

Pg. 579 Közzététel
Eljárás ideg növekedési faktor példány

10412

~~ÚJ, NGT~~ TERMELÉST ELŐSEGÍTŐ HATÁSÚ BENZOLSZÁRMAZÉKOK és a helyen
közbenanyagot tartalmazó gyógyszer készítmények előállítására
SANKYO CO., Ltd., Tokió, Japán

A bejelentés napja: 1992. 02. 21.

Elsőbbsége: 1991. 02. 21. (3-27060) Japán

10412

K i v o n a t

A találmány új (I) általános képletű vegyületekre és sóikra vonatkozik, amelyek képletében

R¹ aminocsoport, helyettesített aminocsoport vagy nitro-
csoport;

R² aminocsoport, helyettesített aminocsoport védett amino-
csoport, hidroxicssoport, helyettesített hidroxicssoport
vagy védett hidroxicssoport;

R³ aminocsoport, helyettesített aminocsoport, heterogyűrűs
csoport, amely gyűrűnitrogénatomon keresztül kapcsoló-
dik, vagy helyettesített heterogyűrűs csoport, amely
egy gyűrűnitrogénatomon keresztül kapcsolódik;

m értéke 0 és 2 közötti egész szám;

n értéke 0 és 6 közötti egész szám;

azzal a megkötéssel, hogy ha m értéke 0, akkor n értéke 2 és
6 közötti egész szám.

Az R¹ helyén nitrocsoportot tartalmazó vegyületek kivé-
telével az (I) általános képletű vegyületek elősegítik az
ideg növekedési faktor termelését. Az R¹ helyén nitrocsoport-
ot tartalmazó vegyületek az R¹ helyén aminocsoportot tar-
talmazó (I) általános képletű vegyületek közbenső termékei.

Dr. M. O. K.

Özvegyi

19410

feldáru

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

A

USZO 5 CO 7C 237/20

31/165

64012

ÚJ, NGF TERMELÉST ELŐSEGÍTŐ HATÁSÚ BENZOLSZÁRMAZÉKOK
SANKYŌ CO., Ltd., Tokió, Japán

Feltalálók:

NARUTO, Shunji, Tokió,

SUGANO, Yuichi, Tokió,

MATSUDA, Keiichi, Tokió,

SUGIMOTO, Masahiko, Tokió,

ODA, Tomiichiro, Tokió,

A bejelentés napja: 1992. 02. 21.

Elsőbbsége: 1991. 02. 21. (3-27060) Japán

A jelen találmány új benzolszármazékokra vonatkozik, amelyek elősegítik az ideg növekedési faktor (rövidítve "NGF") termelését vagy kiválasztását, ugyanakkor mellékhatásuk gyenge.

Az NGF felfedezéséről Levi-Montaleini és munkatársai számoltak be 1954-ben. Az NGF egy tápláló és növekedési faktor, amely az idegszövet növekedésének és működésének fenntartásához szükséges. Újabban, állatok tanulmányozása kapcsán ismertté vált, hogy az NGF gyorsítja a sérült perifériális idegszövet gyógyulását és hogy az NGF hatásos a központi idegi diszfunkció, különösen az Alzheimer-kór és agyi isémia gyógyításában is.

Azonban, az NGF egy nagy molekulatömegű fehérje (monomer formájának 13 000, dimer formájának 26 000 a molekulatömege), és így gyógyszerként való adagolásával kapcsolatban és a biztonságot illetően általában gondok vannak.

Az is ismert, hogy a katechol neurotranszmitterek, így az adrenalin és noradrenalin, és a katechol analógok, elősegíthetik az NGF képződését. Ezeknek a vegyületeknek mellékhatása van, ami különösen az ideg ingerlésében nyilvánul meg.

A 399 814 számú, 1990. november 28-án nyilvánosságra hozott európai szabadalmi leírás olyan fenilszármazékokat ismertet, amelyek a humán ideg növekedési faktor termelését és kiválasztását elősegítik. Hasonló hatású és szerkezetű vegyületeket ír le az 1-217211 számú japán szabadalmi bejelentés, amelynek bejelentési napja 1989. augusztus 25., és

1991. április 9-én a 3-83921 számon került vizsgálat nélkül publikálásra.

A jelen találmány egyik tárgya olyan benzolszármazékok kifejlesztése, amelyek hatásos gyógyszerként elősegítik az ideg növekedési faktor képződését vagy ilyen hatású gyógyszerek előállításához közbenső termékként használhatók. A találmány közelebbi tárgya olyan hatóanyagok előállítása, amelyek mellékhatása kisebb, és különösen kevésbé izgatják az ideget. A találmány további tárgya a perifériális idegi sérülések kezelésére és az agyi idegrendszer működését illető károsodások kezelésére, különösen az Alzheimer-kór és az agyi isémia kezelésére használható gyógyászati készítmények rendelkezésre bocsátása.

A jelen találmány olyan új, (I) általános képletű vegyületekre - a képletben

R¹ aminocsoport, 1 vagy 2 A csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített aminocsoport, védett aminocsoport vagy nitrocsoport,

R² aminocsoport, 1 vagy 2 A csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített aminocsoport, védett aminocsoport, hidroxycsoport, A csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített hidroxycsoport vagy védett hidroxycsoport;

R³ aminocsoport, 1 vagy 2 A csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített aminocsoport, védett aminocsoport, gyűrűnitrogénatomon keresztül kapcsolódó heterogyűrűs csoport vagy gyűrűnitrogénatomon keresztül kap-

csolódó és 1 vagy 2 A vagy csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített heterogyűrűs csoport;

m 0 és 2 közötti egész szám;

n 0 és 6 közötti egész szám;

az A csoportba tartozó helyettesítők:

alkilcsoport, 1-3 halogénatomot tartalmazó halogén-alkil-csoport, cikloalkilcsoport, 1-3 B vagy C csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített cikloalkil-csoport, arilcsoport, 1-3 B vagy C csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített arilcsoport, aralkilcsoport, legalább egy 1-3 B vagy C csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített arilcsoportot tartalmazó aralkilcsoport, heterogyűrűs csoport, 1-3 B vagy C csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített heterogyűrűs csoport;

a B csoportba tartozó helyettesítők:

halogénatom, alkoxics csoport, alkoxi-karbonilcsoport, nitrocs csoport, cianocs csoport, aril-karbonilcsoport és aralkil-karbonilcsoport; és

a C csoportba tartozó helyettesítők:

alkilcsoport, 1-3 halogénatomot tartalmazó halogén-alkil-csoport és cikloalkilcsoport;

azzal a megkötéssel, hogy ha m értéke 0, akkor n 2 és 6 közötti egész szám -

és sóikra vonatkozik.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R¹ nitrocs csoportot jelent, azon (I) általános képletű vegyületek

közbenső termékei, amelyekben R^1 jelentése aminocsoport.

