyag alakjában. A termék 173-175°C-on olvad.

4b) példa

5-morfolino-karboniloxi-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirro-
lo[1,2-a]pirazin (D 19537 jelű vegyület)

A termék 176-177°C-on olvad.

4c) példa

1-klór-5-etoxi-karboniloxi-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 19591 jelű vegyület)

A termék 163-165°C-on olvad.

4d) példa

1-klór-5-dimetil-amino-karboniloxi-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 19621 jelű vegyület)

A termék 210-211°C-on olvad.

4e) példa

1-klór-5-morfolino-karboniloxi-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 19629 jelű vegyület)

A termék 204-205°C-on olvad.

4f) példa

1-klór-5-acetoxi-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 19669 jelű vegyület)

A termék 196-198°C-on olvad.

4g) példa

1-klór-5-propén(2)-oxi-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 19700 jelű vegyület)

A termék 104-106°C-on olvad.

4h példa

1-klór-5-propin-(2)-oxi-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin (D 19711 jelű vegyület)

A termék 205-207°C-on olvad.

A 4b)-4f) példákban említett vegyületeket a 4a) példában leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő.

5-10. példa

Példák olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyekben R_1 1-6 szénatomos halogén-alkilcsoportot jelent.

Valamely R_1 csoportként hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyület 0,5 moljának 1000 ml dimetilformamiddal (vagy dimetilacetamiddal vagy N-metil-pirrolidonnal) készített szuszpenziójához keverés és a nedvesség kizárása közben részletenként 16,5-22,5 g (0,55-0,75 mol) 80 %-os nátriumhidridet (fehérolajban) adunk. A hozzáadás befejezése után a reakcióelegyet további két órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd keverés közben, védőgáz atmoszférában 1-10 mol megfelelő 1-bróm-

omega-klóralkán illetve 1,omega-dihalogén-alkán - ahol a két halogénatom azonos jelentésű - dimetilformamiddal készített oldatához csepegtetjük. A hozzáadás befejezése után a reakcióelegyet 3 órán át keverjük szobahőmérsékleten és az oldhatatlan alkotórészeket kiszűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk és a maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk. Így az alkalmazott 1,omega-dihalogén-alkántól függően tiszta omega-halogén-alkil-származékokat vagy a megfelelő omega-bróm illetve omega-klór-vegyületeket nyerjük, melyek képződési arányát $^1\text{H-NMR}$ vizsgálat során nyert adatok alapján határozhatjuk meg. A későbbi reakciók során ezeket a halogén-alkil-vegyületeket illetve a megfelelő keverékeket tisztítás nélkül dolgozzuk fel.

5. példa

Az 5-(2-klór-etil)- és 5-(2-bróm-etil)-4,5-dihidro-8-metoxi-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin 4:1 arányú keveréke (RD 680/Bi6066 jelű és képletű vegyületek)

A terméket színtelen-beige színű kristályos anyag alakjában nyerjük. Olvadáspontja $172-173^\circ\text{C}$. Termelés: az elméletileg számított 52 %-a.

6. példa

Az 5-(3-bróm-propil)- és 5-(3-klór-propil)-4,5-dihidro-8-metoxi-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin 3:2 arányú keveréke (RD 537/Bi6017 jelű vegyületek)

A terméket színtelen-beige színű kristályos anyag alakjában nyerjük. Olvadáspontja 105-107°C. Termelés: az elméletileg számított 68 %-a.

7. példa

Az 5-(3-klór-propil)- és 5-(3-bróm-propil)-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin 9:1 arányú keveréke (RD 541/UE 3 jelű vegyületek)

A kristályos termék színe a színtelen és beige közt változik. Olvadáspontja 144-145°C. Termelés: az elméletileg számított 72 %-a.

8. példa

5-(6-bróm-hexil)-4,5-dihidro-4-oxo-pirrolo[1,2-a]kinoxalin (RD 781/MB 8 jelű és képletű vegyület)

A kristályos termék színe színtelen és beige közt változik. Olvadáspontja 83-85°C. Termelés: az elméletileg számított 77 %-a.

9. példa

Az 5-(4-bróm-butil)- és 5-(4-klór-butil)-4,5-dihidro-8-metil-4-oxo-pirrolo[1,2-a]kinoxalin 3:2 arányú keveréke (RD 789/T7627 jelű vegyületek)

A kristályos termék színe színtelen és beige közt változik. Olvadáspontja 87-88°C. Termelés: az elméletileg számított 49 %-a.

10. példa

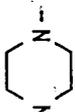
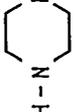
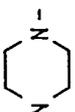
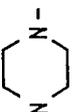
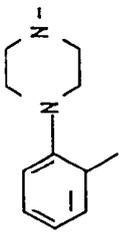
Az 5-(3-klór-2-metil-propil)- és 5-(3-bróm-2-metil-propil)-4,5-dihidro-4-oxo-pirrolo[1,2-a]kinoxalin 7:3 arányú keveréke (RD 790/T7632 jelű vegyületek)

A kristályos termék színe színtelen és beige közt változik. Olvadáspontja 122-124°C. Termelés: az elméletileg számított 53 %-a.

11-97. példa

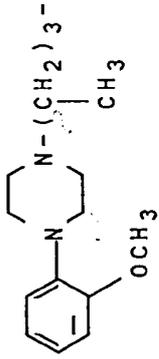
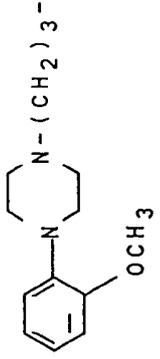
Az e példák szerint előállított vegyületeket, melyek (IX) általános képletűek, az ehhez kapcsolódó 1. táblázatban ismertetjük.

