

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

198929 B

(51) Int Cl⁴

C 07 D 471-04

C 07 D 471/14

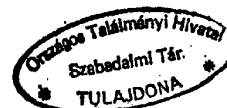
A 61 K 31/395

(22) Bejelentés napja: 1985.07.08. (21) (2640/85)

(30) Bejelentés elsőbbsége: 628,703 1984.07.09. US

(40) Közzététel napja: 1989.12.28.

(45) Megjelent: 1990. 02. 28.



(72) Feltaláló:

Yokoyama Naokata, Cliffside, New Jersey, US

(73) Szabadalmaz:

CIBA-GEIGY AG, Bazel, CH

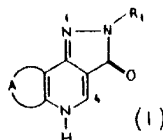
(54) Eljárás kondenzált pirazolo[3,4-d]piridin-3-on-származékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új, (I) általános képletű vegyületek, tautomer vegyületeik vagy savaddíciós sóik előállítására.

Az említett vegyületek, azaz a 2-helyettesített-(b)-gyűrűkondenzált pirazolo[2,4-d]piridin-3-onok, tautomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik emlősöknek benzodiazepin receptor modulátorként idegrendszeri rendellenességek kezelésére használhatók.

A találmány tárgyát képezi a gyógyszerkészítmények előállítása is.



HU 198929 B

A leírás terjedelme: 21 oldal, 2 ábra

A találmány tárgya eljárás új, pl. benzodiazepin receptor modulátorként használható 2-helyettesített-(b)-gyűrű-kondenzált pirazolo[3,4-d]piridin-3-onok és az ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Közelebbről a találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek vagy ezek tautomerjei, vagy savaddíciós sói előállítására; a képletekben

A jelentése a két szénatommal együtt – amelyekhez kapcsolódik –

i) ciklopenteno-, (A jelentése propilén-), ciklohexeno-, (A jelentése butilén-) vagy ciklohepteno- (A jelentése pentilén-) csoport; ezek nem tartalmaznak helyettesítőt vagy a ciklohexenocsoport az A csoporton belüli 8. helyzetű szénatomján 1–4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoporttal lehet helyettesítve; és

R₁ jelentése 1–4 szénatomos alkil-, fenil-, piridil-csoport vagy 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-csoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenil-csoport;

ii) dihidro-4,3-tiopirano-csoport és

R₁ jelentése piridil- vagy kinolil-csoport vagy 1–4 szénatomos alkil-csoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenil-csoport, vagy ennek S-mono- vagy dioxo-származéka, vagy dihidro-3,4-tieno- vagy dihidro-3,2-tieno-csoport és

R₁ jelentése fenil- 1–4 szénatomos alkil-csoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenil-csoport;

iii) dihidro-4,3-pirano-csoport; és

R₁ jelentése fenil- piridil- vagy kinolil-csoport vagy 1–4 szénatomos alkil-csoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenil-csoport;

iv) dihidro-3,4-pirrol- vagy tetrahidro-4,3-pirido-csoport; ezek nem tartalmaznak helyettesítőt vagy a nitrogénatomon (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, (1–4 szénatomos alkoxi)-fenil-karbamoil-, fenil-karbamoil-, fenil-(1–4 szénatomos alkil)- vagy acetil-csoporttal lehetnek helyettesítve; és

R₁ jelentése fenil-csoport vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport.

Kitüntettek az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képviselői az R₁-helyettesített -(dihidro-pirrol[3,4-5] vagy tetrahidro-pirido[4,3-5]-pirazolo[3,4-d]piridin-3-onok, amelyekben az A csoport a két szénatommal együtt – amelyekhez kapcsolódik – dihidro-3,4-pirrol- vagy tetrahidro-4,3-pirido-csoportot jelent és ezek helyettesítőt nem tartalmaznak vagy a nitrogénatomon (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, (1–4 szénatomos alkoxi)-fenil-karbamoil-, fenil-karbamoil-, fenil-(1–4 szénatomos alkil)- vagy acetilcsoporttal lehetnek helyettesítve és

R₁ jelentése az előbbieken megadott. Ide tartoznak e vegyületek tautomerjei vagy gyógyszerati szempontból is elfogadható sói is.

A találmány egyik konkrét foganatosítási módja (II) általános képletű hexahidro-pirazolo[4,3-c][1,6]-naftiridin-3(H)-onok (ezeket hexahidro-pirido[4,3-d]pirazolo[3,4-d]piridin-3(5H)-onoknak is nevezik), tautomerjeik, vagy gyógyszerati szempontból elfogadható savaddíciós sóik

előállítására irányul, amelyekben

R₀ jelentése hidrogénatom, fenil(1–4 szénatomos alkil)-, fenil-karbamoil-, (1–4 szénatomos alkoxi)-fenil-karbamoil-, acetyl- vagy (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, és

R₁ jelentése helyettesítetlen vagy halogénatommal egyszeresen helyettesített fenilcsoport.

Kitüntettek azok a (II) általános képletű vegyületek – és ezek tautomerjei vagy gyógyszerati szempontból elfogadható sói –, amelyekben R₁ jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal egyszeresen helyettesített fenilcsoport, és

R₀ jelentése (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport.

A találmány szerinti eljárás egy másik konkrét foganatosítási módja a (IIB) általános képletű tetrahidro-pirrol[3,4-b]piridin-3(5H)-onok, tautomerjeik és gyógyszerati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására irányul;

e képletben

R₀ jelentése hidrogénatom, fenil-(1–4 szénatomos alkil)-, fenil-karbamoil-, acetyl-, (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil- vagy (1–4 szénatomos alkoxi)-fenil-karbamoil-csoport;

R₁ jelentése helyettesítetlen vagy halogénatommal egyszeresen helyettesített fenilcsoport.

Az említett (IIB) általános képletű vegyületek közül továbbá kitüntettek azok a vegyületek vagy gyógyszerati szempontból elfogadható savaddíciós sóik, amelyekben R₁ jelentése fenilcsoport, vagy halogénatommal egyszeresen helyettesített fenilcsoport és R₀ jelentése (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport.

A találmány egy másik foganatosítási módja olyan (I) általános képletű (dihidro-ciklopenta-, tetrahidro-ciklohexa- vagy tetrahidro-ciklohepta)(b)pirazolo[3,4-d]-piridin-3-on származékok, tautomerjeik és gyógyszerati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására irányul, amelyekben A jelentése propilén- vagy pentilén-csoport, és ez az A csoport helyettesítőt nem tartalmaz vagy ciklohexeno-csoport, amely a 8. helyzetű szénatomon 1–4 szénatomos alkil-, vagy fenilcsoporttal helyettesített és R₁ jelentése az előbbi i) pontban megadott.

A találmány szerinti eljárás egy konkrét foganatosítási módja (III) általános képletű hexahidro-ciklohexa(b)pirazolo[3,4-d]piridin-3(5H)-onok (amelyeket hexahidro-pirazolo[4,3-c]kinolin-3(5H)-onoknak is neveznek), tautomerjeik és gyógyszerati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására irányul. E képletben

R₁ jelentése 1–4 szénatomos alkil-, helyettesítetlen vagy 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy halogénatommal egyszeresen helyettesített fenilcsoport vagy piridil-csoport és

R₆ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport.

Kitüntettek továbbá az előbbieken kívül azok a (III) általános képletű vegyületek, tautomerjeik és gyógyszerati szempontból elfogadható savaddíciós sóik, amelyekben R₁ jelentése helyettesítetlen vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy halogénatommal egyszeresen helyettesített fenil-

csoport és R_6 jelentése hidrogénatom.

A találmány szerinti eljárás egy további konkrét foganatosítási módja (IV) általános képletű oktahidro-ciklohepta(b)pirazolo[3,4-d]piridin-3-on származékok, tautomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására irányul. E képletben

R_1 jelentése 1–4 szénatomos alkil-, helyettesítetlen vagy 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxicsoporthal vagy halogénatommal egyszeresen helyettesített fenilcsoport, vagy piridil-csoport.

Az előbbieken említett (IV) általános képletű vegyületek közül kitüntetettek továbbá azok, valamint az ilyenek tautomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sói, amelyekben R_1 jelentése helyettesítetlen vagy halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporthal egyszeresen helyettesített fenilcsoport.

A találmány szerinti eljárás egyik további konkrét foganatosítási módja (V) általános képletű hexahidro-ciklopenta(b)pirazolo[3,4-d]piridin-3-onok, tautomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására irányul. A képletben

R_1 jelentése 1–4 szénatomos alkil-, helyettesítetlen vagy 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxicsoporthal vagy halogénatommal egyszeresen helyettesített fenilcsoport, vagy piridilcsoport.

Kitüntetettek azok az (V) általános képletű vegyületek, amelyekben R_1 jelentése helyettesítetlen vagy 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxicsoporthal vagy halogénatommal egyszeresen helyettesített fenilcsoport. Ide tartoznak e vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói és tautomerjei is.

Az előbbieken említett közül kitüntetettek továbbá azok az (V) általános képletű vegyületek, amelyekben R_1 jelentése helyettesítetlen vagy halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporthal egyszeresen helyettesített fenilcsoport.

Kitüntetettek azok az (I) általános képletű R_1 -helyettesített-(dihidro-tiopirano- vagy tetrahidro-tiepino)-[4,3-5]pirazolo[3,4-d]piridin-3-onok, amelyekbe A – a két szénatommal együtt, amelyekhez kapcsolódik – dihidro-4,3-tiopirano- vagy tetrahidro-4,3-tiepino-csoportot jelent, és R_1 az (I) általános képletű vegyületek vonatkozásában az előbbieken megadott jelentésű. Ide tartoznak az említett gyűrűk S-mono vagy -dioxi-származékait tartalmazó vegyületek, valamint mindezek tautomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sói is.

A találmány szerinti eljárás egyik konkrét foganatosítási módja szerint (VI) általános képletű hexahidro-tiopirano[4,3-b]pirazolo[3,4-d]piridin-3-onok, ezek származékai, tautomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik állíthatók elő, amelyekben

n jelentése 0,

R_1 jelentése helyettesítetlen vagy 1–4 szénatomos alkil-csoporttal vagy halogénatommal egyszeresen helyettesített fenilcsoport vagy

R_1 jelentése piridil- vagy kinolil-csoport.

Kitüntetettek az olyan (VI) általános képletű vegyületek, amelyekben R_1 jelentése helyettesítetlen vagy 1–4 szénatomos alkil-csoporttal vagy halogénatommal egyszeresen helyettesített fenilcsoport és n értéke 0, 1 vagy 2. Ide tartoznak e vegyületek tautomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sói is.

Az előbbi (VI) általános képletű vegyületek közül kitüntetettek továbbá azok, amelyekben n értéke 0.

Ugyancsak kitüntetettek az előbbieken meghatározott (VI) általános képletű vegyületek közül azok, amelyekben R_1 jelentése helyettesítetlen vagy halogénatommal egyszeresen helyettesített fenilcsoport. Ide tartoznak e vegyületek tautomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sói is.

A találmány szerinti eljárás egy további konkrét foganatosítási módja (VIB) általános képletű tetrahidro-tieno[3,4-b]pirazolo[3,4-d]piridin-3(5H)-onok, tautomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására irányul. E képletben

n értéke 0, 1 vagy 2, és

R_1 jelentése helyettesítetlen vagy halogénatommal egyszeresen helyettesített fenilcsoport.

Kitüntetettek azok a (VIB) általános képletű vegyületek, tautomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik, amelyekben R_1 jelentése helyettesítetlen vagy halogénatommal egyszeresen helyettesített fenilcsoport és n értéke 0, 1 vagy 2.

Az előbbi (VIB) általános képletű vegyületek közül továbbá kitüntetettek azok, amelyekben n értéke 0.

Kitüntetettek továbbá az előbbi (VIB) általános képletű vegyületek közül azok, illetőleg ezek tautomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sói, amelyekben R_1 jelentése halogénatommal egyszeresen helyettesített fenilcsoport.

A találmány szerinti eljárás egy további foganatosítási módja olyan (I) általános képletű R_1 -helyettesített hexahidro-3-pireno[4,3-b]pirazolo[3,4-d]piridin-3-on-származékok előállítására irányul, amelyekben A a két szénatommal együtt, amelyekhez kapcsolódik, dihidro-4,3-pirano-csoportot képez; és R_1 jelentése az előbbieken az (I) általános képletű vegyületekkel kapcsolatban megadott. Ide tartoznak e vegyületek tautomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sói is.

A találmány egyik konkrét foganatosítási módja (VII) általános képletű hexahidro-pirano[4,3-b]pirazolo[3,4-d]piridin-3-onok, tautomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására irányul.

E képletben

R_1 jelentése helyettesítetlen vagy 1–4 szénatomos alkil-csoporttal vagy halogénatommal egyszeresen helyettesített fenilcsoport vagy

R_1 jelentése piridil- vagy kinolil-csoport.

Az előbbieken közül kitüntetettek azok a (VII) általános képletű vegyületek, amelyekben R_1 je-

lentése fenilcsoport, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal vagy halogénatommal egyszeresen helyettesített fenilcsoport, továbbá ezeknek a vegyületeknek a tautomerjei és gyógyászati elfogadható savaddíciós sói.

Kitüntetettek továbbá azok a (VII) általános képletű vegyületek, az előbbiekből, amelyekben R_1 jelentése helyettesítetlen vagy halogénatommal egyszeresen helyettesített fenilcsoport, valamint ezek tautomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sói.

A leírásban alkalmazott általános képletű meghatározások a találmány vonatkozásában – ideértve a közti termékeket és kiindulási anyagokat is – a következő jelentésűek.

A "rövidszénláncú" kifejezés, amelyet az előbbiekből és a következőkben szerves csoportokkal, illetőleg vegyületekkel kapcsolatban használunk, max. 4 szénatomos (ideértve a 4 szénatomos csoportokat, illetőleg vegyületeket is) és előnyösen egy vagy két szénatomos láncot jelent.

A "halogénatom" kifejezés előnyösen fluor- vagy kloratomot jelöl, de jelenthet brómot és jódot is.

Egy 1–4 szénatomos alkilcsoport – vagy egy ilyen csoport, ha egy említett 1–4 szénatomos alkoxi-csoportban vagy más alkilezett csoportban fordul elő – elsősorban metilcsoport, de jelenthet etil-, n- vagy i-propil-, illetőleg n- vagy i-butil-csoportot is. Ilyen például a 2-metil-propil-csoport.

A "piridil" kifejezés 2-, 3- vagy 4-piridil-csoportot, előnyösen 2-piridilcsoportot jelent.

A találmány szerinti vegyületek az (I) képletnek megfelelő bármelyik tautomer szerkezettel jellemezhetők.

Továbbá: a találmány szerinti 3-oxo-vegyületek bizonyos körülmények között 3-hidroxi(enol)-tautomerekként is előfordulhatnak. Valamennyi ilyen tautomer előállítása a találmány oltalmi körébe tartozik. Az említett vegyületek, különösen a 3-hidroxi-vegyületek alakjában, erős bázisokkal sókat képeznek. A sók előnyösen az 1- vagy 5-helyettesítetlen vegyületek alkálifém-sói, pl. nátrium- vagy káliumsók. Ezek előállításához azonban nem képezik a találmány tárgyát.

Az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sókat is képeznek. Ezek előnyösen gyógyászati szempontból elfogadható szerves vagy szerves savakkal képezhetők, amilyenek az erős ásványi savak- pl. a hidrogén-halogenidek, pl. a sósav vagy a hidrogén-bromid, kénsav, foszforsav vagy salétromsav –; az alifás aromás karbonsavak vagy szulfonsavak, pl. ecetsav, propionsav, borostyánkősav, glikolsav, tejsav, almasav, borkősav, glukonsav, citromsav, maleinsav, fumársav, hidroxialmasav, piroszőlősav, fenil-ecetsav, benzoészav, 4-amino-benzoészav, antranilsav, 4-hidroxibenzoesav, szalicilsav, 4-amino-szalicilsav, 4,4'-metilén-bisz(3-hidroxi-2-naftalinkarbonsav), nikotinsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, hidroxietánszulfonsav, benzolszulfonsav, p-tololszulfonsav, naftalinszulfonsav, szulfanilsav, ciklohexilszulfamsav vagy aszkorbinsav.