A jelen találmány szerinti vegyületek meghatározásában az alkilcsoportok általában egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilcsoportok, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, 2-metil-butil-, neopentil-, 1-etil-propil-, n-hexil-, 4-metil-pentil-, 3-metil-pentil-, 2-metil-pentil-, 1-metil-pentil-, 3,3-dimetil-butil-, 2,2-dimetil-butil-, 1,1-dimetil-butil-, 1,2-dimetil-butil-, 1,3-dimetil-butil-, 2,3-dimetil-butil- vagy 2-etil-butil-csoport. Előnyös alkilcsoportok az egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoportok.

A jelen találmány szerinti vegyületek meghatározásában a cikloalkilcsoportok jellemzően 3-10-tagú telített gyűrűs szénhidrogéncsoportok, amelyek adott esetben lehetnek áthidaltak, ilyen csoportok a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, norbornil- vagy adamantilcsoport. Előnyös cikloalkilcsoportok az 5-10-tagú, adott esetben áthidalt telített gyűrűs szénhidrogéncsoportok. Különösen előnyös cikloalkilcsoport az adamantilcsoport.

Az arilcsoportok a jelen találmány szerinti vegyületek meghatározásában jellemzően 6-14-tagú aromás gyűrűs szénhidrogéncsoportok, példaként a fenil-, naftil-, fenantrenil- vagy antraceniilcsoportot említjük; előnyös a fenilcsoport. Az arilcsoport 3-10-tagú cikloalkilcsoporttal kondenzált is lehet, ilyen például a 2-indanilcsoport.

A jelen találmány szerinti vegyületek meghatározásában

az aralkilcsoportok jellemzően egy 1-3 arilcsoporttal helyettesített alkilcsoportból állnak. Ilyen csoport például a benzil-, naftil-metil-, indenil-metil-, fenantrenil-metil-, antraceniil-metil-, difenil-metil-, trifenil-metil-, 1-fenil-etil-, 2-fenil-etil-, 1-naftil-etil-, 2-naftil-etil-, 1-fenil-propil-, 2-fenil-propil-, 3-fenil-propil-, 1-naftil-propil-, 2-naftil-propil-, 3-naftil-propil-, 1-fenil-butyl-, 2-fenil-butyl-, 3-fenil-butyl-, 4-fenil-butyl-, 1-naftil-butyl-, 2-naftil-butyl-, 3-naftil-butyl-, 4-naftil-butyl-, 1-fenil-pentil-, 2-fenil-pentil-, 3-fenil-pentil-, 4-fenil-pentil-, 5-fenil-pentil-, 1-naftil-pentil-, 2-naftil-pentil-, 3-naftil-pentil-, 4-naftil-pentil-, 5-naftil-pentil-, 1-fenil-hexil-, 2-fenil-hexil-, 3-fenil-hexil-, 4-fenil-hexil-, 5-fenil-hexil-, 6-fenil-hexil-, 1-naftil-hexil-, 2-naftil-hexil-, 3-naftil-hexil-, 4-naftil-hexil-, 5-naftil-hexil- vagy 6-naftil-hexil-csoport. Előnyös aralkilcsoportok az alkilrészükben 1-4 szénatomosak. Különösen előnyös aralkilcsoport a benzilcsoport.

A heterogyűrűs csoportok a jelen találmány szerinti vegyületek meghatározásában általában 5-7-tagú kondenzált heterogyűrűs csoportok, amelyek 1-4 nitrogén, oxigén- vagy kénatomot tartalmaznak. Azon heterogyűrűs csoportokban, amelyekre vonatkozóan az a követelmény, hogy egy nitrogénatomot, mint kapcsolódási helyet tartalmazzanak, egynél több nitrogén heteroatom is lehet. A heterogyűrűs csoportok aromásak és részben vagy teljesen telítettek és 1 vagy 2 arilgyűrűvel, általában 1 vagy 2 benzolgyűrűvel kondenzáltak le-

hetnek.

A heterogyűrűs csoportok, amelyek magukba foglalják általában a heterogyűrűscsoportokat és azokat, amelyek egy gyűrűnitrogénatomot, mint kapcsolódási pontot tartalmaznak, jellemzően a következők: aromás heterogyűrűs csoportok, például furil-, tienil-, pirrolil-, azepinil-, pirazolil-, imidazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, 1,2,3-oxadiazolil-, triazolil-, tetrazolil-, tiadiazolil-, piranil-, piridil-, piridazinil-, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport; részben vagy teljesen redukált heterogyűrűs csoportok, például morfolinil-, tiomorfolinil-, pirrolidinil-, pirrolinil-, imidazolidinil-, imidazolinil-, pirazolidinil-, pirazolinil-, piperidil- vagy piperazinilcsoport; kondenzált aromás heterogyűrűs csoport, például izobenzfuranil-, benzo-tienil-, tetrahydrobenzotienil-, kromenil-, xantenil-, fenoxantenil-, indolidinil-, izoindolil-, indolil-, indazolil-, purinil-, kinolidinil-, izokinolil-, kinolil-, ftaliazinil-, naftiridinil-, kinoxalinil-, kinazolinil-, karbazolil-, karbolinil-, akridinil- vagy izoindolinilcsoport; vagy részben vagy teljesen telített kondenzált heterogyűrűs csoportok, például tetrahydrobenzotienilcsoport.

Előnyösek azok az 5-7-tagú heterogyűrűs csoportok, amelyek legalább egy nitrogénatomot és adott esetben még egy kén vagy oxigénatomot tartalmaznak, amely csoport adott esetben részben vagy teljesen telített és adott esetben arilgyűrűvel kondenzált is lehet. Ilyen előnyös heterogyűrűs csoportok a következők: aromás heterogyűrűs csoportok, így a

pirrolil-, azepinil-, pirazolil-, imidazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, 1,2,3-oxadiazolil-, triazolil-, tetrazolil-, tiadiazolil-, piridil-, piridazinil-, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport; részben vagy teljesen telített heterogyűrűs csoport, például morfolinil-, tiomorfolinil-, pirrolidinil-, pirrolinil-, imidazolidinil-, imidazolinil-, pirazolidinil-, pirazolinil-, piperidil- vagy piperazinilcsoport; vagy kondenzált heterogyűrűs csoportok, például kinolil- vagy benztienilcsoport.

Különösen előnyös heterogyűrűs csoport az imidazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, tiazolil-, piperidil- és piperazilcsoport.

A halogénatomok a jelen találmány szerinti vegyületek meghatározásában alkalmasan fluor-, klór-, bróm- vagy jód-atom lehetnek.

A találmány szerinti vegyületek meghatározásában az alkoxics csoportok jellemzően egy fenti alkilcsoportból és egy oxigénatomból állnak, és így egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkoxics csoportok lehetnek, ilyen például a metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-, pentoxi-, izopentoxi-, 2-metil-butoxi-, neopentoxi-, hexil-oxi-, 4-metil-pentoxi-, 3-metil-pentoxi-, 2-metil-pentoxi-, 3,3-dimetil-butoxi-, 2,2-dimetil-butoxi-, 1,1-dimetil-butoxi-, 1,2-dimetil-butoxi-, 1,3-dimetil-butoxi- vagy 2,3-dimetil-butoxicsoport. Előnyösek az egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkoxics csoportok.