1. táblázat

Példa száma	X	R ₁	R ₂	Op. °C	Vegyület jele
11	N	$(C_6H_5)_2CH-N$  $N-(CH_2)_3-$	H	225-228 dihidroklorid	D 20896
12	N	$(4-F-C_6H_4)_2CH-N$  $N-(CH_2)_3$	H	173-175	D 20897
13	N	$(C_6H_5)_2CH-N$  $N-(CH_2)_3-$	 -N-CO-(CH ₂) ₃ -O-	192-195 dihidroklorid	D 21280
14	N	$(C_6H_5)_2CH-N$  $N-(CH_2)_3-$	"	178-182 dihidroklorid	D 21524
15	N	 $N-(CH_2)_3-$	"	184-188 hidroklorid	D 21525
16	N	$(4-F-C_6H_4)_2CH-N$  $N-(CH_2)_3-$	"	200 dihidroklorid	D 21616

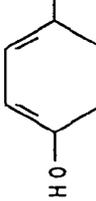


1. táblázat

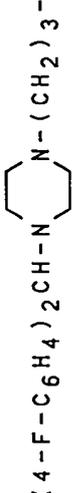
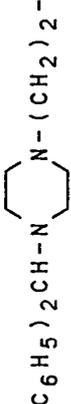
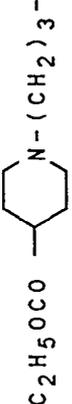
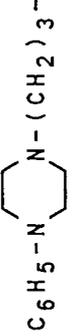
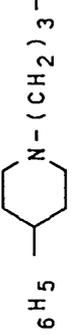
Példa száma	X	R ₁	R ₂	Op. °C	Vegyület jele
17	N		H	204-209 hidroklorid	D 21617
18	CH	(4-F-C ₆ H ₅) ₂ CH-N(CH ₂) ₃ -	H	220-224 dihidroklorid	D 21157
19	N		H	213-216 dihidroklorid	D 21010
20	CH	(C ₆ H ₅) ₂ CH-N(CH ₂) ₃ -	H	228-230 dihidroklorid	D 21400
21	CH	(C ₆ H ₅) ₂ CH-N(CH ₂) ₄ -	H	243-250 dihidroklorid	D 21402



1. táblázat

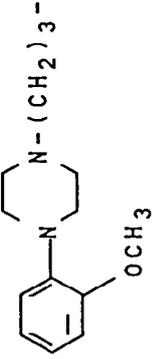
Példa száma	X	R ₁	R ₂	Op. °C	Vegyület jele
22	CH	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-N  N-(CH ₂) ₄	H	165-167	D 21401
23	CH	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-N  N-(CH ₂) ₆ -	H	206-212 dihidroklorid	D 21619
24	CH	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -N  N-(CH ₂) ₆ -	H	172-179 dihidroklorid	D 21618
25	CH	C ₆ H ₅ CH ₂ -N  N-(CH ₂) ₃ -	H	229-232 dihidroklorid	D 21117
26	N	C ₆ H ₅) ₂ CH-N  N-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ O	220-226 dihidroklorid 1 Mol H ₂ O	D 20971
27	N	 -CH(OH)-CH(CH ₃)-NH(CH ₂) ₃ - CH ₃	CH ₃ O	218-219 hidroklorid	D 21237

1. táblázat

Példa száma	X	R ₁	R ₂	Op. °C	Vegyület jele
28	N		CH ₃ O	175	D 21271
29	N		CH ₃ O	216-219 dihidroklorid 1 Mol H ₂ O	D 20972
30	N		CH ₃ O	180 dihidroklorid	D 21206
31	N		CH ₃ O	180 hidrobromid	D 20898
32	N		CH ₃ O	224-226 dihidroklorid 1 Mol H ₂ O	D 20944
33	N		CH ₃ O	241-245 hidroklorid 1 Mol H ₂ O	D 20973

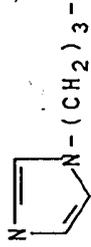
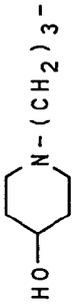
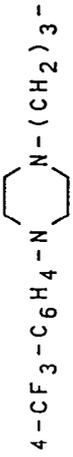
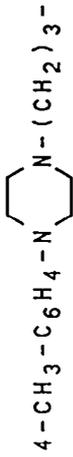
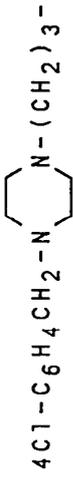
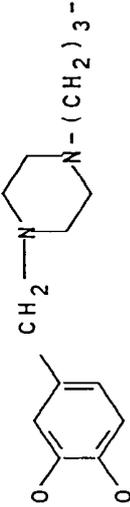


1. táblázat

Példa száma	X	R ₁	R ₂	Op. °C	Végület jele
34	N	4-F-C ₆ H ₅ -CH ₂ -NH-(CH ₂) ₃ - HBr	CH ₃	206 hidrobromid	D 20974
35	N	 N-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	143-146 dihidroklorid	D 21008
36	N	C ₆ H ₅ -CH ₂ -N(CH ₂) ₃ - HBr	CH ₃	188-191 hidrobromid	D 21009
37	N	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃ -NH(CH ₂) ₃ -	CH ₃	173-174 hidroklorid	D 21045
38	N	C ₆ H ₅ -CH ₂ -NH(CH ₂) ₃ -	CH ₃	221-223 hidroklorid	D 21046
39	N	 NH-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	233-235 hidroklorid	D 21081