A találmány szerinti vegyületek értékes far-

makológiai tulajdonságokat mutatnak; ilyen pl. az idegrendszer szabályozásával összefüggő hatás, egyebek között a benzodiazepin receptor aktivitás modulálása révén, emlősökben. A vegyületek ilyen módon hasznosak bizonyos idegrendszeri rendellenességek (pl. a benzodiazepin receptor modulálására reagáló betegségek) kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek a benzodiazepin receptorhoz kötődnek és pl. anxiolitikus és/vagy görcsoldó hatást mutatnak vagy a benzodiazepin gyógyszerek hatásával szemben antagonistaként hatnak.

Ezek a hatások in vitro és in vivo kísérletekkel mutathatók ki, kísérleti objektumként előnyösen emlősök, pl. egér, patkány vagy majom felhasználásával. Ezek a vegyületek enterálisan vagy parenterálisan vihetők be, pl. előnyösen orálisan vagy szubkután, intravénásan vagy intraperitoneálisan, pl. zselatin kapszulákban vagy vizes oldatok, illetőleg szuszpenziók alakjában. Az alkalmazott dózis-tartomány kb. 0,1–100 mg/kg/nap között, előnyösen 0,5–50 mg/kg/nap között, előnyösebben kb. 1–25 mg/kg/nap között választható meg. Az in vitro alkalmazott dózis kb. 10^{-5} – 10^{-10} M, előnyösen 10^{-7} – 10^{-9} M tartományban helyezkedhet el.

A benzodiazepin receptor kötő tulajdonságokat, amelyek az említett új vegyületek idegrendszeri szabályozó hatására mutatnak, az in vitro receptor kötő próbával határozzuk meg, hasonlóan a Nature 266, 732. oldal (1977) vagy a Proc.Natl.Acad.Sci.USA 74, 3865. oldal (1977) helyen leírt módszerhez. Ha tríciummal jelzett flunitrazepamot használunk, így módon könnyen kimutatható más gyógyszereknek az említett receptorra kifejtett hatása. Patkányok előagyból nyert synapsis membránokat 0–5 °C-on 30 percen át 0,5 nM tríciummal jelzett flunitrazepammal és a kísérleti anyag különböző koncentrációi mellett pH 7,5-en stabilizált puffer közegben inkubálunk. A vizsgálandó anyag különböző koncentrációjú oldatait úgy készítjük el, hogy 1:10 dimetilacetamid:etanol eleggyel előállított 4,2 nM koncentrációjú törzsoldatokat 50 nM koncentrációjú, pH 7,5 trisz-HCl pufferrel hígítunk. A membránokat, amelyek a tríciummal jelzett flunitrazepamot különböző mennyiségben hordozó receptorokat tartalmazzák, üvegszál szűrőn szűrjük, majd a szűrőket folyadék-szcintillációs számlálóban elemezzük. Grafikusan határozzuk meg a találmány szerinti vegyületek azon koncentrációját, amely a 0,5 nM, tríciummal jelzett flunitrazepam fajlagos kötődésének 50%-os gátlásához szükséges (ez az IC_{50} érték).

Az in vivo benzodiazepin receptor kötődést lényegében az Eur.J.Pharmacol. 48, 213 (1978) és a Nature 275, 551 (1978) helyen leírt módon határozzuk meg.

A vizsgálandó vegyületeket, kukoricakeményítő vivőanyagban, orálisan vagy intraperitoneálisan visszük be egereknek vagy patkányoknak. 30 perc elteltével ^3H -flunitrazepamot (2 nmól/kg, sóoldatban) injektálunk a farokvénába és az állatot 20 perccel a flunitrazepam bevitelétől leöljük. Ezután megvizsgáljuk az állatok agyát

oly módon, hogy folyadék-szcintillációs számlálóban meghatározzuk a radioaktivitást, és ennek segítségével a radioaktív ligandumnak a receptorhoz való kötődését. A ^3H -flunitrazepam kötődésének a gyógyszerrel kezelt állatokban való csökkenése (az egyedül a hordozóanyaggal kezelt állatokban megfigyelhető kötődéshez képest) arra mutat, hogy a vizsgálandó vegyület kötődik a benzodiazepin receptorhoz.

Az anxiolitikus hatást pl. a "Cook-Davidson konfliktus" eljárás szerint határozzuk meg, hímnemű Wistar patkányok felhasználásával, amelyeket diéta segítségével normális testúlyuk 80%-ára állítunk be, de vízkorlátozást nem alkalmazunk. Ezeket megtanítjuk arra, hogy egy kondicionáló kamrán belül — amely egy folyadék-merített, egy fényforrást, hangszórót is tartalmaz és burkolt padlózattal van ellátva — megnyomjanak egy emelőkart. Mind az emelő, mind a padló elektromos sokk forráshoz van kötve és a kamra egy hangszigetelt szobában helyezkedik el, amelyben a vizsgálat alatt egy fehér hangforrást aktiválunk, a külső, hallószervi ingerek elfedésére. az egyes vizsgálatokat — amelyek időtartama 47 perc — két, váltakozó séma szerint hajtjuk végre. Az első egy 5 percen át tartó, 30 másodperces, változtatható időtartamú Üzem mód, (VI), amelynek során az emelőrúd első lenyomását követően, átlagosan 30 másodperc elteltével édesített kondenzált tejet adagolunk és ennek a teljesítménynek a gyógyszer hatására bekövetkező csökkenését idegi eredetű hiányosság jelének tekintjük. A VI-üzemmódot közvetlenül követően egyidejűleg aktiválunk egy 1000 Hz-es hangforrást és egy fény-ingert, amely egy második, rögzített arányú (FR) üzemmód kezdetét jelzi. Ez 2 percre tart, amikor a tej-adagolás egyidejűleg történik egy elektromos láb-sokkal, a tizedik reakciót közvetlenül követve. Ezzel konfliktus-helyzetet idézünk elő. Az említett sokk intenzitása 2,00–3,6 mA, állatonként váltakozva. Ez arra szolgál, hogy hozzászoktassuk az állatokat kb. 25–100 reakcióhoz ezen üzemmód keretében, a teljes vizsgálat időtartama alatt. A teljesítmények az FR üzemmód keretében gyógyszer hatására fellépő növekedését az anxiolitikus hatás jelének tekintjük. Ezt a megnövekedett teljesítményt az elektromos sokkok számának növekedése alapján mérjük, amelyeket az állat hat, 2–3 percen át tartó FR vizsgálat során elszenved.

A görcsoldó hatást pl. az ilyen aktivitás meghatározására szolgáló standard metrazol (penti-lén-tetrazol) teszt és a maximális elektrosokk teszt segítségével állapítjuk meg, a gyógyszereknek pl. orálisan, patkányba való bevétele után.

Hímnemű Wistar patkányokat (130–175 g) 18 órára át koplaltatunk vizsgálat előtt, de vízfel-vételüket korlátlanul megengedjük. A vizsgálandó vegyületet kukoricakeményítő hordozóban orális intubálás segítségével visszük be, 10 ml/testsúly-kg mennyiségben. Egy órával a vizsgálandó vegyület bevétele után az állatoknak intravénásan (farkvégi véna) vizes oldat alakjában 24 mg/kg metrazolt adagolunk, 2,5 ml/testsúly-kg

mennyiségben. A patkányokat azonnal plexüveg hengerekbe helyezzük és a következő 60 másodperc során legalább 5 másodpercig tartó rángógörcsök számát meghatározzuk. Az ED_{50} az a dózis, amely mellett az állatok fele megvédhető a metrazollal indukált rángógörcsöktől, a megfigyelési időtartam alatt.

A benzodiazepin antagonizmust úgy mérjük, mint a diazepam görcsoldó hatásának ellensúlyozását, a patkány-metrazol modellben. A diazepamot (5,4 mg/kg), perorálisan és a vizsgálandó vegyületet 1 órával a metrazol adagolást megelőzően visszük be.

A maximális elektrosokk eljárás esetében — amelyet patkányokban a görcsoldó aktivitás meghatározására használunk — görcsöket indukálunk, 150 mA erősségű elektromos áramnak 0,2 másodpercen át szaruhártya-elektrodokon keresztül való alkalmazásával, 2 órával azt követően, hogy a vizsgálandó vegyületet az előbbi metrazol próbában leírtak szerint orálisan bevitük. Az ED_{50} az a dózis, amely mellett az állatok fele megvédhető az elektrosokk által indukált rángógörcsöktől az 5 másodperces megfigyelési időtartam alatt.

A találmány szerinti benzodiazepin receptor modulátorok farmakológiai agonista és/vagy antagonistá profilja ugyancsak meghatározható, oly módon, hogy megmérjük hatásukat patkány agy membrán készítményben a ^3H -flunitrazepam kiszorításra, gamma-aminovajsav (GABA) jelenlétében vagy távollétében, a ^3H -muszcolim kötődésnek az etazolat által kiváltott fokozódására, vagy a ^{35}S -butil-biciklo-foszforotionát (TBPS) megkötésére.

A találmány jellegzetes vegyületei közül a 4a, 3a, 7a, 7b, 8a, 8e, 9a és 12c példa termékének IC_{50} értéke kb. 0,9 nM, 0,35 nM, 0,5 nM, 1,5 nM, 3,5 nM, 1,0 nM, 0,8 nM, illetőleg 0,6 nM az in vitro benzodiazepin receptor vizsgálatban.

A találmány szerinti jellegzetes vegyületek közül a 4a, 8a, 8e és 9a példa termék az anxiolitikus hatás meghatározására vonatkozó Cook-Davidson próbában kb. 10 mg-kg (perorálisan) dózisban aktív.

Az előbbieknél megfelelően a találmány szerinti vegyületek hasznosak, mint az idegrendszerre ható szerek Ú pl. benzodiazepin receptor modulátorok —, pl. idegrendszeri rendellenességek (pl. szorongás, görcsös állapotok, így epilepszia vagy más rendellenességek) kezelésében vagy rendezésében, olyan emlősök esetében, amelyek reagálnak erre a modulálásra. Ugyancsak használhatók más értékes termékek, különösen gyógyászati hatás szempontjából aktív gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány szerinti vegyületeket — azaz az (I) általános képletű vegyületeket és sóikat vagy tautomerjeiket — előnyösen olyan eljárások segítségével állítjuk elő, amelyek önmagukban ismeri kémiai reakciókat használnak fel. Ilyenek a következő eljárások:

a) egy (IXa) általános képletű vegyületet — e képletben A jelentése az előbbieknél meghatározott, X jelentése reakcióképes, éterezett vagy

észterezett hidroxicsoport, úgymint halogénatom, és Y jelentése 1–4 szénatomos alkoxicsoport – egy (VIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – e képletben R_1 jelentése az előbbiekben meghatározott –, vagy

b) gyűrűzárási reakciónak vetünk alá egy előbbi (IXa) általános képletű vegyületet, amelyben X jelentése $-NH-NHR_1$ és Y jelentése 1–4 szénatomos alkoxi- vagy hidroxicsoport, vagy X jelentése hidroxil-, reakcióképes észterezett vagy éterezett hidroxicsoport és Y jelentése $-NR_1-NH_2$ és ahol A és R_1 jelentése az előbbiekben meghatározott vagy

c) gyűrűzárási reakciónak vetünk alá egy (IXa) általános képletű vegyületet, amelyben X jelentése rövidszénláncú alkoxi-amino-csoport és Y jelentése $-NH-R_1$, és

A és R_1 jelentése az előbbiekben meghatározott, vagy

d) gyűrűzárási reakciónak vetünk alá egy (X) általános képletű vegyületet – e képletben W jelentése hidrogénatom, Z jelentése (Xa) általános képletű csoport és A és R_1 jelentése az előbbiekben meghatározott – vagy

e) gyűrűzárási reakciónak vetünk alá egy előbbi (X) általános képletű vegyületet, amelyben W jelentése (Xd) általános képletű enamín csoport, amelyben R_{13} jelentése di-(rövidszénláncú)-alkil-amino-csoport és Z jelentése az $=NH$ csoporttal együtt $-NH_2$ vagy di-(rövidszénláncú)-alkil-aminocsoport és A és R_1 jelentése az előbbiekben megadott, vagy

f) gyűrűzárási reakciónak vetünk alá egy előbbi (X) általános képletű vegyületet, amelyben W jelentése (Xc) általános képletű csoport, Z jelentése $HCO-$ vagy $H-N-Z$ jelentése izocianocsoport és A és R_1 jelentése az előbbiekben meghatározott, és

kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet – amelyben A a nitrogénatomon egy rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített – hidrolízissel átalakítunk olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben A a nitrogénatomon nem helyettesített vagy

kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet – amelyben A a nitrogénatomon nem helyettesített – ecetsav-anhidriddel való kezeléssel olyan (I) általános képletű vegyületté alakítunk át, amelyben A a nitrogénatomon acetyl-csoporttal helyettesített, vagy

kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet, amelyben A a nitrogénatomon acetyl-csoporttal helyettesített, fenil-izocianáttal való kezeléssel olyan (I) általános képletű vegyületté alakítunk át, amelyben A a nitrogénatomon fenil-karbamoyl-csoporttal helyettesített, vagy fenil-(rövidszénláncú)-alkil-bromiddal való kezeléssel olyan (I) általános képletű vegyületté alakítunk át, amelyben A a nitrogénatomon fenil-(rövidszénláncú)-alkil-csoporttal helyettesített, vagy

kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet, amelyben A jelentése dihidro-4,3-tiopirano-csoport, az S-mono- vagy -dioxo-származékká alakítunk át,

és/vagy kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sójává alakítunk át.

5 Az előbbi a) eljárás szerinti kondenzációt egy (VIII) általános képletű vegyület feleslegével vagy egyenértéknyi mennyiségével hajtjuk végre, előnyösen – és a reagensek minőségétől függően – kb. $50^\circ C$ és $200^\circ C$ közötti hőmérsékleten és előnyösen közömbös oldószerben, pl. egy rövidszénláncú alkanolban (így amilalkoholban, n-butil-alkoholban vagy etanolban), alifás vagy aromás szénhidrogénben (így toluolban, xilolban vagy bifenilben), vagy egy aromás éterben (így difenil-éterben) vagy az előbbiek keverékeiben.

10 A (IXa) általános képletű kiindulási anyagok ismertek vagy a szakember számára jól ismert módszerekkel – pl. a 3 786 043 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás és az abban foglalt példák szerint – előállíthatók.

20 A (IXa) és a (következő) (IXb) általános képletű kiindulási anyagokban, ha X jelentése reakcióképes észterezett hidroxicsoport, ez a csoport előnyösen halogénatom – így klór- vagy brómatom –, vagy rövidszénláncú alkán-szulfonil-oxi-csoport (így metán-szulfoniloxi-csoport), ez a csoport előnyösen rövidszénláncú alkoxicsoportot – így metoxicsoportot – vagy ariloxicsoportot – így fenoxicsoportot – jelent.

25 A (IXa) általános képletű vegyületekben a gyűrűzárást – a b) eljárás szerint – előnyösen a kb. $50^\circ C$ – $200^\circ C$ hőmérséklet-tartományban hajtjuk végre, előnyösen közömbös oldószerek jelenlétében, amilyenek az alifás vagy aromás szénhidrogének (így a toluol, xilol vagy a bifenil), éterek (pl. a difenil-éter), alkanolok (pl. a n-butanol), adott esetben bázisok (pl. alkálifém-alkoholát, pl. nátrium-etilát), dehidratálószer (pl. molekulasziták) vagy kondenzáltatószerek (pl. N-etoxikarbonil-2-etoxi-1,2-dihidro-kinolin) alkalmazásával, X és Y természete függvényében.

Előnyösen kondenzálható vagy dehidratáló szereket alkalmazunk a gyűrűzáráshoz az olyan (IXa) általános képletű vegyületek esetében, amelyekben Y jelentése hidroxicsoport.

45 A b) eljárás (IXa) általános képletű kiindulási anyagát, amelyben X jelentése $-NH_3-NHR_1$ és Y jelentése rövidszénláncú alkoxi- vagy hidroxicsoport, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (IXa) általános képletű vegyületet – e képletben X jelentése reakcióképes éterezett vagy észterezett hidroxicsoport és Y jelentése rövidszénláncú alkoxicsoport – kondenzáltatunk egy (VIII) általános képletű hidrazinnal – e képletben R_1 jelentése az előbbiekben meghatározott –, közömbös oldószerben, előnyösen a kb. $0^\circ C$ – $75^\circ C$ hőmérséklet-tartományban és szükség esetén hidrolízist végzünk.