A halogén-alkilcsoportok a jelen találmány szerinti vegyületek meghatározásában jellemzően egy alkilcsoportból és 1-3 halogénatomból állnak, ilyen például a trifluor-metil-, triklór-metil-, difluor-metil-, diklór-metil-, dibrómmetil-, fluor-metil-, 2,2,2-triklór-etil-, 2,2,2-trifluor-etil-, 2-bróm-etil-, 2-klór-etil-, 2-fluor-etil- vagy 2,2-dibróm-etil-csoport. Előnyös halogén-alkil-csoport a halogén-metil-csoport. Különösen előnyös a trifluor-metilcsoport.

A védett aminocsoportok, amelyek R^1 és/vagy R^2 jelentésében is szerepelnek, 1 vagy 2 amino-védőcsoporttal lehetnek védve. A védőcsoport megnevezése nem bír különösebb jelentőséggel, és jellemző módon valamely, az aminocsoport védésére szokásosan használt védőcsoport, előnyösen például:

alifás acilcsoport, így 1-20 szénatomos alkanoilcsoport, ezen belül formil-, acetil-, propionil-, butiril-, izobutiril-, pentanoil-, pivaloil-, valeril-, izovaleril-, oktanoil-, lauroil-, mirisztoil-, tridekanoil-, palmitoil- vagy sztearoilcsoport, halogénezett alifás acilcsoportok, közelebbről 1-6 szénatomos halogén-alkanoilcsoport, amely 1-3 halogénatomot tartalmaz, ilyen a klór-acetil-, diklór-acetil-, triklór-acetil- vagy trifluor-acetilcsoport, alkoxi-csoporttal helyettesített alifás acilcsoport, közelebbről az alkoxirészben és az alkanoilrészben egyaránt 1-6 szénatomos alkoxi-alkanoil-csoport, például metoxi-acetil-csoport, telítetlen alifás acilcsoport, közelebbről 3-6 szénatomos alkenoilcsoport, például (E)-2-metil-2-butenoil-csoport; aromás acilcsoport, így aril-karbonilcsoport, például ben-

zoil-, alfa-naftoil- vagy béta-naftoilcsoport, halogén-aril-karbonilcsoport, közelebbről olyan halogén-aril-karbonilcsoport, amely 1-3 halogénatomot tartalmaz, ilyen a 2-bróm-benzoil- vagy 4-klór-benzoil-csoport, alkil-aril-karbonilcsoport, közelebbről 1-3 alkilcsoport helyettesítőt tartalmazó alkil-aril-karbonilcsoport, ahol az alkilcsoportok mindegyike 1-3 szénatomos, például 2,4,5-trimetil-benzoil- vagy 4-toluoilcsoport, alkoxi-aril-karbonilcsoport, közelebbről 1-3 alkoxicssoport helyettesítőt tartalmazó alkoxi-aril-karbonilcsoport, és az alkoxicssoportok mindegyik 1-3 szénatomos, például 4-anizoilcsoport, nitro-aril-karbonilcsoport, közelebbről 1 vagy 2 nitrocssoport helyettesítőt tartalmazó nitro-aril-karbonilcsoport, például 4-nitro-benzoil- vagy 2-nitro-benzoilcsoport, alkoxi-karbonil-aril-karbonilcsoport, közelebbről 1 vagy 2 alkoxi-karbonilcsoport helyettesítőt tartalmazó alkoxi-karbonil-aril-karbonilcsoport, ahol az alkoxicssoportok mindegyike 1-3 szénatomos, ilyen például a 2-(metoxi-karbonil)-benzoil-csoport, aril-aril-karbonilcsoport, például a 4-fenil-benzoilcsoport;

alkoxi-karbonil-csoport, amely egy alkoxicssoportból és egy karbonilcsoportból áll, 2-7 szénatomos és egyenes vagy elágazó szénláncú lehet, ilyen például a metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, izopropoxi-karbonil-, butoxi-karbonil-, izobutoxi-karbonil-, szek-butoxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, pentoxi-karbonil-, izopentoxi-karbonil-, 2-metil-butoxi-karbonil-, neopentoxi-karbonil-, hexil-oxi-karbonil-, 4-metil-pentoxi-karbonil-, 3-metil-

-pentoxi-karbonil-, 2-metil-pentoxi-karbonil-, 3,3-dimetil-butoxi-karbonil-, 2,2-dimetil-butoxi-karbonil-, 1,1-dimetil-butoxi-karbonil-, 1,2-dimetil-butoxi-karbonil-, 1,3-dimetil-butoxi-karbonil- vagy 2,3-dimetil-butoxi-karbonilcsoport, előnyösen egyenes vagy elágazó szénláncú 2-5 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport, halogén-alkoxi-karbonilcsoport, közelebbről olyan halogén-alkoxics csoport, amelyben az alkilrész 1-6 szénatomos és 1-3 halogénatom helyettesítőt tartalmaz, ilyen a 2,2,2-triklór-etoxi-karbonilcsoport, vagy egy trialkil-szilil-alkoxics csoport, közelebbről olyan trialkil-szilil-alkoxi-csoport, amelyben az alkilcsoportok és alkoxics csoportok mindegyike 1-6 szénatomos, ilyen például a 2-(trimetil-szilil)-etoxi-karbonil-csoport;

alkenil-oxi-karbonil-csoport, közelebbről olyan elkenil-oxi-karbonilcsoport, amelyben az alkenilcsoport 2-6 szénatomos, ilyen például a vinil-oxi-karbonil- vagy allil-oxi-karbonilcsoport; adott esetben helyettesített aralkil-oxi-karbonilcsoport, közelebbről olyan aralkil-oxi-karbonilcsoport, amelyben az arilgyűrű 1-3 1-6 szénatomos alkoxics csoporttal vagy 1 vagy 2 nitrocsoporttal helyettesített, például benzil-oxi-karbonil-, 4-metoxi-benzil-oxi-karbonil-, 3,4-dimetoxi-benzil-oxi-karbonil-, 2-nitro-benzil-oxi-karbonil- vagy 4-nitro-benzil-oxi-karbonilcsoport;

szililcsoport, így trialkil-szilil-csoport, amelynek mindegyik alkilcsoportja 1-6 szénatomos, például trimetil-szilil-, trietil-szilil-, izopropil-dimetil-szilil-, terc-butil-dimetil-szilil-, metil-diizopropil-szilil-, metil-di-

(terc-butil)-szilil- vagy triizopropil-szililcsoport, vagy alkil- és arilcsoporttal vegyesen helyettesített triszubsztituált szililcsoport, amelyben 1 vagy 2 1-6 szénatomos alkilcsoport és ennek megfelelően 2 vagy 1 arilcsoport van, ilyen a difenil-metil-szilil-, difenil-butil-szilil-, difenil-izopropil-szilil- vagy fenil-diizopropil-szililcsoport; aminosavmaradék, például alanil-, glicil-, glutamil- vagy aszparaginilcsoport;

Schiff-bázist képező helyettesített metilén-csoport, például N,N-dimetil-amino-metilén-, benzilidén-, 4-metoxi-benzilidén-, 4-nitro-benzilidén-, szalicilidén-, 5-klór-szalicilidén-, difenil-metilén- vagy (5-klór-2-hidroxifenil)-fenil-metilén-csoport.