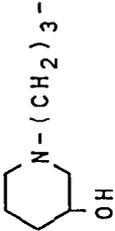
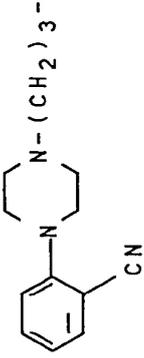
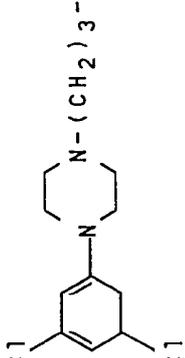
•••
•••
•••

1. táblázat

Példa száma	X	R ₁	R ₂	Op. °C	Vegyület jele
40	N		CH ₃ O	197-199 hidroklorid	D 21088
41	N		CH ₃ O	103-105	D 21089
42	N		CH ₃ O	203-205	D 21090
43	N		CH ₃ O	229-231 hidroklorid	D 21159
44	N		CH ₃ O	245-248 dihidroklorid	D 21205
45	N		CH ₃ O	225-228 dihidroklorid	D 21207

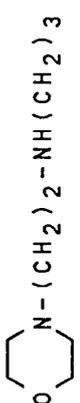
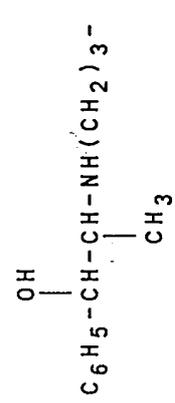
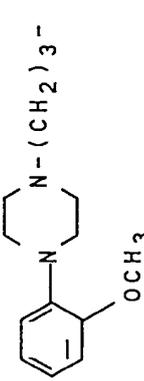
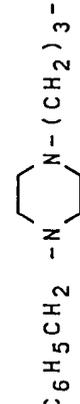
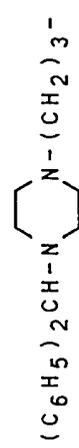
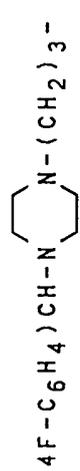


1. táblázat

Példa száma	X	R ₁	R ₂	Op. °C	Vegyület jele
46	N	$\text{HO}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}-(\text{CH}_2)_3-$ 	CH ₃ O	226-228 dihidroklorid	D 21236
47	N		CH ₃ O	225-228 hidroklorid	D 21272
48	N		CH ₃ O	224-226 hidroklorid	D 21273
49	N		CH ₃ O	254-256 hidroklorid	D 21387
50	N	H ₂ N-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ O	261-263 hidroklorid	D 21158



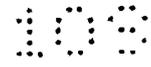
I. táblázat

Példa száma	X	R ₁	R ₂	Op. °C	Vegyület jele
51	N		CH ₃ O	215-220 dihidroklorid	D 21161
52	N		CH ₃ O	223-225 hidroklorid L-eritro-alak	D 21160
53	N		CH ₃ O	259-261 dihidroklorid	D 21162
54	N		Cl	228 hidroklorid	D 21155
55	N		Cl	204-208 dihidroklorid	D 21156
56	N		Cl	212-217 dihidroklorid 1 Mol H ₂ O	D 21526
57	N		Cl	208-212 dihidroklorid	D 21527



I. táblázat

Példa száma	X	R ₁	R ₂	Op. °C	Vegyület jele
58	N	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ O	126-127	D 18540
59	N	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ -	CH ₃ O	112-114	D 18541
60	N	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ -	CH ₃ O	98-99	D 18542
61	N	CH ₃ CH ₂ -	CH ₃ O	106-112	D 18688
62	N	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	CH ₃ O	88-89	D 18689
63	N	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	CH ₃ O	83-86	D 18690
64	N	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	138-141	D 18697
65	N	CH ₃ -	CH ₃ O	> 160 (bomlás közben)	D 18999
66	N	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	> 176 (bomlás közben)	D 19000
67	N	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ -	H	> 131 (bomlás közben)	D 19001
68	CH	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ -	H	> 85 (bomlás közben)	D 19002
69	CH	C ₆ H ₅ CO-	H	> 180 (bomlás közben)	D 19003
70	N	C ₆ H ₅ CO-	H	> 179 (bomlás közben)	D 19004
71	N	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ O	246-247 hidroklorid	D 19038



1. táblázat

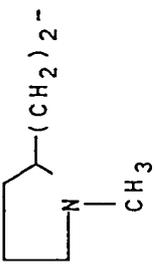
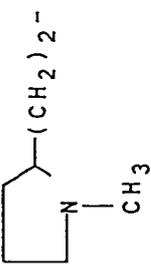
Példa száma	X	R ₁	R ₂	Op. °C	Vegyület jele
72	N	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -	H	292-293 hidroklorid	D 19126
73	CH	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -	H	285-287 hidroklorid	D 19127
74	N	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ O	229-231 hidroklorid	D 19128
75	N	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₃ -	H	276-278 hidroklorid	D 19129
76	CH	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₃ -	H	208-211 hidroklorid	D 19130
77	N	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂ -	CH ₃ O	217-219 hidroklorid	D 19131
78	N	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂ -	H	208-211 hidroklorid	D 19132
79	CH	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂ -	H	202-205 Hydrochlorid	D 19133
80	N	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₃ -	H	210-220 hidroklorid	D 19134
81	CH	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₃ -	H	175-177 hidroklorid	D 19135