50 A (IXa) általános képletű hidrazid kiindulási anyagokat, amelyekben X jelentése hidroxicsoport, éterezett vagy észterezett hidroxicsoport és Y jelentése $-NR_1-NH$, előnyösen úgy állítjuk elő, hogy (IXb) általános képletű vegyületeket – e képletben X jelentése hidroxil-, észterezett vagy éterezett hidroxicsoport, $-COY'$ jelentése reak-

cióképes, funkcionálisan átalakított karboxi-csoport (pl. savhalogenid vagy vegyes anhidrid) és A jelentése az előbbiekből megadott, kondenzáltatunk egy (VIII) általános képletű hidrazinnal vagy -NH-acilezett származékával (ilyen pl. az $\text{NHR}_1\text{-NH}_2 - \text{COOF}_3$ származék) – amelyben R_1 jelentése az előbbiekből meghatározott –, majd a kapott acilcsoporttal helyettesített hidrazidot deacilezzük.

Kitüntetett (IXb) általános képletű kiindulási anyag az olyan, megfelelően kondenzált és helyettesített (IXb) általános képletű vegyület, amelyben X és Y' jelentése klóratom.

A (IXa) általános képletű vegyületekben a gyűrűzárást, a c) eljárás szerint, előnyösen úgy hajtjuk végre, hogy ezeket kb. 120°C és 300°C , előnyösen 200°C és 250°C közötti hőmérsékletre melegítjük, célszerűen ugyancsak az előbbiekből említett közömbös oldószerek jelenlétében, pl. difeniléter-bifenil eutektikumában.

A c) eljárás kiindulási anyagaiként szolgáló (IXa) általános képletű vegyületeket előnyösen úgy állítjuk elő, hogy 4-halogén-ciklo(b)piridin-3-karbonsav-halogenideket R_1 -aminokkal kondenzáltatunk, majd a terméket egy 0-(rövidszénláncú)-alkil(-hidroxil-aminnal) egy rövidszénláncú alkoxi-aminnal vagy egy alkálifém-aziddal kondenzáltatjuk.

A c) eljárás (IXa) általános képletű kiindulási anyagai előállíthatók a (XI) általános képletű vegyületekből vagy tautomerjeikből is. E képletben A és R_1 jelentése az (I) általános képletű vegyületekkel kapcsolatban az előbbiekből megadott. Ezeket a vegyületeket először a megfelelő 4-halogén-ciklo(b)piridin-származékokká alakítjuk át, majd az olyan (IXa) általános képletű vegyületeket állítjuk elő, amelyekben X jelentése rövidszénláncú alkoxi-amino- vagy -azido-csoport és Y jelentése -NHR₁.

A (XI) általános képletű vegyületeket azután pl. úgy állítjuk elő, hogy a (IXa) általános képletű vegyületeket – amelyekben A jelentése az előbbiekből megadott, X jelentése hidroxicsoporthoz és Y jelentése rövidszénláncú alkoxicsoporthoz – $\text{R}_1\text{-NH}_2$ általános képletű aminokkal kondenzáltatjuk – e képletben R_1 jelentése az előbbiekből megadott –, a szakember számára jól ismert aminolitikus körülmények között, előnyösen egy bázis (pl. tri-izobutil-alumínium) jelenlétében, célszerűen körülbelül szobahőmérsékleten, közömbös oldószerekben, például tetrahydrofuránban, metilén-kloridban vagy toluolban.

A (XI) általános képletű vegyületek, alkálifémsóik és savaddíciós sóik, amelyeket az előbbiekből az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sóival kapcsolatban említett, gyógyászati szempontból elfogadható szeretlen vagy szerves savakkal állíthatunk elő – melyek azonban nem tartoznak a találmány körébe – benzodiazepin receptor moduláló aktivitást mutatnak, így hasznosak idegrendszeri megbetegedések, pl. szorongás és görcsös állapotok kezelésére. A benzodiazepin receptorhoz való kötődést, az anxiolitikus, görcsellenes vagy benzodiazepin-antagonista és/vagy agonista aktivitást in vitro és in

vivo a metodikát alkalmazva határozzuk meg, amelyet az (I) általános képletű vegyületekkel kapcsolatban leírtunk.

Az in vitro receptor-kötődési vizsálati eljárás esetében a (XI) általános képletű vegyületeket kb. 10^{-5}M – kb. 10^{-9}M tartományba eső koncentrációban alkalmazzuk. Az in vivo vizsgálatok esetében az alkalmazott dózis kb. 0,1 és 200 mg/kg/nap, előnyösen kb. 0,5 – 50 mg/kg/nap, célszerűen kb. 1 – 30 mg/kg/nap között változhat.

A (XI) általános képletű 4-hidroxi-3-karbamoil-ciklo(b)piridin vegyületek egy jellegzetes képviselője, az 5H-7,8-dihidro-4-hidroxi-3-(N-2-piridil-karbamoil)-tipirane[4,3-b]piridin IC₅₀ értéke körülbelül 8 nM a benzodiazepin receptorhoz való kötődést vizsgáló tesztben.

Kitüntetettek azok a (XI) általános képletű vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik, amelyekben

A a két szénatommal együtt, amelyekhez kapcsolódik, kondenzált ciklopenteno-, ciklohepteno-, dihidro-4,3-tiopirano-, S-mono- vagy -dioxo-dihidro-4,3-tiopirano-, dihidro-4,3-pirano-, tetrahidro-4,5-tiepino- vagy S-mono- vagy -dioxo-tetrahidro-4,5-tiepino-csoportot jelent,

R_1 jelentése 1 – 4 szénatomos alkil-, helyettesítetlen vagy 1 – 4 szénatomos alkil-, 1 – 4 szénatomos alkoxicsoporthoz vagy halogénatommal egyszerűen helyettesített fenilcsoportot vagy piridil- vagy kinolil-csoportot jelent.

A (XI) általános képletű vegyületek közül kitüntetettek továbbá azok – és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik –, amelyekben

A jelentése a két szénatommal együtt, amelyekhez kapcsolódik, kondenzált ciklohexenocsoport,

R_1 jelentése 1 – 4 szénatomos alkil-, helyettesítetlen vagy 1 – 4 szénatomos alkil-, 1 – 4 szénatomos alkoxicsoporthoz vagy halogénatommal egyszerűen helyettesített fenilcsoport vagy piridil- vagy kinolil-csoport.

A (X) általános képletű vegyületek ciklizálását, a d) eljárás szerint, előnyösen erős aprotikus kondenzáltatószerrekkkel hajtjuk végre – amilyen pl. a polifoszforsav-(rövidszénláncú)-alkilészter, – előnyösen közömbös oldószerek – pl. halogénezett alifás szénhidrogének, pl. 1,1,2,2-tetra-klor-étán – jelenlétében.

A d) eljárás (X) általános képletű kiindulási anyagainak – amelyeket a d) eljárással kapcsolatban meghatároztunk – ismert módszerek szerint állíthatjuk elő, pl. oly módon, hogy egy 1-aril-pirazolidin-3,5-diont egy (X) általános képletű kiindulási anyaggal kondenzáltatunk, amelyben W jelentése hidrogénatom és Z jelentése formilcsoport. A kiindulási anyagként használható említett N-formilén-amin-származékokat pl. a Compt. Rend. 264, 333. oldal, (1967) helyen írtak szerint állíthatjuk elő.

A (X) általános képletű vegyületek ciklizálását, az e) eljárás szerint, előnyösen szokásos molekulaszítók és/vagy katalitikus mennyiségű sav, pl. sósav jelenlétében hajtjuk végre.

A megfelelő (X) általános képletű 3-helyette-

stítt-pirazol-5-on kiindulási anyagok — amit ezeket az e) eljárás vonatkozásában meghatároztuk — a Latvijas PSR Zinatnu Akad. Vestis, Kb.Ser. 1965, (5), 587—592. oldalain leírt eljárással analóg módon állíthatók elő, az említett vegyületek esetében szükséges, megfelelő közti termékek felhasználásával.

A (X) általános képletű vegyületekben a gyűrűzárast — az f) eljárás szerint — előnyösen lúgos körülmények között hajtjuk végre, pl. alkálifém-hidroxidok vagy tercier szerves aminok, pl. tri-(rövidszénláncú alkil)-aminok jelenlétében.

A (X) általános képletű kiindulási anyagok — amint ezeket az előbbi b) eljárással kapcsolatban meghatároztuk — pl. (XII) általános képletű vegyületek dehalogénezésével állíthatók elő; e képletben R_{14} jelentése halogénatom, előnyösen brómatom és A és W jelentése az előbbi.

Az előbbi (XII) általános képletű közti termékek ezután úgy állíthatók elő, hogy pl. N-brómmamidot vagy N-bróm-(rövidszénláncú alkil)-karboxamidot fotokémiai úton (a Can-J-Chem. 59, 431. oldalán (1981) leírt módon) addicionáltunk a megfelelő (alfa,béta-telítetlen karbociklusos vagy heterociklusos)-helyettesített beta-ketocetsav-(rövidszénláncú alkil)-észterre, majd a terméket kondenzáltatjuk egy $R_1-NH-NH_2$ általános képletű aminnal.

Az f) eljárás esetében a (X) általános képletű közti termékeket kívánt esetben foszfor-halogenidek vagy foszfor-oxihalogenidek segítségével izonitrilekké dehidratálhatjuk.

Az ily módon előállított, találmány szerinti vegyületek ismert módon átalakíthatók más, (I) általános képletű vegyületekké.

A találmány szerinti vegyületeket végül vagy a szabad alakban, vagy adott esetben sóként nyerjük ki. Egy kapott szabad bázis átalakítható a megfelelő savaddíciós sóvá — előnyösen egy gyógyászati szempontból elfogadható sav vagy egy anioncserélő anyag felhasználásával —, vagy egy kapott só átalakítható a megfelelő szabad bázissá, pl. egy erősebb bázis alkalmazásával, amilyen egy fém- vagy ammónium-hidroxid, vagy egy bázisos só, pl. egy alkálifém-hidroxid vagy -karbonát, vagy egy kationcserélő anyag. Az említett savaddíciós sók előnyösen az előbbieken leírt szervesen vagy szerves, gyógyászati szempontból elfogadható savakkal képezhetők.

Az (I) általános képletű vegyületek alkáli- vagy alkáliföldfém-hidroxidokkal vagy -karbonátokkal való kezeléssel is átalakíthatók a megfelelő fémsókká.

Ezek és más sók, pl. pikrátok, ugyancsak felhasználhatók a kapott bázisok tisztítására: a bázisokat átalakítjuk a sókká, a sókat elkülönítjük és a sókból felszabadítjuk a bázisokat.

A szabad vegyületek és a vegyületek só-alakja közötti szoros kapcsolatra tekintettel a leírásban, ha egy vegyületre hivatkozunk, a megfelelő sőt is értjük, feltéve, hogy ez lehetséges vagy a körülmények között reális.

A vegyületek — ideértve sóikat is — előállíthatók hidrátjaik alakjában is vagy bezárhatnak más, a kristályosításhoz használt oldószereket is.

Abban az esetben, ha az előbbi vegyületeket izomerkeverék alakjában állítjuk elő, ezeket ismert eljárásokkal — amilyen pl. a frakcionált desztilláció, kristályosítás és/vagy kromatográfia — választhatjuk szét az egyes izomerekre. Bármely racém termék részolválható az egyes optikai antipódokra; ez az eljárás azonban nem képezi a találmány tárgyát.

A bázisos racém termékek vagy közti termékek pl. a diasztereomer sók szétválasztásával — pl. a d- vagy l- (tartarát, dibenzoiltartarát, mandulasav-só vagy kámforszulfonát) frakcionált kristályosításával részolválható az optikai antipódokká.

Valamely savas racém termék vagy közti termék pl. a d- és az l-(omega-metil-benzilamin, cinkonidin, kinin, kinidin, ededrin, dehidroabietilamin, brucin vagy sztrichnin)-só szétválasztása segítségével részolválható.

Az előbbieken említett reakciókat ismert módszerekkel hajtjuk végre, pl. adott esetben hígítók jelenlétében (előnyösen olyanokat alkalmazva, amelyek a reagensekre nézve közömbösek és azok oldószerei), katalizátorok, kondenzáló vagy egyéb említett reagensek alkalmazásával és/vagy közömbös atmoszférában, alacsony hőmérsékleten, szobahőmérsékleten vagy magasabb hőmérsékleten, előnyösen az alkalmazott oldószert forráspontja közelében, atmoszféranyomáson vagy ennél magasabb nyomáson.

A találmány ezenkívül kiterjed a jelen eljárás bármely változatára, amely szerint kiindulási anyagként egy valamelyik fázisban előállítható közti terméket használunk fel és a fennmaradó lépéseket hajtjuk végre vagy az eljárást bármely fázisban megszakítjuk vagy a kiindulási anyagot a reakció körülményei között képezzük vagy a reagáló komponenseket sóik vagy tiszta izomerek alakjában alkalmazzuk. Az említett reakcióban főként azokat a kiindulási anyagokat célszerű alkalmaznunk, amelyek az előbbieken különösen értékesnek feltüntetett vegyületek keletkezéséhez vezetnek.

Ha a kiindulási anyagokban és közti termékekben, amelyeket az előbbieken leírt módon a találmány szerinti vegyületekké alakítunk át, funkciócsoportok — pl. karbonil- (formil- vagy keto-), karboxi-, amino- vagy hidroxi-csoportok — vannak jelen, ezek a preparatív szerves kémiában szokásosan alkalmazott, hagyományos védőcsoportokkal védhetők. Védett karbonil-, karboxi-, amino- vagy hidroxi-csoportoknak azokat a csoportokat tekintjük, amelyek enyhe körülmények között átalakíthatók szabad karbonil-, karboxi-, amino- vagy hidroxi-csoporttá, anélkül, hogy a molekulaszervezet károsodna vagy más nem kívánt mellékreakció menne végbe. Egy adott reakció esetében a védőcsoport szükségességének megítélése és kiválasztása a szakember tudásához tartozik és a következők tényezői függvénye: a védeni kívánt funkciócsoport jellege (karbonil-, karboxi-, amino- stb. csoport), annak a molekulának a szerkezete és stabilitása, amelynek a helyettesítő részét képezi, valamint a reakciókörülmények.

Az előbbi feltételeket kielégítő jólismert védőcsoportokat, valamint bevitelük és eltávolításuk módját írják le pl. a következő helyeken:

J.P.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York, 1973;

T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York, 1981, valamint

"The Peptides", Vol. I., Schroeder és Luebke, Academic Press, London, New York, 1965 és

Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.

A találmány szerinti, gyógyászati szempontból elfogadható aktív vegyületek felhasználhatók gyógyászati készítmények előállítására, amelyek az aktív anyag hatásos mennyiségét tartalmazzák az enterális, parenterális vagy transzdermális bevitelhez megfelelő hígítókkal együtt.

Kitüntetettek a tabletták és a zselatin kapszulák, amelyek az aktív komponens mellett a következő anyagokat tartalmazzák:

a) hígítók, pl. laktóz, dextróz, szacharóz, manit, szorbit, cellulóz és/vagy glicin,

b) kenőanyagok, pl. szilíciumdioxid, talkum, sztearinsav, ennek magnézium- vagy kalcium-sója és/vagy polietilén-glikol, valamint tabletták esetében

c) kötőanyagok, pl. magnézium-alumínium-szilikát, keményítőpép, zselatin, tragakanta, metilcellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz és/vagy polivinilpirrolidon;

kívánt esetben

d) szétteszt elősegítő szerek, pl. keményítő, agar, algininsav vagy nátriumsója, vagy habzókeverékek, és/vagy

e) abszorbensek, színezőanyagok, ízanyagok, és édesítők.