Az aminocsoport fenti előnyös védőcsoportjai közül az alifás acilcsoportok vagy aromás acilcsoportok vagy az aminosavmaradékok a legelőnyösebbek.

A védett hidroxicsoprot az R^2 jelentésében tartalmazhat egy olyan védőcsoportot, amely alkalmas egy hidroxicsoprot-nak egy kémiai reakcióban való megvédésére vagy olyan hidroxivédőcsoport, amely a gyógyszer beadásakor in vivo lehidrolizál. Az előbbi esetben az (I) általános képletű vegyületek szintetikus közbenső termékek. Az utóbbi esetben az (I) általános képletű vegyület "elő-gyógyszer" (pro-drug). Az, hogy milyen védőcsoportot választunk, nem bír jelentőséggel, jellemzően a hidroxicsoprot védésére általánosan használt védőcsoportokat alkalmazunk, előnyös például:

szintetikus közbenső termék esetében:

egy fenti alifás acilcsoport; egy fenti aromás acilcsoport; tetrahidropiranyl- vagy tetrahidrotiopiranylcsoport, amely adott esetben 1 vagy 2 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal vagy 1 vagy 2 halogénatommal helyettesített, ilyen például a tetrahidropiran-2-il-, 3-bróm-tetrahidropiran-2-il-, 4-metoxi-tetrahidropiran-4-il-, tetrahidrotiopiran-2-il- vagy 4-metoxi-tetrahidrotiopiran-4-ilcsoport; tetrahidrofuranil- vagy tetrahidrotiofuranilcsoport, például tetrahidrofurán-2-il- vagy tetrahidrotiofuran-2-ilcsoport; egy fenti szililcsoport; alkoxi-metilcsoport, például az alkoxirészben 1-6 szénatomos alkoxicsoport, így metoxi-metil-, 1,1-dimetil-1-metoxi-metil-, etoxi-metil-, propoxi-metil-, izopropoxi-metil-, butoxi-metil- vagy terc-butoxi-metil-csoport, alkoxi-alkoxi-metilcsoport, közelebbről olyan alkoxi-alkoxi-metilcsoport, amelynek minden alkoxicsoportja 1-6 szénatomos, például 2-metoxi-etoxi-metilcsoport, vagy halogén-alkoxi-metilcsoport, közelebbről mono- vagy di(halogén-alkoxi)-metilcsoport, amely az alkoxicsoportban 1-6 szénatomot tartalmaz és 1-3 halogénatommal helyettesített, például 2,2,2-triklór-etoxi-metil- vagy bisz(2-klór-etoxi)-metilcsoport; helyettesített etilcsoport, közelebbről olyan alkoxi- vagy halogén-alkoxi-etilcsoport, amely az alkoxirészben 1-6 szénatomot tartalmaz és 0-3 halogénatommal helyettesített, ilyen például az 1-etoxi-etil- vagy 1-(izopropoxi)-etilcsoport vagy a 2,2,2-triklór-etilcsoport; egy fenti alkoxi-karbonilcsoport; egy fenti alkenil-oxi-karbonilcsoport; vagy egy aralkil-oxi-karbonilcsoport; vagy pro-drug esetében:

aminosavmaradék, például alanil-, glicil-, glutamil- vagy aszparaginilcsoport vagy például pivaloil-oxi-metil-oxi-karbonilcsoport.

Ezen előnyös hidroxilvédőcsoportok közül az alifás acilcsoport, aromás acilcsoport, aralkilcsoport vagy az *in vivo* könnyen hidrolizálható védőcsoport, amelyet a beadható pro-drug előállítására használunk, a különösen előnyös.

R^3 jelentésében a heterogyűrűs csoport, amely a gyűrűjében levő nitrogénatomon keresztül kapcsolódik, és a meghatározás szerint lehet helyettesített is, alkalmasan egy adott esetben kondenzált 5-7-tagú heterogyűrűs csoport, amely a kötő-nitrogénatom mellett 1-2 további heteroatomot, így nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmazhat. Ez a heterogyűrűs csoport lehet aromás vagy részben vagy teljesen telített, és 1 vagy 2 arilgyűrűvel, általában 1 vagy 2 benzolgyűrűvel kondenzált.

Előnyös heterogyűrűs csoport például egy aromás heterogyűrűs csoport, így a pirrolil-, azepinil-, pirazolil-, imidazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, 1,2,3-oxadiazolil-, triazolil-, tetrazolil-, tiadiazolil-, piridil-, piridazinil-, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport; részben vagy teljesen telített heterogyűrűs csoport, például morfolinil-, tiomorfolinil-, pirrolidinil-, pirrolinil-, imidazolidinil-, imidazolinil-, pirazolidinil-, pirazolinil-, piperidil- vagy piperazinilcsoport, előnyösen morfolinil-, tiomorfolinil-, piperidil- vagy piperazinilcsoport; vagy kondenzált heterogyűrűs csoport, például indolidinil-,

izoindolil-, indolil-, indazolil-, purinil-, kinolidinil-, izokinolil-, kinolil-, ftalazinil-, naftiridinil-, kinoxalinil-, kinazolinil-, karbazolil-, karbolinil- vagy akridinil-csoport.

Az 1-2 A helyettesítővel helyettesített aminocsoportok előnyös példáiként azokat az aminocsoportokat említjük, amelyek 1 vagy 2 egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoporttal helyettesítettek, ilyenek a metil-amino-, etil-amino-, propil-amino-, izopropil-amino-, butil-amino-, izobutil-amino-, dimetil-amino-, dietil-amino- vagy metil-etil-aminocsoport; az egy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal és egy 6-10-tagú aromás gyűrűs szénhidrogéncsoporttal helyettesített aminocsoportra példa a metil-fenil-amino-, etil-fenil-amino-, propil-fenil-amino-, izopropil-fenil-amino-, butil-fenil-amino-, izobutil-fenil-amino-csoport; egy vagy két 5-10-tagú, adott esetben áthidalt telített gyűrűs szénhidrogéncsoporttal helyettesített aminocsoport lehet például ciklopentil-amino-, ciklohexil-amino- vagy 1-adamantil-aminocsoport; az olyan aminocsoportra, amely egy vagy két 6-10-tagú aromás gyűrűs szénhidrogéncsoporttal helyettesített, és az aromás csoport adott esetben cikloalkilcsoporttal kondenzált és adott esetben a B vagy C helyettesítők közül 1 vagy 2 csoporttal helyettesített, példa egy aril-aminocsoport, például a fenil-amino-, difenil-amino-, 1-indanil-amino- vagy naftil-aminocsoport, a halogén-aril-aminocsoport, például 2-fluor-fenil-amino-, 3-bróm-fenil-amino-, 4-fluor-fenil-amino-, 2-fluor-indan-1-il-amino-, 3,4-difluor-fenil-amino-,