1. táblázat

Példa száma	X	R ₁	R ₂	Op. °C	Vegyület jele
82	N		H	218-220 hidroklorid	D 19136
83	CH		H	188-191 hidroklorid	D 19137
84	N	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₃	CH ₃ O	217-218 hidroklorid	D 19218
85	CH		H	260-263 hidroklorid	D 19219
86	N	(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH- CH ₃	CH ₃ O	217-218 hidroklorid	D 19221
87	N	(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH- CH ₃	H	284-290 hidroklorid	D 19223
88	N		H	257-258 hidroklorid	D 19224

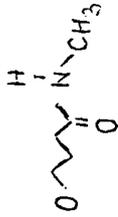
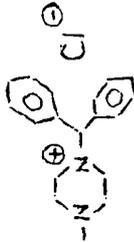
55

1. táblázat

Példa száma	X	R ₁	R ₂	Op. °C	Vegyület jele
89	N		CH ₃ O	213-216 hidroklorid	D 19225
90	N		H	232-233 hidroklorid	D 19226
91	CH	$(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-$ CH ₃	H	268-270 hidroklorid	D 19324
92	CH		H	227-229 hidroklorid	D 19325
93	N		H	181-184 hidroklorid	D 19326



1. táblázat

Példa száma	X	R ₁	R ₂	Op. °C	Vegyület jele
94	N	CH ₃ -CH(OH)-CH ₂ -	H	181-184	D 19327
95	N	CH ₂ (OH)-CH(OH)-CH ₂ -	CH ₃ O	160-164	D 19328
96	N	CH ₂ (OH)-CH(OH)-CH ₂ -	H	164-166	D 19456
97 a	N	CH ≡ C-CH ₂	CH ≡ C-CH ₂ O	218-220	D 19800
98	N	H		262-264	D 20239
99	N	H		> 250	D 20466

Az 1. táblázatban felsorolt vegyületek előállítása általában a következőképpen történik:

2,7 g (10 mmol) 5-(3-klór-propil)- és 5-(3-bróm-propil)-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin 9:1 arányú keverékének (7. példa), 2,6 g (10,5 mmol) 1-difenil-metil-piperazinnak és 1,1 g (11 mmol) trietilaminnak 50 ml dimetilformamiddal készített oldatát keverés közben, védőgáz atmoszférában 3 órán át melegítjük 120-130°C-on. Szobahőmérsékletűre történő lehűtés után a reakcióelegyet szárazra pároljuk és a maradékot 150 ml diklórometánban vesszük fel. A diklórometános fázist 30 ml 2n sósavval és 30 ml 2n nátriumhidroxiddal extraháljuk, majd háromszor 40-40 ml vízzel semlegesre mossuk. Nátrium-szulfát felett történő szárítás után a diklórometános fázist vákuumban bepároljuk. A maradékot 80 ml etanolban felvesszük és etanolos sósavoldat hozzáadásával kristályosítjuk. A keletkezett kristályos anyagot leszivatjuk, metanollal utánamossuk és vákuumban szárítjuk.

A 13., 14. és 15. példában a kiindulási komponensek: egyaránt az 5-(3-bróm-propil)- és 5-(3-klór-propil)-8-[3-(N-ciklohexil-N-metil-karbamoil)-propiloxi]-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin valamint a 1-benzil-piperazin (13. példa), 1-difenil-metil-piperazin (14. példa) és az 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin (15. példa). A 17. példánál kiindulási anyagokként az 5-(3-bróm-propil)- és az 5-(3-klór-propil)-8-[3-(N-ciklohexil-N-metil-karbamoil)-propiloxi]-4,5-dihidro-4-oxo-pirido[3,2-e]pirrolo[1,2-a]pirazin 1:1 arányú keverékét (10. példa) és az 1-(2-metoxi-fenil)-piperazint használjuk.

A 19. és 20. példánál kiindulási anyagokként az 5-(3-klór-propil)- és az 5-(3-bróm-propil)-4,5-dihidro-4-oxo-pirrolo[1,2-a]kinoxalin 4:1 arányú keverékét (19. példa) és az 1-difenil-metil-piperazint (20. példa) használjuk.

A 21. és 22. példánál egyik kiindulási anyagként egyaránt az 5-(6-bróm-hexil)-4,5-dihidro-4-oxo-pirrolo[1,2-a]kinoxalin 3:2 arányú keverékét (9. példa) használjuk és a másik kiindulási anyag az 1-difenil-metil-piperazin (21. példa) illetve az 1-[di-(4-fluor-fenil)-metil]-piperazin.

A 23. és 24. példánál egyik kiindulási anyagként egyaránt az 5-(6-bróm-hexil)-4,5-dihidro-4-oxo-pirrolo[1,2-a]kinoxalint (8. példa) használjuk és a másik kiindulási anyag az 1-[di-(4-fluor-fenil)-metil]-piperazin (23. példa) illetve az 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin (24. példa).