Az injektálható keverékek előnyösen vizes izotóniás oldatok vagy szuszpenziók; a kúpokat előnyösen zsíros emulziókból vagy szuszpenziókból állítjuk elő. Ezek a keverékek sterilizálhatók és/vagy adjuvánsként — ily tartósító, stabilizáló, nedvesítő vagy emulgeáló szereket, oldódást elősegítő anyagokat, az ozmózisnyomás szabályozására sókat és/vagy puffereket tartalmaznak. Ezenkívül tartalmazhatnak más, gyógyászati szempontból értékes a hatóanyaggal színergetikus kombinációt nem képező anyagokat is. Ezeket a készítményeket a szokásos keverési, granulálási vagy bevonási eljárásokkal állítjuk elő; a készítmények 0,1–75%, előnyösen kb. 1–50% aktív komponens tartalmazzák. A transzdermális bevitelre szánt megfelelő keverékek egy találmány szerinti, gyógyászati szempontból aktív vegyületet — hatásos mennyiségben és egy vivőanyagot tartalmaznak. Az előnyösen alkalmazható vivőanyagok abszorbeálható, gyógyászati szempontból elfogadható oldószereket jelentenek, amelyek elősegítik a beteg bőrén való áthaladást. A transzdermális készítmények jellegzetes képviselője egy kötés, amely a következő elemekből áll: egy támasztó elem, egy tartály — amely a vegyületet tartalmazza, adott esetben vivőanyagokkal együtt —, előnyösen egy sebesség-

meghatározó eszköz — amely a vegyületet ellenőrzött, előre beállított sebességgel továbbítja a beteg bőrére, hosszabb időn át —, és eszköz a készítménynek a bőrön való rögzítésére.

A találmány szerinti hatóanyagokat tartalmazó készítmények emlősök idegrendszeri rendellenességeinek kezelésére használhatók. Ilyen rendellenességek pl. azok, amelyek reagálnak a benzodiazepin receptor modulátor hatására. A kezeléshez a találmány szerinti vegyület — pl. egy (I)-(VII) általános képletű vegyület — vagy ilyen vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sõi hatásos mennyiségét alkalmazzuk gyógyászati szempontból aktív anyagként, előnyösen az előbbieken említett gyógyszerkészítmények alakjában. A bevitt aktív vegyület mennyisége függ a melegvérű állat (emlős) fajtájától, a testsúlytól, kortól és egyedi körülményektől, valamint az adagolás módjától.

Az egység-adag kb. 50–70 kg súlyú emlős esetében az aktív komponens kb. 10–100 mg mennyiségben tartalmazhatja.

A következő példák a találmány szemléltetésére szolgálnak és nem értelmezhetők oly módon, hogy korlátozzák a találmányt. A hőmérsékletet 0 °C-ban adjuk meg. Ha másként nem jelezzük, a bepárlásokat csökkentett nyomáson, előnyösen kb. 15–100 Hgmm-en végezzük. A példák szerinti eljárást követve a találmány szerinti vegyületeket 20–90% kitermeléssel kapjuk.

1. példa

a) 15 g 4H-tetrahidro-tiopirán-4-ont 500 ml toluolban oldunk és az oldathoz hozzáadunk 25 g aminoetilén-malonsav-dietilésztert és 0,8 g p-toluol-szulfonsavat. A kapott keveréket 48 órán át vízleválasztóval, nitrogén atmoszférában forraljuk, majd szárazra pároljuk. A száraz maradékot szilikagél oszlopon pillanatkrómográfiának vetjük alá, eluálószerként toluolt és 5% etil-acetátot tartalmazó toluolt használva. Így a kívánt terméket, az N-(2H-5,6-dihidro-tiopirán-4-il)-aminometilén-malonsav-dietilésztert kapjuk. 20 g említett dietilésztert 20 ml eutektikus keverékben oldunk, amely difeniléterből és bifenilből (Dowtherm^R) áll, és az oldatot hozzáadjuk 150 ml Dowtherm-hez, amelyet előzetesen nitrogén atmoszférában 240 °C-ra melegítettünk fel. A reakcióelegyet 0,5 órán át 240 °C-on keverjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük és 700 ml petroléterrel hígítjuk. A kicsapódás teljessé tételére az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A szilárd anyagot összegyűjtjük, petroléterrel mossuk és vákuumkemocében szárítjuk. Így a kívánt terméket, az 5H-7,8-dihidro-4-hidroxi-tiopirano[4,3-b]piridin-3-karbonsav-etilésztert kapjuk, o.p. 219–221 °C.

10 g ilyen hidroxi-észtert 100 ml foszforoxikloridban szuszpendálunk és a keveréket 3 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot jéggel, telített Na₂CO₃ oldattal és etilacetáttal kezeljük. A szerves fázist elkülönítjük, vízzel mossuk, vízmentes MgSO₄ felett szárítjuk és szá-

razra pároljuk. Így a kívánt terméket, az 5H-4-klór-7,8-dihidro-tiopirano[4,3-b]-piridin-3-karbonsav-etilésztert kapjuk.

b) Ha az előbbi reakció-sorozatban a 4H-tetrahidro-tiopiran-4-ont 4H-tetrahidro-piran-4-onnal helyettesítjük, és az előbbi eljárást követjük, barna olaj alakjában 5H-4-klór-7,8-dihidro-pirano[4,3-b]piridin-3-karbonsav-etilésztert kapunk. A közti termék 5H-7,8-dihidro-4-hidroxi-pirano[4,3-b]piridin-3-karbonsav-etilészter o.p.-ja 198–200 °C.

c) Ha az a) eljárás szerinti reakció-sorozatban a 4H-tetrahidro-tiopiran-4-ont 1-etoxikarbonil-4-piperidonnal helyettesítjük és az előbbi eljárást követjük, barna olaj alakjában 6-etoxikarbonil-4-klór-5,6,7,8-tetrahidro(1,6)naftiridin-3-karbonsav-etilésztert kapunk. A közti termék, a 6-etoxi-karbonil-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro(1,6)naftiridin-3-karbonsav-etilészter o.p.-ja 231–233 °C.

Hasonló módon

d) 4-metil-ciklohexanonból kiindulva 4-hidroxi-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-kinolin-3-karbonsav-etilésztert – o.p. 228–231 °C – kapunk, amelyet 4-klór-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-kinolin-3-karbonsav-etilészterre alakítunk át;

e) 4-fenil-ciklohexanonból kiindulva 4-klór-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-kinolin-3-karbonsav-etilésztert kapunk;

f) 1H-hexahidro-4-oxo-azepin-1-karbonsav-etilészterből [J. Med. Chem. 23, 895 (1980)] kiindulva 5H-4-klór-6,7,8,9-tetrahidro-azepino[4,5-b]piridin-3,7-dikarbonsav-etilésztert és 5H-4-klór-6,7,8,9-tetrahidro-azepino[4,3-b]piridin-3,6-dikarbonsav-etilésztert kapunk;

g) 4-oxepanonból [Chem. Ber. 91, 1589 (1958)] kiindulva 5-klór-5,6,7,8-tetrahidro-oxepino[4,5-b]piridin-3-karbonsav-etilésztert és 4-klór-5,7,8,9-tetrahidro-oxepino[4,3-b]piridin-3-karbonsav-etilésztert kapunk;

h) 4-tiepanonból [J.A.C.S. 78, 1965 (1956)] kiindulva 4-klór-5,6,7,8-tetrahidro-tiepino[4,5-b]piridin-3-karbonsav-etilésztert és 4-klór-5,7,8,9-tetrahidro-tiepino[4,3-b]piridin-3-karbonsav-etilésztert és

i) 1-benzoiloxikarbonil-4-piperidonból kiindulva 6-benzoiloxi-karbonil-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro[1,6]naftiridin-3-karbonsav-etilésztert kapunk.

2. példa

a) 2,6 g 6,7-dihidro-4-hidroxi-5H-ciklopenta(b)piridin-3-karbonsav-etilészter [J. Heterocyclic Chem. 12, 1245 (1975)] 100 ml foszforoxikloridban szuszpendálunk és a keveréket 2,5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A főlös foszforoxikloridot ezután csökkentett nyomáson végzett desztillációval eltávolítjuk. A maradékot kloroformban oldjuk és jéghideg telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk. A kloroformos réteget elkülönítjük, vízmentes magnéziumsulfáton szárítjuk, átengedjük egy rövid szilikagél oszlopon és szárazra pároljuk. Így 4-klór-6,7-dihidro-5H-ciklopenta(b)piridin-3-karbonsav-etilésztert kapunk,

b) Ha az előbbi reakcióban a 6,7-dihidro-4-hidroxi-5H-ciklopenta(b)piridin-3-karbonsav-etilésztert 4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-kinolin-3-karbonsav-etilészterrel helyettesítjük [J. Heterocyclic Chem. 12, 1245 (1975)] és az előbbi eljárást követjük, 4-klór-5,6,7,8-tetrahidro-3-karbonsav-etilésztert kapunk.

c) Ha az alábbi reakcióban a 6,7-dihidro-4-hidroxi-5H-ciklopenta(b)piridin-3-karbonsav-etilésztert 4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-5H-ciklopenta(b)piridin-3-karbonsav-etilészterrel helyettesítjük [J. Heterocyclic Chem. 12, 1245 (1975)] és az előbbi eljárást követjük, 4-klór-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciklohepta(b)piridin-3-karbonsav-etilésztert kapunk.

3. példa

a) 1,7 g 5H-4-klór-7,8-dihidro-tiopirano[4,3-b]piridin-3-karbonsav-etilésztert (1a. példa) és 1,00 g alfa-klór-fenilhidrazint 75 ml etanolban nitrogén atmoszférában kevertünk és visszafolyató hűtő alatt forralunk 20 órán át, majd lehűtjük a reakcióelegyet. A szilárd anyagot összegyűjtjük és egymás után 5 ml n-butanollal, majd 10 ml éterrel mossuk. A szilárd anyagot 80 °C-on 24 órán át vákuumkemencében szárítjuk; így a keresett terméket, a 2-p-klór-fenil-2,3,5,6,7,9-hexahidro-tiopirano[4,3-b]pirazolo[3,4-b]piridin-3-ont kapjuk, o.p. 299–301 °C.

b) Ha az előbbi reakcióban a p-klór-fenilhidrazint fenilhidrazinnal helyettesítjük és az előbbi eljárást követjük, 2,3,5,6,7,9-hexahidro-2-fenil-tiopirano[4,3-b]pirazolo[3,4-d]piridin-3-on kapunk, o.p. 310 °C (bomlik). A termék IR csúcsokat mutat 890, 862, 825, 790, 765, 745 és 725 cm⁻¹-n.

4. példa

a) 1,1 g 5H-4-klór-7,8-dihidro-pirano[4,3-b]-3-karbonsav-etilésztert (1b. példa) és 0,7 g p-klór-fenilhidrazint 50 ml n-butanolban nitrogén atmoszférában 18 órán át kevertünk és visszafolyató hűtő alatt forralunk, majd lehűtjük a reakcióelegyet. Szilárd anyag csapódik ki, amelyet összegyűjtünk és egymás után n-butanollal, majd éterrel mossuk. A szilárd anyagot vákuumkemencében szárítjuk, 80 °C-on, 24 órán át. Így 2-p-klór-fenil-2,3,5,6,7,9-hexahidro-pirano[4,3-b]pirazolo[3,4-b]piridin-3-ont kapunk, o.p. 335–337 °C.

b) Ha az előbbi reakcióban a p-klór-fenilhidrazint fenilhidrazinnal helyettesítjük és az előbbi eljárást követjük, 2,3,5,6,7,9-hexahidro-2-fenil-pirano[4,3-b]pirazolo[3,4-b]piridin-3-ont kapunk, o.p. 304–306 °C.

5. példa

a) 3 g 6-etoxikarbonil-4-klór-5,6,7,8-tetrahidro[1,6]naftiridin-3-karbonsav-etilésztert (1c. példa) és 1,4 g p-klór-fenilhidrazint 100 ml n-butanolban nitrogén atmoszférában 20 órán át kevertünk és visszafolyató hűtő alatt forralunk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük. A szilárd anyagot összegyűjtjük és egymás után n-butanollal, majd éterrel mossuk. A szilárd anyagot vákuum-

kemencében szárítjuk, 80 °C-on, 24 órán át. Így 8-etoxikarbonil-2-p-klór-fenil-2,3,5,6,7,8,9-hexahidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-3(5H)-ont kapunk, o.p. 357 – 359 °C.

b) Ha az előbbi reakcióban a p-klór-fenilhidrazint fenilhidrazinnal helyettesítjük és az előbbi eljárást követjük, 8-etoxikarbonil-2,3,5,6,7,8,9-hexahidro-2-fenil-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-3(5H)-ont kapunk, o.p. 236 – 238 °C.

c) 2-p-Klór-fenil-8-etoxikarbonil-2,3,5,6,7,8,9-hexahidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-3(5H)-ont (5a. példa, 1,5 g) 35 ml 37%-os HBr-ban 50 °C-on 20 órán át állni hagyunk, majd a reakcióelegyet bepároljuk. A maradékot 10N NaOH-ban felvesszük, az elegyet szűrjük és a szűrlet pH-ját 7-re állítjuk be. Sárga szilárd anyag alakjában a 2-p-klór-fenil-2,3,5,6,7,8,9-hexahidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-3(5H)-on, 1,25 H₂O válik ki, o.p. 196 – 198 °C.

d) 2-p-Klór-fenil-2,3,5,6,7,8,9-hexahidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-3(5H)-ont főlös mennyiségű ecetsavanhidriddel kezelünk. Így 8-acetil-2-p-klór-fenil-2,3,5,6,7,8,9-hexahidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-3(5H)-on kapunk, o.p. 250 °C fölött. IR: 1640, 1670 cm⁻¹.

e) Az 5d. szerinti kiindulási anyagot főlös mennyiségű fenil-izocianáttal kezeljük 125 °C-on 4 órán át. Így 2-p-klór-fenil-8-(N-fenil-karbamoi)-2,3,5,6,7,8,9-hexahidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-3(5H)-on kapunk, o.p. 293 – 295 °C.

f) Az 5d. szerinti kiindulási anyagot 1 mól-egyenértéknyi fenetilbromiddal reagáltatjuk trietilamin és DMF keverékében. Így 2-p-klór-fenil-8-((2-fenetil)-2,3,5,6,7,8,9-hexahidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-3(5H)-on kapunk, o.p. 256 – 259 °C.

g) 0,8 g 6-benzil-4-klór-5,6,7,8-tetrahidro[1,6]naftiridin-3-karbonsav-etilészter és 0,45 g p-klór-fenilhidrazin keverékét 10 ml n-butanolban 18 órán át visszafolyatósító hűtő alatt forraljuk. Lehűlés után sárga kristályok alakjában válik ki a 8-benzil-2-p-klór-fenil-2,3,5,6,7,8,9-hexahidro-pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-3(5H)-on-hidroklorid; o.p. 302 – 304 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

6-Benziloxikarbonil-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro[1,6]naftiridin-3-karbonsav-etilésztert (1i. példa) katalizátorként palládium-szénnel hidrogénezünk jégecetben. Így 4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro[1,6]naftiridin-3-karbonsav-etilésztert kapunk, amelyet trietilamin-DMF keverékben oldott benzilbromiddal kezelünk 60 °C-on, 48 órán át. Így 6-benzil-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro[1,6]naftiridin-3-karbonsav-etilésztert kapunk. Ezt az anyagot foszforoxikloriddal – amelyet feleslegben vettünk – kezeljük visszafolyatósító hűtő alatt való forralás közben, 5 órán át. A keresett 6-benzil-4-klór-5,6,7,8-tetrahidro[1,6]naftiridin-3-karbonsav-etilésztert kapjuk.