2,4-difluor-fenil-amino-, 2,5-difluor-fenil-amino-, 2-klór-fenil-amino-, 3-klór-fenil-amino-, 4-klór-fenil-amino-, 3,4-diklór-fenil-amino-, 2,4-diklór-fenil-amino-, 2,5-diklór-fenil-amino- vagy 2-fluor-naftil-aminocsoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-aril-aminocsoport, például 2-etoxi-fenil-amino-, 3-propoxi-fenil-amino-, 4-metoxi-fenil-amino-, 3,4-dimetoxi-fenil-amino-, 2,4-dimetoxi-fenil-amino-, 2,5-dimetoxi-fenil-amino- vagy 2-metoxi-naftil-aminocsoport, nitro-aril-aminocsoport, például 2-nitro-fenil-amino-, 3-nitro-fenil-amino- vagy 4-nitro-fenil-aminocsoport, ciano-aril-aminocsoport, például 2-ciano-fenil-amino-, 3-ciano-fenil-amino- vagy 4-ciano-fenil-aminocsoport, benzoil-aril-aminocsoport, például 2-benzoil-fenil-amino-, 3-benzoil-fenil-amino-, 4-benzoil-fenil-amino- vagy 2-benzoil-naftil-aminocsoport, halogén-(1-4 szénatomos alkil)-aril-aminocsoport, például 2-(trifluor-metil)-fenil-amino-, 3-(triklór-metil)-fenil-amino-, 4-(trifluor-metil)-fenil-amino-, 2,4-di(trifluor-metil)-fenil-amino- vagy 2,5-di(trifluor-metil)-fenil-amino-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-aril-aminocsoport, például 2-metil-fenil-amino-, 3-metil-fenil-amino-, 4-metil-fenil-amino-, 3,4-dimetil-fenil-amino-, 2,4-dimetil-fenil-amino-, 2,5-dimetil-fenil-amino-, 2-etil-fenil-amino-, 3-propil-fenil-amino-, 4-butil-fenil-amino-, 3,4-di-etil-fenil-amino-, 2,4-di-etil-fenil-amino-, 2,5-dipropil-fenil-amino-, 3,4,5-trimetil-fenil-amino- vagy 2-metil-naftil-aminocsoport; 1 vagy 2 heterogyűrűs csoporttal helyettesített aminocsoport, például tetrahydrobenzotiofen-2-il-ami-

no-, kinolin-2-il-amino-, kinolin-3-il-amino-, kinolin-5-il-amino-, kinolin-8-il-amino-, piridin-2-il-amino-, piridin-3-il-amino-, piridin-4-il-amino-, morfolin-2-il-amino-, morfolin-3-il-amino-, piperidin-2-il-amino-, piperidin-3-il-amino-, piperidin-4-il-amino-, piperazin-2-il-amino- vagy piperazin-3-il-aminocsoport; 1 vagy 2 olyan heterogyűrűs csoporttal helyettesített aminocsoport, amely heterogyűrűs csoportok 1 vagy 2 B vagy C helyettesítővel szubsztituáltak, ilyen a halogén-heterociklil-aminocsoport, például a 3-fluor-tetrahidrobenzotiofen-2-il-amino-, 3-bróm-piperidin-4-il-amino-, 2-fluor-kinolin-3-il-amino-, 3-fluor-morfolin-2-il-amino-, 3-fluor-piperazin-2-il-amino-, 2-klór-piperidin-4-il-amino-, 3-klór-tetrahidrobenzotiofen-2-il-amino-, 4-klór-piperidin-2-il-amino- vagy 2,6-diklór-piperidin-4-il-aminocsoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-heterociklil-aminocsoport, például 3-etoxi-morfolin-2-il-amino-, 4-metoxi-kinolin-5-il-amino- vagy 2,6-dimetoxi-piperidin-4-il-aminocsoport, (2-5 szénatomos alkoxi)-karbonil-heterociklil-aminocsoport, például 3-(metoxi-karbonil)-tetrahidrobenzotiofen-2-il-aminocsoport vagy 4-(etoxi-karbonil)-tetrahidrobenzotiofén-2-il-aminocsoport, ciano-heterociklil-aminocsoport, például 3-ciano-piridin-2-il-amino-, 3-ciano-tetrahidrobenzotiofen-2-il-amino- vagy 3-ciano-piperazin-2-il-aminocsoport, halogén(1-4 szénatomos alkil)-heterociklil-aminocsoport, például 2-(trifluor-metil)-kinolin-3-il-amino-, 3-(triklór-metil)-metil-morfolin-2-il-amino-, 4-(trifluor-metil)-tetrahidrobenzotiofen-2-il-amino- vagy 2,6-di(trifluor-

-metil)-piperidin-4-il-aminocsoport vagy (1-4 szénatomos alkil)-heterociklil-aminocsoport, például 3-metil-tetrahidrobenzotiofen-2-il-amino-, 4-metil-tetrahidroibenzotiofen-2-il-amino-, 4-metil-piperidin-2-il-amino-, 2,6-dimetil-piridin-4-il-amino- vagy 2,5-dimetil-piridin-4-il-aminocsoport.

Az A helyettesítővel helyettesített hidroxicsoportok előnyös példáiként azokat a hidroxicsoportokat említhetjük, amelyek egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesítettek, ilyenek a metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi- vagy izobutoxicsoportok; az aralkilcsoporttal helyettesített hidroxicsoportok, azaz aralkoxicsoportok, például a benzil-oxi-, fenetil-oxi- vagy difenil-metil-oxicsoportok.

Az olyan helyettesített heterogyűrűs csoportok, amelyek egy nitrogénatomot, mint kapcsolódási pontot tartalmaznak, és 1 vagy 2 A vagy B helyettesítővel helyettesítettek, lehetnek például halogénnel helyettesített 5- vagy 6-tagú heterogyűrűs csoportok, így 3-bróm-piperidino-, 3-fluor-morfolino-, 2-fluor-piperazino-, 2-klór-piperidino-, 4-klór-piperidino- vagy 2,4-diklór-piperidinocsoport; 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesített 5- vagy 6-tagú heterogyűrűs csoportok, így 2-etoxi-morfolino- vagy 3,4-dimetoxi-piperidinocsoport; 2-5 szénatomos alkoxi-karbonilcsoporttal helyettesített 5- vagy 6-tagú heterogyűrűs csoportok, így 2-(metoxi-karbonil)-morfolino- vagy 2-(metoxi-karbonil)-piperazinocsoport; nitrocsoporttal helyettesített 5- vagy 6-tagú heterogyűrűs csoport, így 3-nitro-piperidinocsoport; ciano-

csoporttal helyettesített 5- vagy 6-tagú heterogyűrűs csoport, így 4-ciano-piperidino- vagy 3-ciano-piperazinocsoport; benzoilcsoporttal helyettesített 5- vagy 6-tagú heterogyűrűs csoport, így 2-benzoil-piperidinocsoport; halogén-(1-4 szénatomos alkil)csoporttal helyettesített 5- vagy 6-tagú heterogyűrűs csoport, így 3-(triklór-metil)-morfolino- vagy 2,5-di(trifluor-metil)-piperidinocsoport; 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített 5- vagy 6-tagú heterogyűrűs csoport, így 4-metil-piperidino-, 2-etil-piperidino- vagy 3-pirrolidinocsoport; vagy egy 5-10 szénatomos cikloalkilcsoporttal helyettesített 5- vagy 6-tagú heterogyűrűs csoport, így 4-ciklohexil-piperidinocsoport.