Magától értetődően a reakciók során kiindulási anyagokként az említetteken kívül más 5-halogén-alkil-keverékeket illetve tiszta 5-halogén-alkil-vegyületeket is használhatunk.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik és kvaterner ammóniumsók - ahol a fenilgyűrű 6, 7, 8 vagy 9-helyzetben egy CH-csoport helyett nitrogénatomot is tartalmazhat,

R_1 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinil-, hidroxi-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos alkeniloxi-, 3-6 szénatomos alkiniloxi-, 2-6 szénatomos alkanoiloxi-, benzoiloxi-, morfolino-karboniloxi-, 1-6 szénatomos alkiloxi-karboniloxi-, 1-6 szénatomos alkil-amino-karboniloxi-, 1-6 szénatomos dialkil-amino-karboniloxicsoport, vagy az -Alk-A általános képletű csoport ahol Alk 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos hidroxil-alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport és A jelentése:

i/ hidrogénatom, halogénatom, hidroxicsoport, 1-6 szénatomos alkoxi-, 2-6 szénatomos alkanoiloxi-, fenilcsoport;

ii/ $-NHR_5$, $-NR_5R_6$, $-NR_5R_6R_7$ általános képletű csoport, piridil-amino-, imidazolil-, pirrolidinil-, N-/1-6 szénatomos/-alkil-pirrolidinil-, piperidil-amino-, N-(fenil-/1-4 szénatomos/-alkil)-piperidil-aminocsoport, ahol R_5 és R_6 azonos vagy egymástól eltérő és jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 3-7 szénatomos hidroxil-cikloalkil-, morfolino-/1-6 szénatomos/-alkil-, fenil-, fenil-/1-6 szénatomos/-alkil- vagy fenil-/2-6 szénatomos/-oxialkilcsoport - ahol a fenilcsoportok halogénatommal szubsztituáltak is lehetnek - és R_7 hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

iii/ a $-CO-D$ általános képletű csoport, ahol D fenilcsoport, 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-, 1-6

szénatomos alkoxi-, 3-7 szénatomos cikloalkoxi-, morfolino-, pirrolidino-, piperidino-, homopiperidino-, piperazinocsoport, $-NHR_5$ vagy $-NR_5R_6$ általános képletű csoport, ahol R_5 és R_6 az előzőekben megadott jelentésű;

iv/ az /a/ általános képletű csoport, ahol n értéke 1-3 és E jelentése CH_2 , oxigénatom, kénatom, NH, CHOH, CH-/1-6

szénatomos/-alkoxics csoport, CH-/2-6 szénatomos/-alkanoiloxi-, CHC_6H_5 , $CHCOD$, $CH-CH_2C_6H_5$, N-/1-6 szénatomos/-alkilcsoport, N-/1-6 szénatomos/-hidroxil-alkilcsoport, $N-C_6H_5$, $N-CH_2C_6H_5$, $N-CH(C_6H_5)_2$, $N-(CH_2)_2-OH$, $N-(CH_2)_3-OH$ vagy $NCOD$ és a fenilcsoportok (C_6H_5) halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkil-, metiléndioxi-, cianocsoporttal szubsztituáltak is lehetnek és D az előzőekben megadott jelentésű;

R_2 és R_3 azonos vagy egymástól eltérő és jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxics csoport, 1-6 szénatomos alkil-, trifluor-metilcsoport, $-CN$, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos alkeniloxi-, 3-6 szénatomos alkiniloxics csoport, $-NHR_5$, $-NR_5R_6$ $-NR_5R_6R_7$ - ahol R_5 , R_6 és R_7 az előzőekben megadott jelentésű - vagy a $-G-Alk-A$ általános képletű csoport, ahol A az előzőekben megadott jelentésű és G oxigénatom, kénatom, NH vagy NR_5 ;

R_4 hidrogénatom vagy halogénatom,

míg R_1 hidrogénatom is lehet, ha R_2 /b/ általános képletű csoportot jelent és R_5 fenilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-fenil- vagy difenil-metilcsoport és R_3 és R_4 hidrogénatom - kivéve az olyan (I) általános képletű vegyületeket, melyekben R_1 metil-, dimetil-amino-propil-, dimetil-amino-etil-, morfolino-

etil- vagy pirrolidino-etilcsoportot jelent, R_2 , R_3 és R_4 hidrogénatom és a fenilgyűrű nem tartalmaz nitrogénatomot.

2. Ejárás az 1. igénypont szerinti olyan (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik és kvaterner ammóniumsók előállítására - ahol a fenilgyűrű 6, 7, 8 vagy 9-helyzetben egy CH-csoport helyett nitrogénatomot is tartalmazhat,

R_1 2-6 szénatomos alkenilcsoport, 2-6 szénatomos alkinil-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxil-, 3-6 szénatomos alkeniloxil-, 3-6 szénatomos alkiniloxil-, 2-6 szénatomos alkanoiloxil-, benzoiloxil-, morfolino-karboniloxil-, 1-6 szénatomos alkiloxil-karboniloxil-, 1-6 szénatomos alkil-amino-karboniloxil-, 1-6 szénatomos dialkil-amino-karboniloxilcsoport, vagy az -Alk-A általános képletű csoport, ahol Alk 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos hidroxil-alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport és A jelentése:

i/ hidrogénatom, halogénatom, hidroxilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxil-, 2-6 szénatomos alkanoiloxil-, fenilcsoport;

ii/ $-NHR_5$, $-NR_5R_6$, $-NR_5R_6R_7$ általános képletű csoport, piridil-amino-, imidazolil-, pirrolidinil-, N-/1-6 szénatomos/-alkil-pirrolidinil-, piperidil-amino-, N-(fenil-/1-4 szénatomos/-alkil)-piperidil-aminocsoport, ahol R_5 és R_6 azonos vagy egymástól eltérő és jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 3-7 szénatomos hidroxil-cikloalkil-, morfolino-/1-6 szénatomos/-alkil-, fenil-, fenil-/1-6 szénatomos/-alkil- vagy fenil-/2-6 szénatomos/-oxialkilcsoport - ahol a fenilcsoportok halogénatommal szubsztituáltak is lehetnek - és R_7 hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