6. példa

a) 0,6 g 2-p-klór-fenil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-tiopirano[4,3-b]pirazolo[3,4-d]piridin-3-ont 250 ml ecetsavban oldunk és az oldathoz szobahő-

mérsékleten hozzáadunk 10 ml 30%-os vizes hidrogénperoxidot. Az elegyet 48 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután a hidrogénperoxid felesleget telített vizes nátrium-metabiszulfít oldat hozzáadásával elbontjuk és a keveréket szárazra pároljuk. A maradékot 50 ml vízzel kezeljük. Így narancsszínű szilárd anyag csapódik ki, amelyet összegyűjtünk, szárítunk, metanolban oldunk és az oldatot szűrjük. A szűrletet kisebb térfogatra töményítjük be és állni hagyjuk. A 2-p-klór-fenil-8,8-dioxo-2,3,5,6,7,9-hexahidro-tiopirano[4,3-b]pirazolo[3,4-d]piridin-3-on csapódik ki, o.p. 236 – 238 °C (bomlik).

b) Hasonló módon a 2,3,5,6,7,9-hexahidro-2-fenil-tiopirano[4,3-b]pirazolo[3,4-d]piridin-3-onná, o.p. 209 – 211 °C (bomlik).

c) 0,3 g 2,3,5,6,7,9-hexahidro-2-fenil-tiopirano[4,3-b]pirazolo[3,4-d]piridin-3-ont 200 ml metanolban oldunk és ehhez az oldathoz hozzáadjuk 0,8 g nátrium-metaperjodát 25 ml vízzel elkészített oldatát. Az elegyet 48 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot 50 ml vízzel mossuk, szűrjük és a szilárd terméket vákuumkemencében egy éjjelen át, 80 °C-on szárítjuk. Így 2,3,5,6,7,9-hexahidro-8-oxo-2-fenil-tiopirano[4,3-b]pirazolo[3,4-d]piridin-3-on kapunk, o.p. 218 – 220 °C (bomlik).

d) 0,29 g 2-p-klór-fenil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-tiopirano[4,3-b]pirazolo[3,4-d]piridin-3-ont 9,2 ml 0,1M vizes nátrium-hidroxid oldat és 15 ml víz elegyében oldunk és az oldathoz – kevertetés és jéggel való hűtés közben – 0,215 g nátrium-metaperjodát adunk. A reakcióelegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, és az oldat pH-ját kb. 4-re állítjuk be híg sósav hozzáadásával. Így sárgaszínű szilárd anyag csapódik ki, amelyet összegyűjtünk, vízzel mosunk, levegős szárítunk, forró etilacetáttal eldörzsölünk és egy éjjelen át vákuumkemencében 80 °C-on szárítunk. Így 2-p-klór-fenil-2,3,5,6,7,9-hexahidro-8-oxo-tiopirano[4,3-b]pirazolo[3,4-d]piridin-3-on kapunk, o.p. 298 – 300 °C (bomlik).

7. példa

a) 1,1 g p-klór-fenilhidrazin és 1,9 g 4-klór-6,7-dihidro-5H-ciklopenta(b)piridin-3-karbonsav-etilészter (2a. példa) keverékét 100 ml n-butanolban 24 órán át visszafolyatósító hűtő alatt forraljuk, nitrogén atmoszférában. A csapadékot összegyűjtjük és etanolból átkristályosítjuk. Így 2-p-klór-fenil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-ciklopenta(b)pirazolo[3,4-d]piridin-3-ont kapunk – o.p. 350 °C felett –, amely IR csúcsokat mutat 900, 835, 805, 798, 765 és 740 cm⁻¹-nél.

b) Ha az előbbi reakcióban a p-klór-fenilhidrazint fenilhidrazinnal helyettesítjük és az előbbi eljárást követjük, 2-fenil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-ciklopenta(b)pirazolo[3,4-d]piridin-3-ont kapunk – o.p. 350 °C felett –, amely IR csúcsokat mutat 875, 825, 800, 750, 728 és 710 cm⁻¹-nél.

8. példa

a) 3,0 g p-klór-fenilhidrazin és 4,5 g 4-klór-5,6,7,8-tetrahidro-kinolin-3-karbonsav-etilészter (2b. példa) keverékét 150 ml n-butanolban

24 órán át nitrogén atmoszférában visszafolyatódó hűtő alatt forraljuk. A keveréket ezután szárazra pároljuk és a maradékot étterrel dörzsöljük el. Így sárgaszínné szilárd anyagot kapunk. Ezt az anyagot 750 ml forró etanolban oldjuk, az oldatot aktív szénrel derítjük, majd kisebb térfogatra töményítjük be. Ekkor sárgaszínné kristályos szilárd anyag csapódik ki. Ezt az anyagot sósavat tartalmazó etanolból átkristályosítjuk. A kristályokat összegyűjtjük, étterrel mossuk és vákuumkemocében egy éjszakán át 80 °C-on szárítjuk. Így 2-p-klór-fenil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-pirazolo[4,3-c]kinolin-3(5H)-on-hidrokloridot kapunk, o.p. 284 °C.

b) Ha az előbbi reakcióban a p-klór-fenilhidrazint fenilhidrazinnal helyettesítjük és az előbbi eljárást követjük, 2-fenil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-pirazolo[4,3-c]kinolin-3(5H)-on-hidrokloridot kapunk, o.p. 235 °C.

c) 1,2 g p-klór-fenilhidrazin és 2,25 g 4-klór-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-kinolin-3-karbonsav-etilészter (1e. példa) keverékét 100 ml n-butanolban egy éjjelen át visszafolyatódó hűtő alatt forraljuk, majd a reakcióelegyet szárazra pároljuk. A maradékot étterrel dörzsöljük el és szűrjük. Az összegyűjtött szilárd anyagot etanolban oldjuk, az oldatot aktív szénrel derítjük, kisebb térfogatra töményítjük be és lehűtjük. Szilárd anyag válik ki, amelyet etanolból átkristályosítunk. Így 2-p-klór-fenil-2,3,5,6,7,8,9-hexahidro-8-fenil-pirazolo[4,3-c]kinolin-3(5H)-on-t kapunk, o.p. 333 – 335 °C.

d) Ha az előbbi reakcióban a p-klór-fenilhidrazint fenilhidrazinnal helyettesítjük és az előbbi eljárást követjük, 2,8-difenil-2,3,5,6,7,8,9-hexahidro-pirazolo[4,3-c]kinolin-3(5H)-on-t kapunk, amelyből – sósavat tartalmazó etanolból való átkristályosítással – a hidrokloridot állítjuk elő; o.p. 257 – 262 °C.

e) 1,37 g p-klór-fenilhidrazin és 2,4 g 4-klór-metil-5,6,7,8-tetrahidro-kinolin-3-karbonsav-etilészter keverékét 75 ml xilolban egy éjjelen át keverjük és visszafolyatódó hűtő alatt forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük a reakcióelegyet és szűrjük. Az összegyűjtött szilárd anyagot forró etanolban oldjuk, az oldatot derítő aktív szénrel kezeljük és kisebb térfogatra töményítjük be. Így szilárd anyag válik ki, amelyet sósavat tartalmazó etanolból átkristályosítunk. Így 2-p-klór-fenil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-8-metil-pirazolo[4,3-c]kinolin-3(5H)-on-hidrokloridot kapunk, o.p. 331 – 333 °C.

f) Ha az előbbi reakcióban a p-klór-fenilhidrazint fenilhidrazinnal helyettesítjük és az előbbi eljárást követjük, 2,3,6,7,8,9-hexahidro-8-metil-2-fenil-pirazolo[4,3-c]kinolin-3(5H)-on-hidrokloridot kapunk, o.p. 335 – 337 °C.

g) 5,44 g 4-klór-5,6,7,8-tetrahidro-kinolin-3-karbonsav-etilészter és 3,45 g 4-metoxi-fenilhidrazin keverékét 18 órán át 100 ml toluolban visszafolyatódó hűtő alatt forraljuk. A kapott reakcióelegyet 50 ml 1N NaOH-dal keverjük, a rétegeket szétválasztjuk és a vizes fázist kétszer extraháljuk étterrel. A vizes réteget ezután vizes ammóniumkloriddal semlegesítjük és szűrjük. A

terméket vízzel mossuk és szárítjuk. Így 2-(4-metoxi-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-pirazolo[4,3-c]kinolin-3(5H)-on-t kapunk, o.p. 279 – 282 °C.

9. példa

a) 2,6 g p-klór-fenilhidrazin és 3,9 4-klór-7,7,8,9-tetrahidro-5H-ciklohepta(b)piridin-3-karbonsav-etilészter (2c. példa) keverékét 100 ml n-butanolban egy éjjelen át nitrogén atmoszférában visszafolyatódó hűtő alatt forraljuk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük le. A kivált szilárd anyagot összegyűjtjük, étterrel eldörzsöljük, forró etanolban oldjuk és aktív szénrel derítjük. Az etanolos oldatot sósavval megsewanyítjuk, majd kisebb térfogatra töményítjük be és étterrel hígítjuk. Sárgaszínné szilárd anyag csapódik ki, amelyet összegyűjtünk, étterrel mosunk és egy éjjelen át 90 °C-on vákuumban szárítunk. Így 2-p-klór-fenil-2,3,5,6,7,8,9,10-oktahidro-ciklohepta(b)pirazolo[3,4-d]piridin-3-on-hidrokloridot kapunk, o.p. 272 – 273 °C.

b) Ha az előbbi reakcióban a p-klór-fenilhidrazint fenilhidrazinnal helyettesítjük és az előbbi eljárást követjük, 2-fenil-2,3,5,6,7,8,9,10-oktahidro-ciklohepta(b)pirazolo[3,4-d]piridin-3-on-hidrokloridot kapunk, o.p. 274 – 278 °C.

10. példa

(I) általános képletű vegyületek, amelyekben R₁ jelentése p-klór-fenil-, amelyek az előző példákban bemutatott módszerekhez hasonló eljárásokkal állíthatók elő:

példa kiindulási anyag (példa)

10/a tetrahidro-4,5-tiepino	1 h)
10/b tetrahidro-4,3-tiepino	1 h)
10/c tetrahidro-4,5-oxepino	1 g)
10/d tetrahidro-4,3-oxepino	1 g)
10/e N-etoxikarbonil-tetrahidro-4,5-azepino	1 f)
10/f N-etoxikarbonil-tetrahidro-4,3-azepino	1 f)

11. példa

A (II) általános képletű hexahidro-pirido[4,3-b]pirazolo(3,4-d)piridin-3(5H)-onok, az előző példákban, különösen az 5. példában leírt eljárásokkal analóg módon állíthatók elő:

pld.	R ₁	R ₂	o.p.
50	11/a 3-piridil	etoxikarbonil	
	11/b 2-tiazolil	etoxikarbonil	
	11/c 6-metil-3-piridil	etoxikarbonil	
	11/d 3-kinolil	etoxikarbonil	
	11/e 2-pirimidil	etoxikarbonil	
55	11/f 1-izokinolil	etoxikarbonil	
	11/g 7-klór-4-kinolil	etoxikarbonil	
	11/h p-metoxi-fenil	hidrogén	
	11/i p-klór-fenil	metil	
	11/j fenil	benzil	
60	11/k p-fluor-fenil	etoxikarbonil	
	11/l p-bróm-fenil		358-360 °C 344-346 °C (boml.)
	11/m fenil	hidrogén	306-308 °C

pld.	R ₁	R ₀	o.p.
11/n	fenil	fenil-karbamoil	302-303 °C
11/o	fenil	acetil	IR: 1670 cm ⁻¹
11/p	p-klór-fenil	N-(p-metoxi-fenil)- -karbamoil	312-314 °C

A kiindulási anyagok a megfelelő R₁-helyettesített hidrazinok és pl. a 6-etoxikarbonil-4-klór-5,6,7,8-tetrahidro[1,6]naftiridin-3-karbonsav-etilészter vagy más megfelelő vegyületek, pl. az 5. példa szerint.

12. példa

A (III) általános képletű hexahidro-ciklohexa-(b)pirazolo[3,4-d]piridin-3(5H)-onok, az előző példákban, különösen a 8. példában leírt eljárásokkal analóg módon állíthatók elő:

példa	R ₁	R ₆	o.p.
12/a	3-piridil	H	
12/b	2-tiazolil	H	
12/c	p-metoxi-fenil	H	279-282 °C
12/d	2-pirimidil	H	
12/e	7-klór-4-kinolil	H	
12/f	2-piridil	8-metil	
12/g	p-tolil	H	
12/h	p-fluo-fenil	H	
12/i	o-fluor-fenil	H	312-315 °C (klórhidrát)
12/j	2-kinolil	H	
11/k	fenil	8-oxo	
12/l	2-piridil	H	316-320 °C
12/m	n-butil	H	189-192 °C
12/n	n-propil	H	225-228 °C

A kiindulási anyagok a megfelelő R₁-helyettesített hidrazinok és a 4-klór-5,6,7,8-tetrahidro-kinolin-3-karbonsav-etilészter vagy a 6-(metil-vagy fenil)-4-klór-5,6,7,8-tetrahidro-kinolin-3-karbonsav-etilészter.

13. példa

A (IV) általános képletű oktahidro-hepta(b)-pirazolo[3,4-d]piridin-3-onok, az előző példákban, különösen a 9. példában leírt eljárásokkal analóg módon állíthatók elő:

példa	R ₁	O.p.
13/a	3-piridil	
13/b	2-tiazolil	
13/c	2-pirimidil	
13/d	6-metil-3-piridil	
13/e	3-kinolil	
13/f	p-fluor-fenil	
13/g	p-metoxi-fenil	253-258°

A kiindulási anyagok a megfelelő R₁-helyettesített hidrazinok és a 4-klór-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciklohepta(b)piridin-3-karbonsav-etilészter.

14. példa

Az (V) általános képletű hexahidro-ciklopenta(b)pirazolo[3,4-d]piridin-3-onok, az előző példákban, különösen a 7. példában leírtakkal analóg módon állíthatók elő:

példa	R ₁
14/a	3-piridil
14/b	2-tiazolil
14/c	2-pirimidil
14/d	6-metil-3-piridil
14/e	3-kinolil
14/f	p-metoxi-fenil

A kiindulási anyagok a megfelelő R₁-helyettesített hidrazinok és a 4-klór-6,7-dihidro-5H-ciklopenta(b)piridin-3-karbonsav-etilészter.

15. példa

A (VI) általános képletű hexahidro-tiopirano-(4,3-b)pirazolo[3,4-d]piridin-3(5H)-onokat, amelyekben n értéke nulla, az előző példákban, különösen a 3. példában leírtakkal analóg módon állíthatjuk elő:

példa	R ₁	o.p.
15/a	3-piridil	
15/b	2-tiazolil	
15/c	2-pirimidil	
15/d	6-metil-3-piridil	
15/e	3-kinolil	344-346 °C (klórhidrát)
15/f	2-piridil	306-308 °C
15/g	p-metoxi-fenil	
15/h	p-fluo-fenil	295-297 °C
15/i	p-tolil	289-291 °C

A (VI) általános képletű hexahidro-tiopirano-[4,3-b]pirazolo[3,4-d]piridin-3(5H)-onokat, amelyekben n értéke 1, az előző példákban, különösen a 6. példában leírtakkal analóg módon állíthatjuk elő:

példa	R ₁	o.p.
15/j	p-fluo-fenil	295-297 °C
15/k	p-tolil	289-291 °C

16. példa

A (VII) általános képletű hexahidro-pirano-[4,3-b]pirazolo[3,4-d]piridin-3(5H)-onok az előző példákban, különösen a 4. példában leírtakkal analóg módon állíthatók elő:

példa	R ₁	o.p.
16/a	3-piridil	
16/b	p-fluo-fenil	304-306 °C
16/c	2-pirimidil	
16/d	3-kinolil	335-337 °C (klórhidrát)
16/e	p-metoxi-fenil	
16/f	m-fluo-fenil	
16/g	2-piridil	336-338 °C (klórhidrát)
16/h	p-tolil	332-334 °C

17. példa

a) 11,3 g p-klór-anilint 100 ml metilénkloridban oldunk és az oldathoz csepegtetve, jéggel va-

lő hűtés és keverés közben hozzáadunk 36 ml 25%-os toluolos triizobutil-alumínium oldatot. A kapott elegyet 1 órán át 5–10 °C-on kevertetjük, majd kis részletekben hozzáadunk 4,0 g 4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-kinolin-3-karbonsav-etilésztert. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, egy éjjelen át visszafolyatódó hűtő alatt forraljuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot 2N sósavval kezeljük és a keveréket szűrjük. Az összegyűjtött csapadékot 500 ml forró etanollal extraháljuk. Az etanolos kivonatot kisebb térfogatra töményítjük be és lehűtjük. Kristályos termék alakjában a 3-(n-pklór-fenil-karbamoil)-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-kinolin válik ki; o.p. 300 °C felett, IR csúcsok 900, 880, 836, 798, 760, 730 és 710 cm⁻¹-nél.

b) Ha az előző pont szerinti reakcióban a 4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-kinolin(3-karbonsav-etilésztert) 4-hidroxi-5H-6,7-dihidro-ciklopenta(b)piridin-3-karbonsav-etilészterrel helyettesítjük és az előbbi eljárást követjük, a 3-(n-p-klór-fenil-karbamoil)-4-hidroxi-5H-6,7-dihidro-ciklopenta(b)piridint kapjuk; o.p. 300 °C felett, IR csúcsok 830, 820, 780 és 725 cm⁻¹-nél.

c) Ha az előbbi a) reakcióban a 4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-kinolin-3-karbonsav-etilésztert 4-hidroxi-5H-6,7,8,9-tetrahidro-ciklohepta(b)piridin-3-karbonsav-etilészterrel helyettesítjük és az előbbi eljárást követjük, 3-(N-pklór-fenil-karbamoil)-4-hidroxi-5H-6,7,8,9-tetrahidro-ciklohepta(b)piridint kapunk, o.p. 283–285 °C.

d) Az előbbi eljáráshoz hasonlóan a p-klór-anilin reakciója 5H-7,8-dihidro-4-hidroxi-tiopirano(4,3-b)piridin-3-karbonsav-etilészterrel 3-(N-p-klór-fenil-karbamoil)-5H-7,8-dihidro-4-hidroxi-tiopirano[4,3-b]piridint szolgáltat.

e) Az előbbi eljáráshoz hasonlóan a n-butilamin reakciója 4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-kinolin-3-karbonsav-etilészterrel 3-(N-butil-karbamoil)-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-kinolin-hidrokloridot eredményez, o.p. 217–221 °C. Hasonlóan állítjuk elő a 3-(N-propil-karbamoil)-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-kinolin-hidrokloridot, o.p. 214–217 °C.

f) Az előbb leírt eljárásokhoz hasonlóan a n-butilamin reakciója 4-hidroxi-5H-6,7-dihidro-ciklopenta(b)piridin-3-karbonsav-etilészterrel 3-(N-butil-karbamoil)-4-hidroxi-5H-6,7-dihidro-ciklopenta(b)piridint szolgáltat.

g) Hasonlóképpen az etilamin reakciója 4-hidroxi-5H-6,7,8,9-tetrahidro-ciklohepta(b)piridin-3-karbonsav-etilészterrel 3-(N-etil-karbamoil)-4-hidroxi-5H-6,7,8,9-tetrahidro-ciklohepta(b)piridint eredményez.