Az 1-3 B vagy C helyettesítővel helyettesített 5-10 szénatomos cikloalkilcsoportok előnyös példáiként a halogén-(5-10 szénatomos cikloalkil)-csoportot, így a 2-klór-ciklopentil-, 3-klór-ciklopentil-, 2-fluor-ciklopentil-, 3-fluor-ciklopentil-, 2-klór-ciklohexil-, 3-fluor-ciklohexil-, 4-bróm-ciklohexil-, 3,4-difluor-ciklohexil-, 2-fluor-adamantil- vagy 3-fluor-adamantil-csoportot; az (1-4 szénatomos alkoxi)-(5-10 szénatomos cikloalkil)-csoportot, így a 2-metoxi-ciklopentil-, 3-etoxi-ciklopentil-, 2-propoxi-ciklohexil-, 3-metoxi-ciklohexil-, 4-metoxi-ciklohexil-, 2-metoxi-adamantil- vagy 3-etoxi-adamantil-csoportot; a (2-5 szénatomos alkoxi-karbonil)-(5-10 szénatomos cikloalkil)-csoportot, így a 2-(metoxi-karbonil)-ciklopentil-, 3-(etoxi-karbonil)-ciklopentil-, 2-(metoxi-karbonil)-ciklohexil-, 3-(metoxi-karbonil)-ciklohexil-, 4-(etoxi-karbonil)-ciklo-

hexil-, 2-(propoxi-karbonil)-adamantil- vagy 4-(metoxi-karbonil)-adamantil-csoportot; a nitro-(5-10 szénatomos cikloalkil)-csoportot, így a 2-nitro-ciklopentil-, 3-nitro-ciklopentil-, 2-nitro-ciklohexil-, 3-nitro-ciklohexil-, 4-nitro-ciklohexil-, 2-nitro-adamantil- vagy 3-nitro-adamantilcsoportot; a ciano-(5-10 szénatomos cikloalkil)-csoportot, így a 2-ciano-ciklopentil-, 3-ciano-ciklopentil-, 2-ciano-ciklohexil-, 3-ciano-ciklohexil-, 4-ciano-ciklohexil-, 2-ciano-adamantil- vagy 4-ciano-adamantilcsoportot; a benzoil-(5-10 szénatomos cikloalkil)-csoportot, így a 3-benzoil-ciklopentil-, 3-benzoil-ciklohexil-, 4-benzoil-ciklohexil- vagy 2-benzoil-adamantil-csoportot; a halogén-(1-4 szénatomos alkil)-(5-10 szénatomos cikloalkil)-csoportot, így a 3-(trifluor-etil)-ciklopentil-, 4-(triklór-metil)-ciklohexil-, 2-(trifluor-metil)-adamantil- vagy 3-(trifluor-metil)-adamantil-csoportot; az (1-4 szénatomos alkil)-(5-10 szénatomos cikloalkil)-csoportot, így a 2-metil-ciklopentil-, 3-etil-ciklopentil-, 2-metil-ciklohexil-, 3-metil-ciklohexil-, 4-propil-ciklohexil-, 2-metil-adamantil- vagy 3-metil-adamantilcsoportot; vagy az (5-10 szénatomos cikloalkil)-(5-10 szénatomos cikloalkil)-csoportot, így a 3-ciklohexil-ciklopentil- vagy 4-ciklohexil-ciklohexil-csoportot említhetjük.

Az 1-3 B vagy C helyettesítővel helyettesített arilcsoportok közül előnyösek a halogén-(6-10 szénatomos aril)csoportok, így 2-fluor-fenil-, 3-bróm-fenil-, 4-fluor-fenil-, 3,4-difluor-fenil-, 2,4-difluor-fenil-, 2,5-difluor-fenil-, 2-klór-fenil-, 3-klór-fenil-, 4-klór-fenil-, 3,4-diklór-fe-

nil-, 2,4-diklór-fenil-, 2,5-diklór-fenil-, 3,4,5-tribróm-fenil- vagy 2-fluor-naftil-csoport; az (1-4 szénatomos alkoxi)-(6-10 szénatomos aril)-csoport, így a 2-etoxi-fenil-, 3-propoxi-fenil-, 4-metoxi-fenil-, 3,4-dimetoxi-fenil-, 2,4-dimetoxi-fenil-, 2,5-dimetoxi-fenil-, 3,4,5-trimetoxi-fenil- vagy 2-metoxi-naftilcsoport; a (2-5 szénatomos alkoxi-karbonil)-(6-10 szénatomos aril)-csoportok, így a 2-(metoxi-karbonil)-fenil-, 4-(etoxi-karbonil)-fenil-, 2-(metoxi-karbonil)-naftil-csoport; a nitro-(6-10 szénatomos aril)-csoportok, így a 2-nitro-fenil-, 3-nitro-fenil-, 4-nitro-fenilcsoport; a ciano-(6-10 szénatomos aril)-csoportok, így a 2-ciano-fenil-, 3-ciano-fenil-, 4-ciano-fenilcsoport; a benzoil-(6-10 szénatomos aril)-csoportok, így a 2-benzoil-fenil-, 3-benzoil-fenil-, 4-benzoil-fenil-, 2-benzoil-naftilcsoport; a halogén-(1-4 szénatomos alkil)-(6-10 szénatomos aril)-csoportok, így a 2-(trifluor-metil)-fenil-, 3-(triklór-metil)-fenil-, 4-(trifluor-metil)-fenil-, 2,4-di(trifluor-metil)-fenil-, 2,5-di(trifluor-metil)-fenil-, 3,4,5-trisz(trifluor-metil)-fenil- vagy 2-(trifluor-metil)-naftilcsoport; az (1-4 szénatomos alkil)-(6-10 szénatomos aril)-csoport, így a 2-metil-fenil-, 3-metil-fenil-, 4-metil-fenil-, 3,4-dimetil-fenil-, 2,4-dimetil-fenil-, 2,5-dimetil-fenil-, 2-etil-fenil-, 3-propil-fenil-, 4-butil-fenil-, 3,4-dietil-fenil-, 2,4-dietil-fenil-, 2,5-dipropil-fenil-, 3,4,5-trimetil-fenil- vagy 2-metil-naftilcsoport; vagy az (5-10 szénatomos cikloalkil)-(6-10 szénatomos aril)csoport, így a 4-ciklohexilfenilcsoport.