iii/ a $-CO-D$ általános képletű csoport, ahol D fenilcsoport, 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxil-, 3-7 szénatomos cikloalkoxil-, morfolino-, pirrolidin-, piperidin-, homopiperidin-, piperazincsoport, $-NHR_5$ vagy $-NR_5R_6$ általános képletű csoport, ahol R_5 és R_6 az előzőekben megadott jelentésű;

iv/ az $/a/$ általános képletű csoport, ahol n értéke 1-3 és E jelentése CH_2 , oxigénatom, kénatom, NH, CHOH, $CH-/1-6$ szénatomos/ $-alkoxics$ csoport, $CH-/2-6$ szénatomos/ $-alkanoiloxi-$, CHC_6H_5 , $CHCOD$, $CH-CH_2C_6H_5$, $N-/1-6$ szénatomos/ $-alkilcs$ csoport, $N-/1-6$ szénatomos/ $-hidroxil-alkilcs$ csoport, $N-C_6H_5$, $N-CH_2C_6H_5$, $N-CH(C_6H_5)_2$, $N-(CH_2)_2-OH$, $N-(CH_2)_3-OH$ vagy $NCOD$ és a fenilcsoportok (C_6H_5) halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxil-, trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkil-, metiléndioxil-, cianocsoporttal szubsztituáltak is lehetnek és D az előzőekben megadott jelentésű;

R_2 és R_3 azonos vagy egymástól eltérő és jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxics csoport, 1-6 szénatomos alkil-, trifluor-metilcsoport, $-CN$, 1-6 szénatomos alkoxil-, 3-6 szénatomos alkeniloxil-, 3-6 szénatomos alkiniloxics csoport, $-NHR_5$, $-NR_5R_6$ $-NR_5R_6R_7$ - ahol R_5 , R_6 és R_7 az előzőekben megadott jelentésű - vagy a $-G-Alk-A$ általános képletű csoport, ahol A az előzőekben megadott jelentésű és G oxigénatom, kénatom, NH vagy NR_5 ;

R_4 hidrogénatom vagy halogénatom,

míg R_1 hidrogénatomot is lehet, ha R_2 $/b/$ általános képletű csoportot jelent és R_5 fenilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxil-fenil- vagy difenil-metilcsoport és R_3 és R_4 hidrogénatom, kivéve az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol R_1 metil-, dimetil-amino-propil-, dimetil-amino-etil-, morfolino-etil- vagy

pirrolidino-etilcsoportot jelent, R_2 , R_3 és R_4 hidrogénatom és a fenilgyűrű nem tartalmaz nitrogénatomot - azzal jellemezve hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületbe - ahol R_2 , R_3 és R_4 a fent megadott jelentésű - egy $R_1\text{Hal}$ általános képletű vegyülettel, ahol R_1 a hidroxicsoport kivételével a fent megadott jelentésű, reagáltatva R_1 csoportot vezetünk be; és/vagy

b) egy (II) általános képletű vegyületbe, ahol R_2 hidroxicsoport, és R_3 és R_4 a fent megadott jelentésű, egy Hal-Alk-A általános képletű vegyülettel reagáltatva az Alk-A csoportot vezetjük be, ahol alk és A a fent megadott jelentésű, a keletkezett vegyületeket az R_2 és R_3 és az R_1 csoport kiegészítése céljából is alkilezzük, acilezzük, amináljuk és/vagy amennyiben R_1 1-6 szénatomos alkoxicsoportot jelent az alkilétercsoportot hidroxicsoporttá hasítjuk és a kapott vegyületeket adott esetben sóikká alakítjuk.

3. Eljárás olyan (Ia) általános képletű vegyületek előállítására -

ahol a fenilgyűrű 9-helyzetben egy CH -csoport helyett egy nitrogénatomot is tartalmazhat, és

R_1 hidrogénatom;

R_2 és R_3 azonos vagy egymástól eltérő és jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, amino-, 2-6 szénatomos alkanoil-aminocsoport, $-\text{NO}_2$, hidroxicsoport, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{COO}$ -(1-6 szénatomos)-alkil-, $-\text{CONH}$ -(1-6 szénatomos)-alkil-, $-\text{CON}$ -(/1-6 szénatomos/-alkil) $_2$, $-\text{NHR}_5$ vagy $-\text{NR}_5\text{R}_6$ általános képletű csoport, ahol R_5 és R_6 az

előzőekben megadott jelentésű - azzal jellemezve, hogy egy (III) általános képletű vegyületet, ahol R_2 és R_3 az előzőekben megadott jelentésű, Y nitrogénatom vagy CH-csoport és X fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, egy (IV) általános képletű vegyülettel (V) általános képletű vegyületté reagáltatunk, melyet redukcióval (VI) általános képletű vegyületté alakítunk, és ebből oxigénnel vagy egy oxigént szolgáltató szerrel reagáltatva (Ia'') általános képletű vegyületet nyerünk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás során nyert, 3. igénypont szerinti vegyületek.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyületeket sóikká alakítjuk.

6. Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati hatóanyagokként történő alkalmazása.