18. példa

a) 6,4 g 2-amino-piridint 100 ml metilénkloridban oldunk és az oldathoz hozzáadunk, csepegtetve, kevertetés és jéggel való hűtés közben, 27 ml 28%-os toluolos triizobutil-alumíniumot. A kapott elegyet 1 órán át kevertetjük 5–10 °C-on, majd kis részletekben hozzáadunk 3,25 g 5H-7,8-dihidro-4-hidroxi-tiopirano[4,3-b]piridin-3-karbonsav-etilésztert. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, egy éjjelen át

visszafolyatódó hűtő alatt forraljuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot 2N sósavval kezeljük; így tiszta oldatot kapunk, amelyet vizes nátriumkarbonát oldattal meglúgosztunk és szűrünk, a csapadék összegyűjtésére. A szárított csapadékot forró etanollal extraháljuk. Az etanolos kivonatot szűrjük, kisebb térfogatra töményítjük be és lehűtjük; kristályos termék, az 5H-7,8-dihidro-4-hidroxi-3-(N-2-piridil-karbamoil)-tiopirano[4,3-b]piridin válik ki. O.p. 300 °C fölött; IR csúcsok 845, 785, 740 és 710 cm⁻¹-en.

b) Ha az a) szerinti reakcióban az 5H-7,8-dihidro-4-hidroxi-tiopirano[4,3-b]piridin-3-karbonsav-etilésztert 4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-kinolin-3-karbonsav-etilészterrel helyettesítjük és az előbbi eljárást követjük, 4-hidroxi-3-(N-2-piridil-karbamoil)-5,6,7,8-tetrahidro-kinolint kapunk. O.p. 300 °C felett; a termék IR csúcsokat mutat 895, 878, 840, 830, 792 és 737 cm⁻¹-en.

c) Ha az a) szerinti reakcióban az 5H-7,8-dihidro-4-hidroxi-tiopirano[4,3-b]piridin-3-karbonsav-etilésztert 5H-7,8-dihidro-4-hidroxi-pirano[4,3-b]piridin-3-karbonsav-etilészterrel helyettesítjük és az előbbi eljárást követjük, 5H-7,8-dihidro-4-hidroxi-3-(N-2-piridil-karbamoil)-pirano[4,3-b]piridint kapunk, o.p. 300 °C felett. A termék IR csúcsokat mutat 798, 723 és 700 cm⁻¹-en.

d) Az n-propilamin reakciója 5H-7,8-dihidro-4-hidroxi-tiopirano[4,3-b]piridin-3-karbonsav-etilészterrel, amelyet hasonló módon hajtunk végre, 5H-7,8-dihidro-4-hidroxi-3-(N-propil-karbamoil)-tiopirano[4,3-b]piridin eredményez.

e) Az n-butilamin reakciója 4-hidroxi-5H-7,8-dihidro-pirano[4,3-b]piridin-3-karbonsav-etilészterrel, amelyet hasonló módon hajtunk végre, 4-hidroxi-3-(N-butil-karbamoil)-5H-7,8-dihidro-pirano[4,3-b]piridin eredményez.

f) Ha az a) szerinti reakcióban az 5H-7,8-dihidro-4-hidroxi-tiopirano[4,3-b]piridin-3-karbonsav-etilésztert 6-benziloxikarbonil-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro[1,6]naftiridin-3-karbonsav-etilészterrel helyettesítjük és az előbbi eljárást követjük, 6-benziloxikarbonil-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-3-(N-2-piridil-karbamoil)[1,6]naftiridint kapunk, o.p. 272–274 °C.

g) Az f) szerint kapott vegyületet katalizátorként palládium-szénnel jégetben hidrogénezük. Így 4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-3-(N-2-piridil-karbamoil)[1,6]naftiridint kapunk, o.p. 306–308 °C.

h) Az 5H-7,8-dihidro-4-hidroxi-3-(N-propil-karbamoil)-tiopirano[4,3-b]piridint m-klór-perbenzoesav feleslegével diklórmetánban szobahőmérsékleten 24 órán át oxidáljuk. Így 5H-7,8-dihidro-6,6-dioxo-4-hidroxi-3-(N-propil-karbamoil)-tiopirano[4,3-b]piridint kapunk, o.p. 236–239 °C.

i) Az n-propilamint 6-etoxikarbonil-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro[1,6]naftiridin-3-karbonsav-etilészterrel reagáltatjuk; így 6-etoxikarbonil-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-3-(N-propil-karbamoil)[1,6]naftiridint kapunk, o.p. 199–201 °C.

19. példa

0,3 g 4-(0-metil-hidroxilamino)-3-(N-p-klór-fenil-karbamoil)-5,6,7,8-tetrahidro-kinolin és 15 ml eutektikus difeniléter-bifenil elegy keverékét 2 órán át nitrogén atmoszférában 240 °C-on tartjuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, nagyvákuumban betöményítjük és a maradékot 100 ml petroléterrel hígítjuk, majd szűrjük. Az összegyűjtött szilárd anyagot 15 ml dietiléter és 3 ml 2N vizes nátriumhidroxid elegyével keverjük 1 órán át, az oldhatatlan anyag eltávolítására a keveréket szűrjük és a szűrlet rétegeit szétválasztjuk. A vizes fázist 0,3 g ammóniumkloriddal kezeljük; így sárga csapadékot kapunk, amelyet összegyűjtünk és sósavat tartalmazó izopropanolból átkristályosítunk. Így 2-p-klór-fenil-2,3,5,6,7,8,9-hexahidro-pirazolo[4,3-c]kinolin-3(5H)-on-hidrokloridot kapunk; o.p. 284 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

1,0 g 3-(N-p-klór-fenil-karbamoil)-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-kinolin (17a. példa) és 25 ml foszforoxiklorid keverékét 3 órán át 80 °C-on tartjuk; így tiszta oldatot kapunk, amelyet szárazra párolunk. A maradékot 400 ml, jéghideg, 2N vizes nátriumhidroxidot és diklórmetánt 1:1 arányban tartalmazó eleggyel kezeljük. A szerves fázist elkülönítjük, szárítjuk és bepároljuk; így 4-klór-3-(N-p-klór-fenil-karbamoil)-5,6,7,8-tetrahidro-kinolint kapunk. Ebből 0,6 g, 1,0 g 0-metil-hidroxilamin-hidroklorid és 1,65 g diizopropil-etilamin keverékét kisnyomású edényben 18 órán át 100 °C-on tartjuk. A lehűtött keveréket vízzel eldörzsöljük, tetrahidrofuranban oldjuk, szárítjuk és bepároljuk. Így a 4-(0-metil-hidroxilamino)-3-(N-p-klór-fenil-karbamoil)-5,6,7,8-tetrahidro-kinolint kapjuk.

20. példa

0,6 g 4-klór-5,7-dihidro-tieno[3,4-b]piridin-3-karbonsav-etilészter, 0,35 g p-klór-fenilhidrazin és 10 ml n-butanol keverékét 24 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot további 0,35 g p-klór-fenilhidrazint és 10 ml N-metil-2-pirrolidont adunk és a keveréket 18 órán át 150 °C-on tartjuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot 20 ml 2N NaOH-dal és 40 ml éterrel kezeljük. A lúgos réteget elkülönítjük és a pH-t 6,5-re állítjuk be; ekkor szilárd anyag válik ki, amelyet metanolban oldunk. Az oldatot aktív szénnel derítjük és betöményítjük, ekkor kristályos anyag válik ki. Metanolból való átkristályosítással 2-(p-klór-fenil)-2,3,6,8-tetrahidro-tieno[3,4-b]pirazolo[3,4-d]piridin-3(5H)-ont kapunk. O.p. 330 °C felett; IR (cm⁻¹): 1600, 1570, 1470, 1000, 931, 835, 830 és 762. Ez olyan (I) általános képletű vegyületnek felel meg, amelyben R₁ = p-klór-fenil-csoport és A jelentése, a két kapcsolódó szénatommal együtt, -CH₂-S-CH₂-csoport.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő: 102,16 g 3-oxo-tetrahidro-tiofén (amelyet a Recueil 83, p. 1160, 1964 szerint állítottunk elő), 187,22 g aminometilén-malonsav-dietilészter, 1 g p-toluolszulfonsav-

monohidrát keverékét 1500 ml toluolban oldjuk és az oldatot 60 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, a reakció során keletkezett vizet Dean-Stark csapdába gyűjtve össze. Lehűlés után az oldószer ledesztilláljuk és a maradékot oly módon tisztítjuk, hogy 5 kg szilikagélén szűrjük át, 57% hexán-43% etilacetát oldószerkeleggyel. Az oldószer ledesztillálása után szilárd anyagot (o.p. 95–96 °C) kapunk, amely NMR analízis segítségével N-(2,5-dihidro-3-tienil)-aminometilén-malonsav-dietilészter és N-(4,5-dihidro-3-tienil)-aminometilén-malonsav-dietilészter 1:1 arányú keveréként azonosítható. A termék-elegyből 20,3 g-ot 100 ml Dowtherm^R A-ban szuszpendálunk és a szuszpenziót 250 °C-ra melegítjük. 2 órán át 250 °C-on való állás után a lehűlt oldatot 1 liter 1:1 éter:hexán eleggyel hígítjuk és a kapott csapadékot szűrőssel eltávolítjuk. Az izomer termékek 1:1 keverékét pillanat-kromatográfiával választjuk szét, 800 g szilikagélén. Az eluálást 96:4 diklórmetán:metanol eleggyel végezzük. Így 4-hidroxi-6,7-dihidro-tieno[3,2-b]piridin-3-karbonsav-etil-észtert kapunk, amelynek o.p.-ja 9:1 metilénklór-metanol elegyből átkristályosítva 252–253 °C, és 4-hidroxi-5,7-dihidro-tieno[3,4-b]piridin-3-karbonsav-etilésztert, amelynek o.p.-ja ugyancsak 9:1 metilénklór-metanol elegyből való átkristályosítás után 258–259 °C.

2,25 g 4-hidroxi-5,7-dihidro-tieno[3,4-b]piridin-3-karbonsav-etilésztert 10 m foszforoxikloridban oldunk és az oldatot 1 órán át nitrogén atmoszférában visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Lehűlés után a reagens feleslegét csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot 40 ml diklórmetánban oldjuk és 20 ml 2N NaOH oldattal, majd 20 ml vízzel mossuk. Vízmentes magnéziumszulfát felett való szárítás után a szerves réteget 500 mg aktív szénnel kevertetjük, szűrjük és bepároljuk. Így 4-klór-5,7-dihidro-tieno[3,4-b]piridin-3-karbonsav-etilésztert kapunk, o.p. 84–86 °C (éter:pentán elegyből átkristályosítva).

21. példa

450 mg 4-klór-6,7-dihidro-tieno[3,2-b]piridin-3-karbonsav-etilészter, 510 mg p-klór-fenilhidrazin és 15 ml n-butanol keverékét 24 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot telített vizes NaHCO₃ oldattal, majd éterrel dörzsöljük el. A szilárd anyagot metanolban oldjuk, aktív szénnel derítjük és betöményítjük; ekkor kristályok válnak ki. Ezt az anyagot metanolból átkristályosítjuk, így világossárga kristályok alakjában a 2-(p-klór-fenil)-2,3,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-b]pirazolo[3,4-d]piridin-3(5H)-on-hidrátot kapjuk, o.p. 304–305 °C (olyan (I) általános képletű vegyület, amelyben R₁ jelentése p-klór-fenil-csoport és A jelentése -S-CH₂-CH₂-csoport).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

2,25 g 4-hidroxi-6,7-dihidro-tieno[3,2-b]piridin-3-karbonsav-etilésztert (1. a 20. példát) 10 ml foszforoxikloridban oldunk és az oldatot 1

órán át visszafolyatódó hűtő alatt forraljuk. Lehűlés után a fölösleges reagenst csökkentett nyomás alatt ledesztilláljuk és a maradékot 40 ml diklórmetánban oldjuk, majd 20 ml 2N NaOH oldattal és 20 ml vízzel mossuk. Vízmentes magnéziumsulfát felett való szárítás után a szűrletet 500 mg aktív szénrel keverjük össze, szűrjük és szárazra pároljuk. A maradékot éter/pentán elegyből átkristályosítjuk. Így 4-klór-6,7-dihidro-tieno[3,2-b]piridin-3-karbonsav-etilésztert kapunk, o.p. 69 – 70 °C.

22. példa

7,83 g 4-klór-5,7-dihidro-6-metoxikarbonil-pirrolo[3,4-b]piridin-3-karbonsav-etilészter és 4,31 g p-klór-fenilhidrazin keverékét 75 ml n-butanolban 66 órán át visszafolyatódó hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük és szűrjük. A kapott csapadékot n-butanollal mossuk, 100 ml 1N nátriumhidroxid oldattal és étterrel kezeljük, majd a keveréket szűrjük. A vizes fázist ammóniumklorid-oldattal kezeljük. Egy éjjelen át tartó állás után kicsapódik a hidroklorid. A szilárd anyagot metanolban oldjuk és az oldatot aktív szénrel kezeljük, szilikagéllel szűrjük és szárazra pároljuk a szűrletet. Így 7-metoxikarbonil-2-p-klór-fenil-2,3,6,8-tetrahidro-pirrolo[3,2-b]pirazolo[3,4-d]piridin-3-(5H)-on-hidrát-hidrokloridot kapunk. IR: 1683, 1612 cm⁻¹.

A kiindulási anyagot a következők szerint állítjuk elő:

28,63 g N-metoxikarbonil-3-oxo-tetrahidro-pirrol (előállítva a J. Med. Chem. 5, 752, 1962 szerint) és 29,5 g vízmentes káliumkarbonátot 200 ml éter és 100 ml toluol elegyében szuszpendálunk és a kevertetett szuszpenzióhoz 0 – 5 °C nitrogén atmoszférában lassan, csepegtetve hozzáadunk 25 ml pirrolidint. 3 óra elteltével a szuszpenziót szűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. Így olaj alakjában 3-pirrolidino-N-metoxikarbonil-2,5-dihidro-pirrolt kapunk.

NMR (CDCl₃): 4,12 (s), 4,01 (m), 3,63 (s), 3,00 (m) és 1,85 (m).