Az 1-3 B vagy C helyettesítővel helyettesített aralkil-csoportok közül előnyösek a halogén-(7-12 szénatomos aralkil)-csoportok, így a 2-fluor-benzil-, 3-bróm-fenetil-, 4-fluor-benzil-, 3,4-difluor-benzil-, 2,4-difluor-benzil-, 2,5-difluor-benzil-, 2-klór-fenetil-, 3-klór-benzil-, 4-klór-benzil-, 4-bróm-benzil-, 4-klór-fenetil-, 3,4-diklór-benzil-, 2,4-diklór-benzil-, bisz(2,4-diklór-fenil)-metil-, 2,5-diklór-benzil-, 3,4,5-tribróm-benzil- vagy 2-fluor-naftil-metilcsoport; az (1-4 szénatomos alkoxi)-(7-12 szénatomos aralkil)-csoportok, így a 2-etoxi-fenetil-, 3-propoxi-benzil-, 4-metoxi-benzil-, 4-metoxi-fenil-difenil-metil-, 3,4-dimetoxi-fenetil-, 2,4-dimetoxi-benzil-, 2,5-dimetoxi-benzil-, 3,4,5-trimetoxi-fenetil- vagy 2-metoxi-naftil-metilcsoport; a (2-5 szénatomos alkoxi-karbonil)-(7-12 szénatomos aralkil)-csoportok, így a 2-(metoxi-karbonil)-fenetil-, 4-(etoxi-karbonil)-benzil- vagy 2-(metoxi-karbonil)-naftil-metilcsoport; a nitro-(7-12 szénatomos aralkil)-csoportok, így a 2-nitro-benzil-, 3-nitro-fenetil-, 4-nitro-benzil-, bisz(2-nitro-fenil)-metilcsoport; a ciano-(7-12 szénatomos aralkil)-csoportok, így a 2-ciano-fenetil-, 3-ciano-benzil-, 4-ciano-benzil-, 4-ciano-fenetil- vagy 4-ciano-benzil-difenil-metil-csoport; a benzoil-(7-12 szénatomos aralkil)-csoportok, így a 2-benzoil-fenetil-, 3-benzoil-benzil-, 4-benzoil-benzil- vagy a 2-benzoil-naftil-metilcsoport; a halogén-(1-4 szénatomos alkil)-(7-12 szénatomos aralkil)-csoportok, így a 2-(trifluor-metil)-benzil-, 3-(triklór-metil)-fenetil-, 4-(trifluor-metil)-benzil-, 2,4-di-

(trifluor-metil)-benzil-, 2,5-di(trifluor-metil)-fenetil-, 3,4,5-trisz(trifluor-metil)-benzil- vagy 2-(trifluor-metil)-naftil-metil-csoport; az (1-4 szénatomos alkil)-(7-12 szénatomos aralkil)-csoportok, így a 2-metil-benzil-, 3-metil-benzil-, 4-metil-benzil-, 4-metil-fenetil-, 3,4-dimetil-benzil-, 2,4-dimetil-fenetil-, 3,4-dimetil-benzil-, 2,4-dimetil-fenetil-, 2,5-dimetil-benzil-, 2-etil-fenetil-, 3-propil-fenetil-, 4-butil-benzil-, 3,4-dietil-benzil-, 2,4-dietil-fenetil-, 2,5-dipropil-benzil-, 3,4,5-trimetil-benzil-, 2,4,6-trimetil-benzil- vagy 2-metil-naftilcsoport; vagy az (5-10 szénatomos cikloalkil)-(7-12 szénatomos aralkil)csoportok, így a 4-ciklohexil-benzil-csoport.

Az 1-3 B vagy C helyettesítővel helyettesített heterogyűrűs csoportok előnyös példáiként a halogénatommal helyettesített heterogyűrűs csoportokat, így a 3-fluor-tetrahidrobenzotiofen-2-il-, 3-bróm-piperidin-4-il-, 2-fluor-kinolin-3-il-, 3-fluor-morfolin-2-il-, 3-fluor-piperazin-2-il-, 2-klór-piperidin-4-il-, 3-klór-tetrahidrobenzotiofen-2-il-, 4-klór-piperidin-2-il- vagy 2,6-diklór-piperidin-4-ilcsoportot; az 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesített heterogyűrűs csoportokat, így a 3-etoxi-morfolin-2-il-, 4-metoxi-kinolin-8-il-, 2,6-dimetoxi-piperidin-4-il-csoportot; a 2-5 szénatomos alkoxi-karbonilcsoporttal helyettesített heterogyűrűs csoportokat, így a 3-(metoxi-karbonil)-tetrahidrobenzotiofen-2-il- vagy 4-(etoxi-karbonil)-tetrahidrobenzotiofen-2-ilcsoportot; a cianocsoporttal helyettesített heterogyűrűs csoportokat, így a 3-ciano-piridin-2-il-, 3-ciano-

-tetrahydrobenzotiofen-2-il- vagy 3-ciano-piperazin-2-ilcsoportot; a benzoilcsoporttal helyettesített heterogyűrűs csoportokat, így a 2-benzoil-piperidin-4-il- vagy 4-benzoil-piridin-2-il-csoportot; a halogén-(1-4 szénatomos alkil)csoporttal helyettesített heterogyűrűs csoportokat, így a 2-(trifluor-metil)-kinolin-3-il-, 3-triklór-metil-metil-morfolin-2-il-, 4-(trifluor-metil)-tetrahydrobenzotiofen-2-il- vagy 2,6-di(trifluor-metil)-piperidin-4-ilcsoportot; az 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített heterogyűrűs csoportokat, így a 3-metil-tetrahydrobenzotiofen-2-il-, 4-metil-tetrahydrobenzotiofen-2-il-, 4-metil-piperidin-2-il- vagy 2,6-dimetil-piridin-4-il-, 2,5-dimetil-piridin-4-ilcsoportot; vagy az 5-10 szénatomos cikloalkilcsoporttal helyettesített heterogyűrűs csoportokat, így a 4-ciklohexil-piperidin-2-ilcsoportot említjük.

A jelen találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek sók formájában is létezhetnek. Előnyösek a szervetlen savakkal képezett sók, így a hidrogén-halogenid-sók, például a hidrofluorid-, hidroklorid-, hidrobromid- vagy hidrojodid-sók, vagy más szervetlen savakkal képezett sók, így a nitrát-, perklorát-, szulfát- vagy foszfátsók; szerves savakkal képzett sók, így az alkánszulfonátsók, különösen az alkánrészben 1-3 szénatomos és adott esetben 0-5 halogénatom helyettesítőt tartalmazó alkánszulfonsavsók, így a metánszulfonát-, trifluor-metánszulfonát-, etánszulfonát, trifluor-etánszulfonát- vagy pentafluor-etánszulfonátsók, arilszulfonátsók, különösen az adott esetben alkilcsoporttal helyet-

tesített arilszulfonátok, amelyek 0-3 alkilcsoportot tartalmaznak, és ezek mindegyike 1-3 szénatomos, ilyen a benzol-szulfonát- vagy p-toluolszulfonátsó, vagy más szerves savval képzett sók, így a fumarát-, szukcinát-, citrát-, tartarát-, oxalát- vagy maleátsók; aminosavak sói, így például a glutamát- vagy aszpartátsó. Előnyösek az óniomsók, amelyek akkor képződnek, amikor egy A helyettesítő egy terciér nitrogénatomhoz kapcsolódik, azaz az A helyettesítő egy olyan nitrogénatom negyedik helyettesítője, amely telített és az R³ heterogyűrűs csoport kapcsolódási helye. A gyógyászatilag elfogadható sók is a találmány tárgyát képezik.