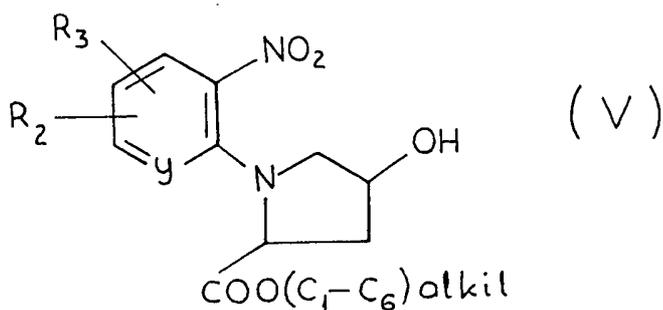
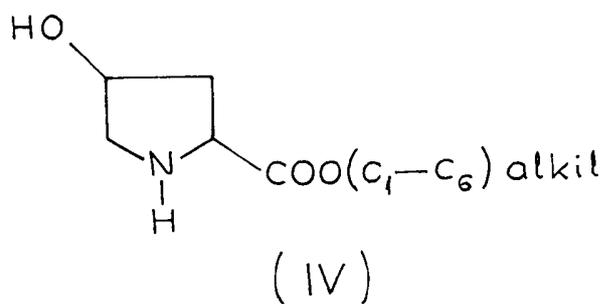
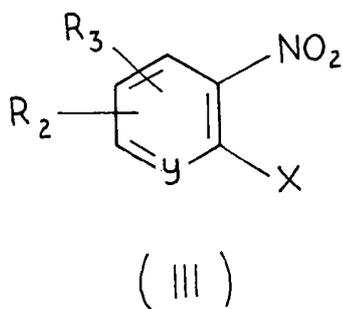
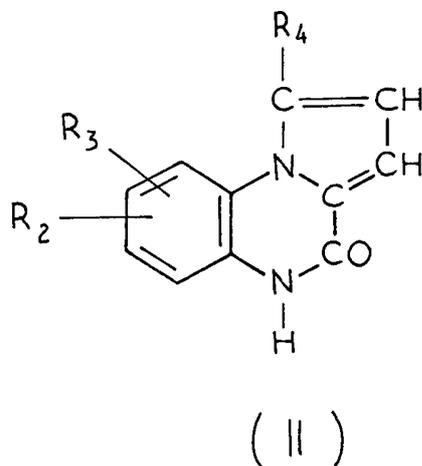
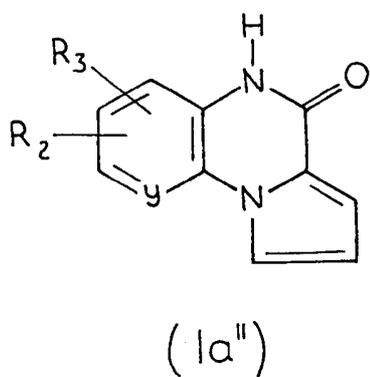
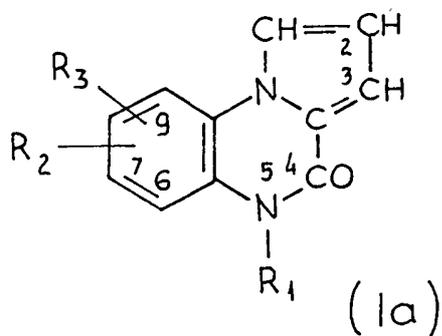
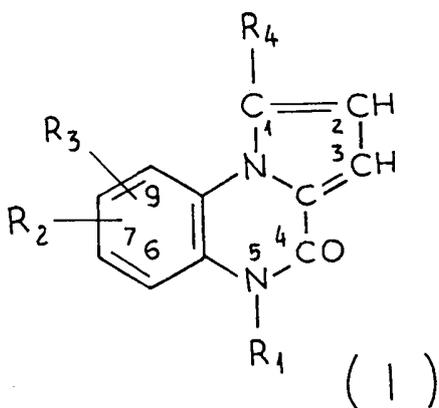
7. Gyógyszerkészítmények azzal jellemezve, hogy egy (I) általános képletű vegyületek mellett a szokásos hordozó- és/vagy hígító- illetve segédanyagokat tartalmazzák.

8. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására azzal jellemezve, hogy egy (I) általános képletű vegyületet a szokásos gyógyászati hordozóanyagokkal és/vagy hígítószerekkel illetve egyéb segédanyagokkal gyógyászati készítményekké illetve gyógyászatilag felhasználható alakú készítményekké dolgozunk fel.