39,3 g (0,2 mól) 3-pirrolidino-N-metoxikarbonil-2,5-dihidro-pirrolt 850 ml vízmentes éterben oldunk és az oldathoz hozzáadunk 28 ml trietilamint és 2,4 g 4-dimetilamino-piridint. A reakcióelegyet jégfürdőben hűtjük. A belső hőmérsékletet 5 °C alatt tartva csepegtetve beadagoljuk 25,6 ml etil-malonil-klorid 850 ml étterrel elkészített oldatát. 1 óra elteltével – 5 °C-on – és 2 óra elteltével, szobahőmérsékleten, a szuszpenziót szűrjük és az éteres oldatot 10%-os jéghideg citromsav-oldattal és telített NaHCO₃ oldattal mossuk. A szerves réteget vízmentes MgSO₄ fölött szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Olaj alakjában 3-karbetoxi-acetil-4-pirrolidino-N-metoxikarbonil-2,5-dihidro-pirrolt kapunk; NMR (CDCl₃): 4,44 (s), 4,37 (s), 4,17 (q), 3,73 (s), 3,42 (m), 3,32 (s), 1,90 (m), 1,26 (t).

12,41 g N-metoxi-karbonil-3-karbetoxi-acetil-4-pirrolidino-2,5-dihidro-pirrol, 9,64 ml N,N-dimetilformamid-dimetilacetát és 10 mg karbamid 50 ml dioxánnal elkészített oldatát nitrogén

atmoszférában 16 órán át keverjük. Az oldószer ledesztillálása után olaj alakjában N-metoxi-karbonil-3-(2-etoxi-karbonil-3-dimetilamino-akrilil)-4-pirrolidino-2,5-dihidro-pirrolt kapunk.

5 10,96 g N-metoxi-karbonil-3-(2-etoxi-karbonil-3-dimetilamino-akrilil)-4-pirrolidino-2,5-dihidro-pirrolt és 20 g ammóniumacetátot 250 ml száraz etanolban oldunk és az oldatot 90 percen át visszafolyatódó hűtő alatt forraljuk. Az oldatot jégfürdőben lehűtjük és a csapadékot szűrjük. Így 4-hidroxi-5,7-dihidro-6-metoxi-karbonil-pirrolo[3,4-b]piridin-3-karbonsav-etilésztert kapunk, o.p. 274 – 276 °C (bomlik). NMR (CF₃COOD): 11,08 (s), 9,14 (s), 5,20 (s), 5,00 (s), 4,65 (q), 3,99 (s) és 1,52 (t).

15 8,44 g 4-hidroxi-5,7-dihidro-6-metoxi-karbonil-pirrolo[3,4-b]piridin-3-karbonsav-etilészter és 50 ml foszforoxiklorid keverékét 4 órán át visszafolyatódó hűtő alatt forraljuk, az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük le és szárazra pároljuk. A maradékot felvesszük metilénkloridban, jég hozzáadásával lehűtjük és 10N nátriumhidroxiddal meglúgosítjuk. A rétegeket szétválasztjuk és a vizes fázist újra extraháljuk metilénkloriddal. Az egyesített szerves kivonatot szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk. Így 4-klór-5,7-dihidro-6-metoxi-karbonil-pirrolo[3,4-b]piridin-3-karbonsav-etilésztert kapunk.

23. példa

30 10.000 tablettát állítunk elő, amelyek 10 – 10 mg aktív komponenst tartalmaznak.

Összetétel:

35 2-(p-klór-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-pirrolo[4,3-c]kinolin-3(5H)-on-hidroklorid 100,00 g
laktóz 2535,00 g
kukoricakeményítő 125,00 g
polietilén-glikol 6.000 150,00 g
magnéziumsztearát 40,00 g
40 tisztított víz q.s.

Eljárás:

45 Valamennyi port 0,6 mm nyílású szitán vezetjük át. Ezután a gyógyhatású anyagot, a laktózt, a magnéziumsztearátot és a keményítőt felét megfelelő keverőben összekeverjük. A keményítő másik felét 65 ml vízben szuszpendáljuk és a szuszpenziót hozzáadjuk a polietilén-glikol 260 ml vízzel elkészített forró oldatához. A keletkezett pépet hozzáadjuk a porokhoz, amelyeket szükséges esetben további mennyiségű víz hozzáadása mellett granulálunk. A granulátumot egy éjjelen át 35 °C-on szárítjuk, 1,2 mm nyílású szitán törjük át és konkáv – felül két részre osztott – bélyegző alkalmazásával tablettákká sajtoljuk.

60 Hasonló módon állítunk elő tablettákat, amelyek kb. 10 – 200 mg valamely más vegyületet tartalmaznak az előbbieken tárgyalt és példákkal szemléltetett vegyületek közül, ideértve az (IA) vagy (IB), (II)-(VII) és (XI) általános képletű vegyületeket, pl. a 3-(N-2-piridil-karbamioil)-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-kinolint is.

24. példa

1000 kapszulát állítunk elő, amelyek mindegyike 25 mg aktív komponens tartalmaz.

Összetétel

	2-(p-klór-fenil)-2,3,5,6,7,9-hexahidro tiopirano[4,3-b]pirazolo[3,4-d]
piridin-3-on	25,0 g
laktóz	207,0 g
módosított keményítő	80,0 g
magnéziumsztearát	3,0 g

Eljárás:

Valamennyi port 0,6 mm nyílású szitán vezetjük át. Ezután a gyógyhatású anyagot megfelelő mixerbe adagoljuk és először a magnéziumsztearáttal, majd a laktózzal és a keményítővel keverjük össze, amíg homogén elegyet nem kapunk. 315 mg ilyen keverékkel kemény zselatin kapszulákat töltünk meg, kapszulátöltő berendezés segítségével.

Hasonló módon kapszulákat állítunk elő, amelyek az előbbieken tárgyalt és példával szemléltetett más vegyületekből – ideértve az (IA) vagy (IB), (II)-(VII) és a (XI) általános képletű vegyületeket is – 10–200 mg-ot tartalmaznak. Egy ilyen vegyület pl. az 5H-7,8-dihidro-4-hidroxi-3-(N-2-piridil-karbamoil)-tiopirano[4,3-b]piridin.

25. példa

1,5 g 4-klór-5,6,7,8-tetrahidro-kinolin-3-(N-p-klór-fenil-N-trifluor-acetmido)-karboxamidot minimális mennyiségű 50%-os tetrahidrofuranban oldunk és az oldat pH-ját lítiumhidroxid hozzáadásával 10-re állítjuk be. Az elegyet szobahőmérsékleten 48 órán át keverjük, a tetrahidrofuran zömének eltávolítására betöményítjük, a maradékot diklórmetánnal mossuk és híg sósav hozzáadásával pH 3-ra állítjuk be. A képződött csapadékot szivattal összegyűjtjük és preparatív vékonyrétegkromatográfiával tisztítjuk, szilikagélén, kifejesztő oldószerként 70:30:3 toluol:etanol:cc. ammóniumhidroxid elegyet alkalmazva. Így 2-p-klór-fenil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-pirazolo[4,3-c]kinolin-3(5H)-ont kapunk, o.p. 308–310 °C (8a) példa – szabad bázis).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

1,8 g béta-trifluor-acetil-p-klór-fenil-hidrazint 100 ml tetrahidrofuranban oldunk és jéggel való hűtés közben hozzáadunk 0,06 g lítiumhidroxidot. Az elegyet 5 órán át szobahőmérsékleten keverjük; így oldat képződik. Egy másik edényben 1,9 g 4-klór-3-klór-karbonil-5,6,7,8-tetrahidro-kinolin-hidrokloridot 100 ml tetrahidrofuranban oldunk, hozzáadunk 0,06 g lítiumhidridet a nedvesség kizárása mellett, 1 perc alatt, 10 °C-on és ezt az oldatot 10 ml-es részletekben hozzáadjuk az előbbi oldathoz. Az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 8 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. Így 4-klór-5,6,7,8-tetrahidro-kinolin-3-(N-p-klór-fenil-N-trifluor-acetmido)-karboxamidot kapunk, amelyet további

tisztítás nélkül használunk fel.

26. példa

1,0 g 1-(p-klór-fenil)-4-[(1-cikloheptenil)-amino-metilén]-pirazolidin-3,5-dion, 3,0 g etilpolifoszfát és 14 ml 1,1,2,2-tetraklór-etán keverékét 18 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az oldatot 15 ml 1N vizes nátriumhidroxid oldatra öntjük és a szerves réteget preparatív szilikagél lapokon kromatografáljuk, eluálószerként 80:20:1 toluol:etanol:cc. ammóniumhidroxid oldat alkalmazásával. Így 2-p-klór-fenil-2,3,5,6,7,8,9,10-oktahidro-ciklohepta(b)pirazolo[3,4-d]piridin-3-ont kapunk, amelyet etanolos sósav-oldatból való átkristályosítással hidrokloriddá alakítunk. O.p. 272–275 °C (9a) példa).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

2,0 g 1-(p-klór-fenil)-pirazolidin-3,5-dion (N. Yokoyama, 4,312,870 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, 1982), 2,8 g ortohan-gyasav-trietilészter és 1,15 g 1-cikloheptenil-1-amin [O.N. Chupakin et al., Zh.Org.Khim. 16, 1064 (1980)] keverékét 30 ml etanolban 15 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az oldatot lehűtjük, szűrjük és mossuk. Így 1-(p-klór-fenil)-4-[(1-cikloheptenil)-amino-metilén]-pirazolidin-3,5-diont kapunk.

27. példa

0,35 g 1-(p-klór-fenil)-3-(2-dietil-amino-5-metil-1-ciklohexenil)-4-(dimetil-amino-metilén)-4,5-dihidro-pirazolo-5-ont és 2,7 g száraz ammóniumacetátot 25 ml absz. etanolban oldunk és az oldatot 18 órán át kevertetve visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Szobahőmérsékletre való hűtés során a reakcióelegyből sárgaszínnű szilárd anyag válik ki, amelyet összegyűjtünk és etanolos sósavból átkristályosítunk. Így 2-p-klór-fenil-8-metil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-pirazolo[4,3-c]kinolin-3(5H)-on-hidrokloridot kapunk, o.p. 331–333 °C (8. példa).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

Egy 4-metil-ciklohexanonból és dietil-aminból előállított enamint etil-malonil-kloriddal reagáltatunk, az irodalomban leírt módszer szerint [R.F. Abdulla et al., Syn.Comm. 7, 313 (1977)]. Így 2-(etil-malonil)-1-dietil-amino-4-metil-1-ciklohexént kapunk. 2,9 g ilyen vegyületet és 1,5 g p-klór-fenil-hidrazint 40 ml toluolban oldunk és az oldatot 4 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, vízleválasztó alkalmazása mellett. A keveréket bepároljuk és a maradékot szilikagélén kromatografáljuk, eluálószerként 2% metanolt tartalmazó diklórmetán alkalmazásával. Így 1-(p-klór-fenil)-3-(2-dietil-amino-5-metil-1-ciklohexenil)-4,5-dihidro-pirazol-5-ont kapunk.

Ebből az anyagból 1,2 g-ot 15 ml dimetilformamid-dimetilacetátban oldunk és az oldatot szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. A sötétszínű reakcióelegyet jeges vízre öntjük, a csapadékot vákuumban szivattal szűrve összegyűjtjük, etilacetátban felvesszük, vízzel mossuk, szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. Cserszínű szilárd

anyag alakjában az 1-(p-klór-fenil)-3-(2-dietil-amino-5-metil-1-ciklohexenil)-4-dimetil-amino-metilén-4,5-dihidropirazol-5-on marad vissza.

28. példa

0,1 g 1-fenil-3-(2-formil-amino-1-ciklopentenil)-4,5-dihidropirazol-5-ont 20 ml diklórmétánban oldunk és az oldatot bepároljuk oly módon, hogy vékony film maradjon vissza a lombik falán. Ezt enyhe nitrogénatomban 30 percen át 190–200 °C-on tartjuk. A reakcióterméket szilikagélén preparatív vékonyrétegkromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 70:30:3 toluol:etanol:cc. ammóniumhidroxid elegyet alkalmazva. Így 2-fenil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-ciklopenta(b)-pirazolo[3,4-d]piridin-3-ont kapunk (7b/ példa).

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő.

20 g malonsav-monoetilészter, 25 mg 2,2-bipiridil (indikátor) és 300 ml tetrahidrofuran elegyet (-70 °C)-ra hűtjük, majd lassan, nitrogén atmoszférában, keverés közben hozzáadunk 150 ml 1,97M n-butil-lítium oldatot, amelyet hexánal készítettünk el. Az adagolás végén, miután az indikátor piros színe tartóssá válik, a hőmérsékletet hagyjuk kb. (-5 °C)-ra emelkedni. Az oldatot ismét lehűtjük (-65 °C)-ra és csepegtetve, 10 perc alatt hozzáadunk egy oldatot, amely 11,2 g 1-ciklopentén-1-karbonsav-kloridot [J.P. Marino et al., J.O.C. 46, 3696 (1981)] tartalmaz 25 ml tetrahidrofuranban. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd ráöntjük 325 ml 1N sósav és 500 ml dietiléter elegyére. A szerves réteget elkülönítjük, egymás után 175 ml telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, 200 ml vízzel és 100 ml sóoldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. Olaj alakjában 1-(etil-malonil)-1-ciklopentént kapunk. Ebből az etil-malonát származékból 3,64 g-ot szobahőmérsékleten, 4 órán át 0,8 g N-klór-formamiddal reagáltatunk 200 ml diklórmétánban, UV fényrel való besugárzás mellett [J. Lessard et al., Can.J.Chem. 59, 431 (1981)]. Így 2-formil-amino-1-klór-1-(etil-malonil)-ciklopentánt kapunk. A terméket további tisztítás nélkül dehidroklórozásnak vetjük alá egy, az irodalomban ismert módszer szerint [P. deMayo et al., Can.J.Chem. 51, 1724 (1973)] DBN-nel, tetrahidrofuranban, szobahőmérsékleten, 18 órán át. A nyers terméket szilikagélén pillanat-oszlop-kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként 10% etil-acetátot tartalmazó toluollal. Habszerű szilárd anyag alakjában 1-(etil-malonil)-2-formil-amino-1-ciklopentént kapunk.

Ebből 4,5 g-ot és 2,2 g fenil-hidrazint 100 ml toluolban oldunk és az oldatot 6 órán át visszafolyatós bűtő alatt forraljuk, vízleválasztó alkalmazása mellett. A keveréket bepároljuk és a maradékot szilikagél oszlopon pillanat-kromatográfiának vetjük alá, eluálószerként 15% etilacetátot tartalmazó toluol alkalmazásával. Így 1-fenil-3-(2-formil-amino-1-ciklopentil)-4,5-dihidropirazol-5-ont kapunk.

Szabadalmi igénypontok

- 5 1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek, ezek tautomerjei és savaddíciós sói előállítására; e képletben
A jelentése a két szénatommal együtt - amelyekhez kapcsolódik -
- 10 i) cikloopteno-, (A jelentése propilén-), ciklohexeno-, (A jelentése butilén-) vagy ciklohepteno- (A jelentése pentilén-) csoport; ezek nem tartalmaznak helyettesítőt vagy a ciklohexenocsoport az A csoporton belüli 8. helyzetű szénatomján 1–4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoporttal lehet helyettesítve; és
R₁ jelentése 1–4 szénatomos alkil-, fenil-, piridil-csoport vagy 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-csoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenil-csoport;
- 20 ii) dihidro-4,3-tiopirano-csoport és
R₁ jelentése fenil-, piridil- vagy kinilil-csoport, vagy 1–4 szénatomos alkil-csoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenil-csoport, vagy ennek S-mono- vagy dioxo-származéka, vagy dihidro-3,4-tieno- vagy dihidro-3,2-tieno-csoport és
R₁ jelentése fenil- vagy 1–4 szénatomos alkil-csoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenil-csoport;
- 30 iii) dihidro-4,3-pirano-csoport; és
R₁ jelentése fenil-, piridil- vagy kinilil-csoport vagy 1–4 szénatomos alkil-csoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenil-csoport;
- 35 iv) dihidro-3,4-pirrol- vagy tetrahidro-4,3-pirido-csoport; ezek nem tartalmaznak helyettesítőt vagy a nitrogénatomon (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, (1–4 szénatomos alkoxi)-fenil-karbamoil-, fenil-karbamoil-, fenil-(1–4 szénatomos alkil)- vagy acetilcsoporttal lehetnek helyettesítve; és
R₁ jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport, azzal jellemezve, hogy
- 45 a) egy (IXa) általános képletű vegyületet - e képletben A jelentése a tárgyi körben meghatározott, X jelentése reakcióképes éterezett vagy észterezett hidroxicsopót, úgymint halogénatom, és Y jelentése 1–4 szénatomos alkoxicsopót - egy (VIII) általános képletű vegyülettel - e képletben R₁ jelentése a tárgyi körben meghatározott - reagáltatunk, vagy
- 50 b) egy (IXa) általános képletű vegyületet - e képletben X jelentése -NH-NHR₁ és Y jelentése 1–4 szénatomos alkoxi- vagy hidroxicsopót vagy X jelentése hidroxil-, reakcióképes észterezett vagy éterezett hidroxicsopót és Y jelentése -NR₁-NH₂ csoport és A és R₁ jelentése a tárgyi körben meghatározott - gyűrűzárási reakciónak vetünk alá, vagy
- 60 c) egy (IXa) általános képletű vegyületet - e képletben X jelentése rövidszénláncú alkoxi-amino-csoport és Y jelentése -NH-R₁ általános képletű csoport és A és R₁ jelentése a tárgyi körben meghatározott - gyűrűzárási reakciónak
- 65

vetünk alá, vagy

d) egy (X) általános képletű vegyületet – e képletben W jelentése hidrogénatom, Z jelentése (Xa) általános képletű csoport és A és R₁ jelentése a tárgyi körben meghatározott – gyűrűzárási reakciónak vetünk alá, vagy

e) egy (X) általános képletű vegyületet – e képletben W jelentése (Xd) általános képletű enamincsoport, amelyben R₁₃ jelentése di-(rövidszénláncú)-alkil-amino-csoport és Z jelentése az = NH csoporttal együtt -NH₂ vagy di-(rövidszénláncú)-alkil-amino-csoport és A és R₁ jelentése a tárgyi körben meghatározott – gyűrűzárási reakciónak vetünk alá, vagy

f) egy (X) általános képletű vegyületet – e képletben W jelentése (Xc) általános képletű csoport, Z jelentése HCO- csoport vagy H-N-Z jelentése izocianocsoport és A és R₁ jelentése a tárgyi körben meghatározott – gyűrűzárási reakciónak vetünk alá, és

kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet – amelyben A nitrogénatomon egy rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített – hidrolizálunk, így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben A a nitrogénatomon nem helyettesített vagy

kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet – amelyben A a nitrogénatomon nem helyettesített – ecetsav-anhidriddel acilezünk, így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben A a nitrogénatomon acetyl-csoporttal helyettesített, vagy

kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet, amelyben A a nitrogénatomon acetyl-csoporttal helyettesített, fenil-izocianáttal reagáltatunk, így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben A a nitrogénatomon fenil-karbamoil-csoporttal helyettesített, vagy

fenil-(rövidszénláncú)-alkil-bromiddal reagáltatunk, így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben A a nitrogénatomon fenil-(rövidszénláncú)-alkil-csoporttal helyettesített, vagy

kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet, amelyben A jelentése dihidro-4,3-tiopirano-csoport, az S-mono- vagy -dioxo-szarmazékká alakítunk,

és/vagy kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sójává alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (II) általános képletű vegyületek, tautomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására – e képletben

R₀ jelentése hidrogénatom, fenil-(1–4 szénatomos alkil)-, (1–4 szénatomos alkoxi)-fenil-karbamoil-, fenil-karbamoil-, acetyl-csoport, vagy (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport,

R₁ jelentése fenil-csoport vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport –, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (III) általános képletű vegyületek, tautomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására – e képletben

lános képletű vegyületek, tautomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására – e képletben

R₁ jelentése 1–4 szénatomos alkil-csoport vagy 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport, vagy fenil- vagy piridil-csoport és

R₆ jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport –,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (IV) általános képletű vegyületek, tautomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására – e képletben

R₁ jelentése 1–4 szénatomos alkil-csoport vagy 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport, vagy fenil-piridil-csoport –,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (V) általános képletű vegyületek, tautomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására – e képletben

R₁ jelentése 1–4 szénatomos alkil-csoport, vagy 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport, vagy fenil-, piridil-csoport –,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (VI) általános képletű vegyületek, tautomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására – e képletben

n értéke 0,

R₁ jelentése fenil-csoport vagy 1–4 szénatomos alkil-csoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport, vagy piridil- vagy kinolil-csoport –,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (VII) általános képletű vegyületek, tautomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására – e képletben

R₁ jelentése 1–4 szénatomos alkil-csoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport, vagy fenil-, piridil- vagy kinolil-csoport –,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (II) általános képletű vegyületek, valamint tautomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására – e vegyületekben

R₁ jelentése fenilcsoport vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport, és

R₀ jelentése (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport –,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (III) általános képletű vegyületek, tautomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására — e képletekben

R_1 jelentése fenilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxicsoporthal vagy halogénatommal egyszeresen helyettesített fenilcsoport, vagy

R_1 jelentése piridil-csoport és

R_6 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy fenil-csoport —,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (IV) általános képletű vegyületek, tautomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására — e képletben

R_1 jelentése 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxicsoporthal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport vagy fenil-, piridil-csoport —,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (V) általános képletű vegyületek, tautomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására — e képletben

R_1 jelentése fenilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxicsoporthal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport —,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (VI) általános képletű vegyületek, tautomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására — e képletben

R_1 jelentése fenilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkil-csoporttal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport,

n értéke 0, 1 vagy 2,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (VII) általános képletű vegyületek, tautomerjeik és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására — e képletben

R_1 jelentése fenilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkil-, csoporttal vagy halogénatommal egyszeresen helyettesített fenilcsoport —,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(p-klór-fenil)-2,3,5,6,7,9-hexahidro-tiopirano[4,3-b]pirazolo[3,4-d]piridin-3-on előállítására, *azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.*

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(p-klór-

fenil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-pirano[3,4-b]pirazolo[4,3-d]piridin-3-on előállítására, *azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.*

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás 8-(etoxi-karbonil)-2-(p-klór-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-pirazolo[4,3-c]naftiridin-3(5H)-on előállítására, *azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.*

17. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(p-klór-fenil)-8,8-dioxo-2,3,5,6,7,9-hexahidro-tiopirano[4,3-b]pirazolo[4,3-d]piridin-3-on előállítására, *azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.*

18. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(p-klór-fenil)-2,3,5,6,7,8-hexahidro-ciklopenta(b)pirazolo[3,4-d]piridin-3-on előállítására, *azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.*

19. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-fenil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-ciklopenta(b)pirazolo[3,4-d]piridin-3-on előállítására, *azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.*

20. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(p-metoxi-fenil)-2,3,5,7,8,9-hexahidro-pirazolo[4,3-c]kinolin-3(5H)-o előállítására, *azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.*

21. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(p-klór-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-pirazolo[4,3-c]kinolin-3(5H)-on vagy egy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sója előállítására, *azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.*

22. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(2-piridil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-pirazolo[4,3-c]kinolin-3(5H)-on előállítására, *azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.*

23. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(p-klór-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-8-metil-pirazolo[4,3-c]kinolin-3(5H)-on vagy egy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sója előállítására, *azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.*

24. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(p-klór-fenil)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-ciklohexa(b)pirazolo[3,4-d]piridin-3-on előállítására, *azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.*

25. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(p-klór-fenil)-2,3,5,6,7,8,9,10-oktahidro-ciklohepta(b)pirazolo[3,4-d]piridin-3-o vagy egy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sója előállítására, *azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.*

26. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(p-metoxi-fenil)-2,3,5,6,7,8,9,10-oktahidro-ciklohepta(b)pirazolo[3,4-a]piridin-3-on vagy egy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sója előállítására, *azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazunk.*

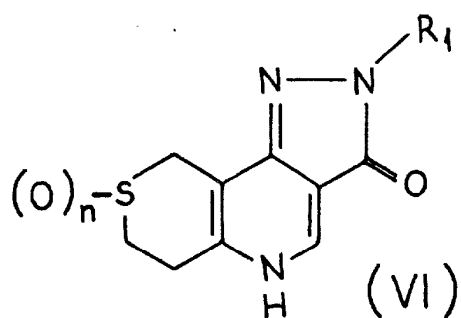
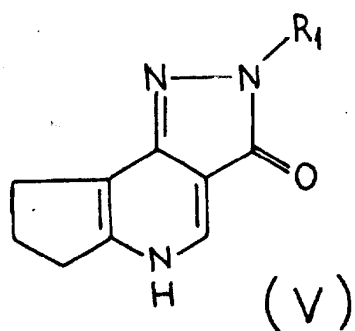
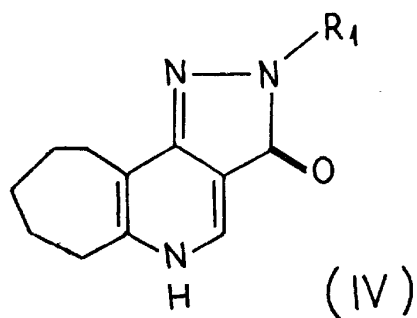
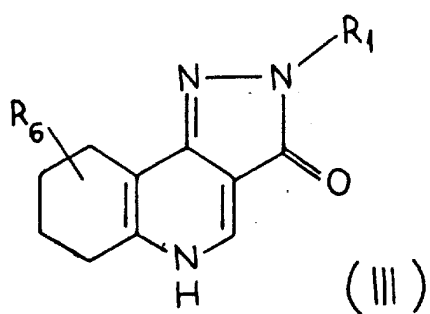
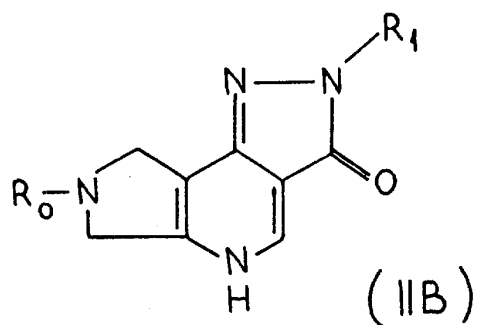
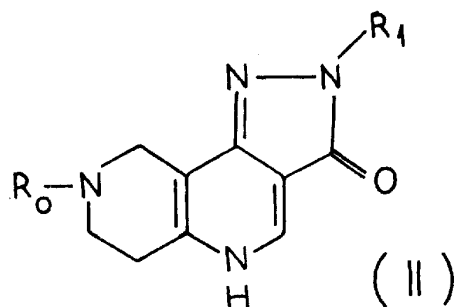
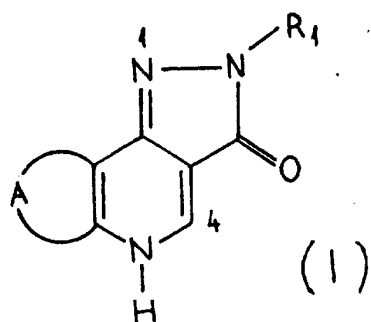
zunk.

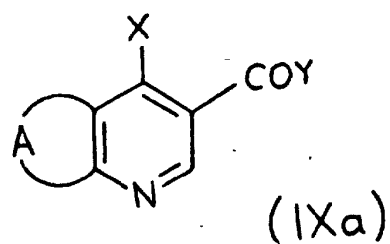
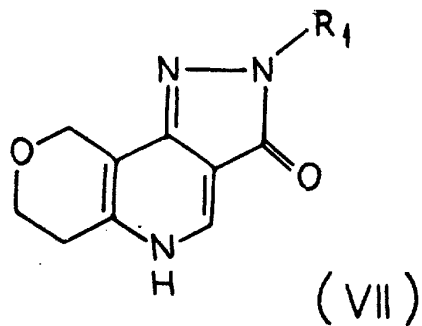
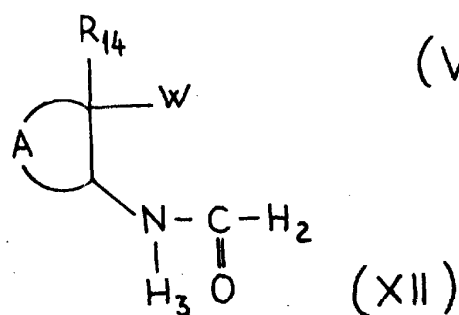
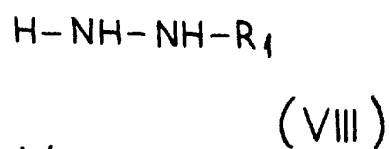
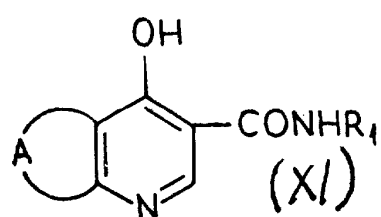
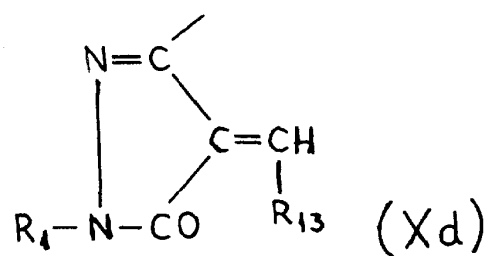
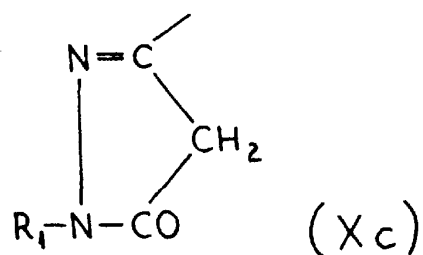
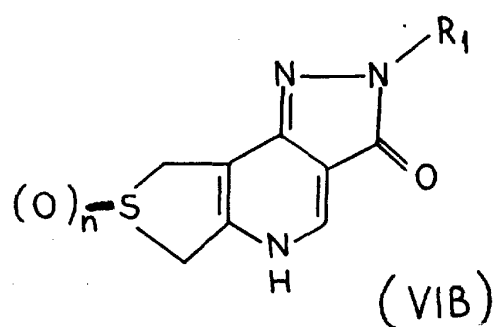
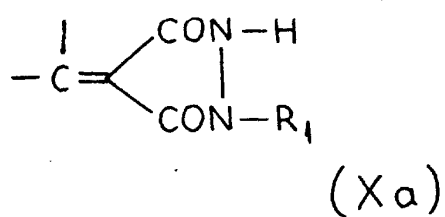
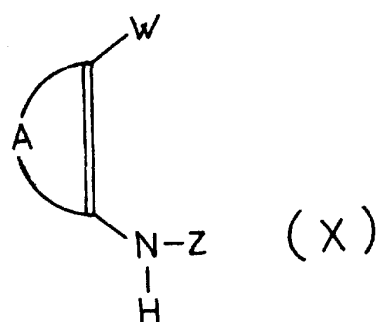
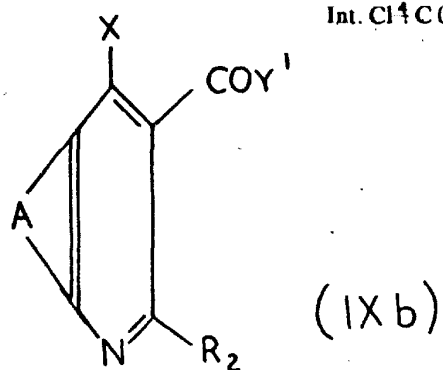
27. Eljárás emlősöknek való orális vagy paren-
terális bevitelre alkalmas, a benzodiazepin re-
ceptor modulátor hatására reagáló idegrendszeri
rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszer-
készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
egy (I) általános képletű vegyület – amelyben A

5

és R₁ helyettesítők jelentése az 1. igénypontban
meghatározott és amelyet az 1. igénypont szerin-
ti eljárások állítottunk elő – hatásos mennyisé-
gét egy vagy több, gyógyászati szempontból elfo-
gadható vivőanyagokkal keverünk össze, és
gyógyszerkészítménnyé kissereljük.

10





Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Hímer Zoltán osztályvezető

UNITAS-KÓDEX