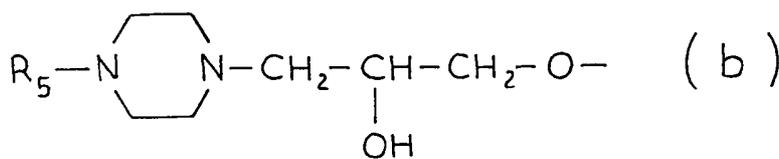
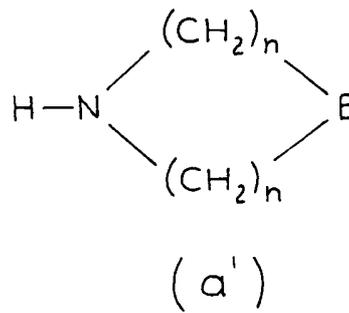
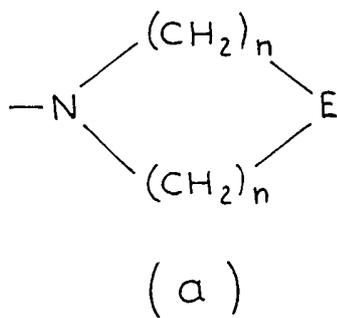
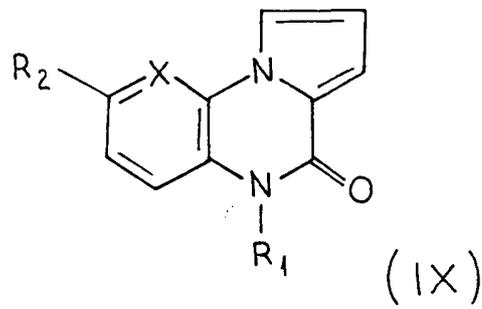
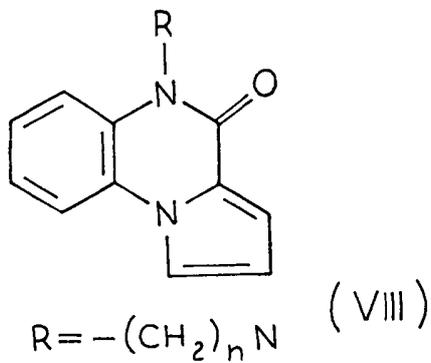
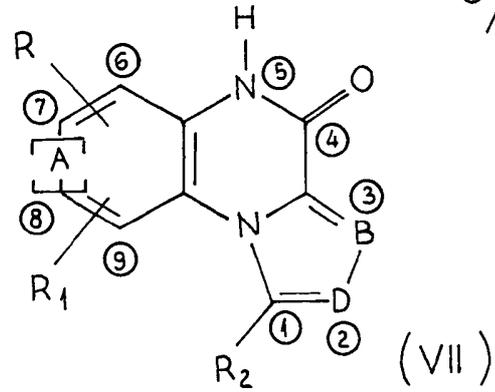
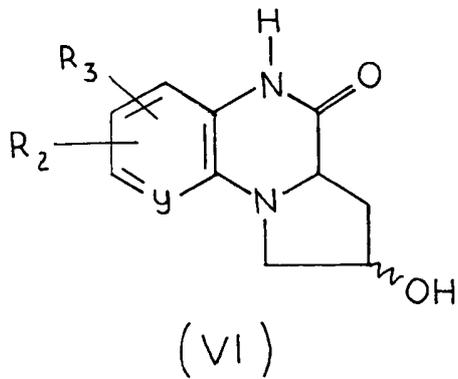
9. Az (I) általános képletű vegyületek felhasználása
gyógyszerkészítmények előállítására.

A meghatalmazott

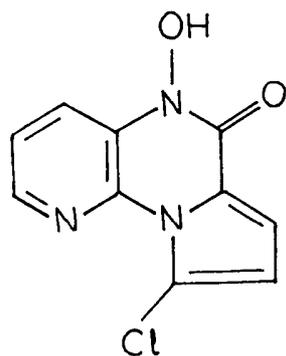
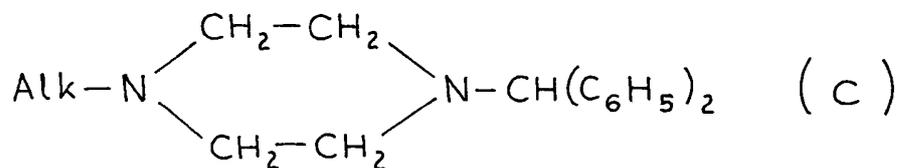
Machytko János
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & S. Budapest Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dózsa György u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664



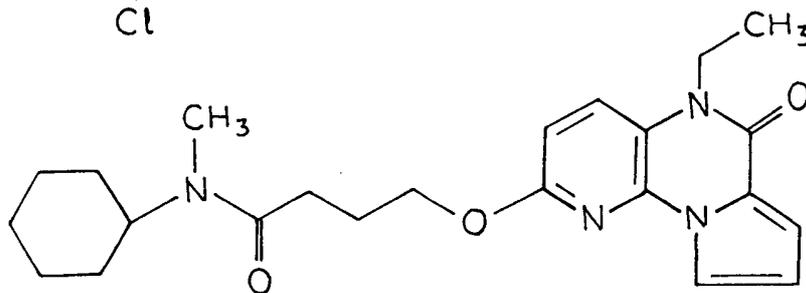
3/2



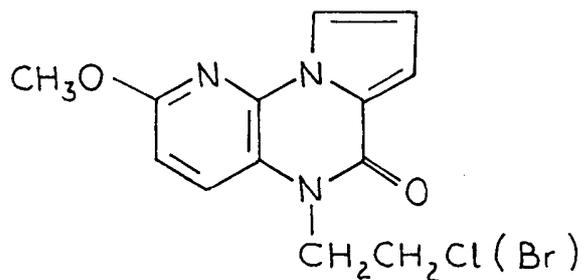
3/3



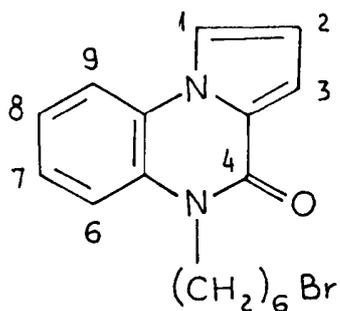
(D 19592)



(D 21247)



RD 680/Bi6066



RD 781/MB8