A találmány szerinti vegyületek optikailag aktív formában is előfordulhatnak. Ha aszimmetriás szénatom van a molekulában- akkor R-konfigurációjú és S-konfigurációjú sztereoizomerek lehetségesek. Ha m értéke 1 vagy 2, geometriai izomerek képződésére is van lehetőség. A jelen találmány minden egyes izomert és izomerelegyet magába foglal.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben:

- (1) R¹ nitrocsoport, aminocsoport vagy védett aminocsoport;
- (2) R¹ aminocsoport vagy védett aminocsoport;
- (3) R¹ védett aminocsoport;
- (4) R² aminocsoport, védett aminocsoport vagy hidroxicssoport;
- (5) R² aminocsoport vagy védett aminocsoport;
- (6) R³ 1-2, a fentebb meghatározott A csoportba tartozó

helyettesítővel helyettesített aminocsoport vagy heterogyűrűs csoport, amely a gyűrűnitrogénatomon keresztül kapcsolódik;

- (7) R^3 1-2, az A' csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített aminocsoport vagy heterogyűrűs csoport, amely a gyűrűnitrogénatomon keresztül kapcsolódik;
- (8) R^3 1-2, az A'' csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített aminocsoport vagy heterogyűrűs csoport, amely a gyűrűnitrogénatomon keresztül kapcsolódik;
- (9) m értéke 0 vagy 1; és
- (10) n értéke 2-6 közötti egész szám;

ahol az A' csoportba tartozó helyettesítők az egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoportok, 5-10 szénatomos, adott esetben áthidalt gyűrűs szénhidrogéncsoportok, 6-10 szénatomos aromás gyűrűs szénhidrogéncsoportok, amelyek adott esetben cikloalkilcsoporttal kondenzáltak és adott esetben 1-2 B vagy C csoportba tartozó helyettesítővel helyettesítettek, heterogyűrűs csoportok, és 1-2 B vagy C csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített heterogyűrűs csoport, és az A'' csoportba tartozó helyettesítők: egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoportok, adamantilcsoport, fenilcsoport, és 1-2 halogénatommal és/vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoportok.

A jelen találmány szerinti jellemző, nem korlátozó (I) általános képletű vegyületeket a következő Táblázatban sorolunk fel, ahol az alábbi rövidítéseket alkalmazzuk:

Ac	acetil
Ada	adamantil
MCTB	3-(metoksi-karbonil)-tetrahidrobenzotienil
TFAc	trifluor-acetil
Et	etil
Mor	morfolinil
Pipe	piperidino
iBu	izobutil
Pr	propil
Bu	butil
Me	metil
Ph	fenil
Quin	kinolil
Ind	indanil

A vegyület száma	R ¹	R ²	R ³	m	n
1	4-AcO-	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
2	4-HO-	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
3	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	0	2
4	4-HO-	3-NH ₂ -	2-MCTB-NH-	0	3
5	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	0	4
6	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	0	5
7	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	0	6
8	4-HO-	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
9	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	1
10	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	2
11	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	3
12	4-HO-	3-NH ₂ -	2-MCTB-NH-	1	4
13	4-HO-	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	5
14	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	6
15	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	0
16	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	1
17	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	2
18	4-HO-	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	2	3
19	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	4
20	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	5
21	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	6
22	3-AcO-	4-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
23	3-HO-	4-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
24	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	0	2
25	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	0	3
26	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	0	4
27	3-HO-	4-NO ₂ -	1-Ada-NH-	0	5
28	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	0	6
29	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
30	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	1

31	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	2
32	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	3
33	3-HO-	4-NO ₂ -	2-MCTB-NH-	1	4
34	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	5
35	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	6
36	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	0
37	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	1
38	3-HO-	4-NO ₂ -	1-Ada-NH-	2	2
39	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	3
40	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	4
41	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	5
42	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	6
43	4-TFACO-	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
44	3-TFACO-	4-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
45	4-AcO-	3-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	0
46	4-HO-	3-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	0
47	4-HO-	3-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	0	2
48	4-HO-	3-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	0	3
49	4-HO-	3-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	0	4
50	4-HO-	3-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	0
51	4-HO-	3-NH ₂ -	2,4-diMePh-NH-	1	1
52	4-HO-	3-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	1	2
53	4-HO-	3-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	1	3
54	4-HO-	3-NO ₂ -	(Me) ₂ N-	1	5
55	4-HO-	3-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	2	0
56	4-HO-	3-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	2	1
57	4-HO-	3-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	2	2
58	4-HO-	3-NO ₂ -	(Me) ₂ N-	2	3
59	4-HO-	3-NH ₂ -	2,4-diMePh-NH-	2	4
60	4-HO-	3-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	2	6
61	3-AcO-	4-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	0
62	3-HO-	4-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	0
63	3-HO-	4-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	0	2
64	3-HO-	4-NH ₂ -	2,4-diMePh-NH-	0	3
65	3-HO-	4-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	0	4
66	3-HO-	4-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	1	0

- 30 -

67	3-HO-	4-NH ₂ -	2,4-diMePh-NH-	1	1
68	3-HO-	4-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	2
69	3-HO-	4-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	1	3
70	3-HO-	4-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	4
71	3-HO-	4-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	2	0
72	3-HO-	4-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	2	1
73	3-HO-	4-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	2	2
74	4-TFACO-	3-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	0
75	3-TFACO-	4-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	0
76	4-AcO-	3-NO ₂ -	1-Mor-	1	0
77	4-HO-	3-NO ₂ -	1-Mor-	1	0
78	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Mor-	0	2
79	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Mor-	0	3
80	4-HO-	3-NH ₂ -	Pipe-	0	4
81	4-HO-	3-NO ₂ -	1-Mor-	1	0
82	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Mor-	1	1
83	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Mor-	1	2
84	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Mor-	1	3
85	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Mor-	1	4
86	3-AcO-	4-NO ₂ -	1-Mor-	1	0
87	3-HO-	4-NO ₂ -	1-Mor-	1	0
88	3-HO-	4-NH ₂ -	Pipe-	0	2
89	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Mor-	0	3
90	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Mor-	0	4
91	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Mor-	1	0
92	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Mor-	1	1
93	3-HO-	4-NH ₂ -	Pipe-	1	2
94	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Mor-	1	3
95	3-HO-	4-NO ₂ -	1-Mor-	1	4
96	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Mor-	2	0
97	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Mor-	2	1
98	3-HO-	4-NO ₂ -	1-Mor-	2	2
99	3-HO-	4-NH ₂ -	Pipe-	2	3
100	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Mor-	2	4
101	4-TFACO-	3-NO ₂ -	1-Mor-	1	0
102	3-TFACO-	4-NO ₂ -	1-Mor-	1	0

- 31 -

103	4-AcO-	3-NO ₂ -	iBu-NH-	1	0
104	4-HO-	3-NO ₂ -	iBu-NH-	1	0
105	4-HO-	3-NH ₂ -	iBu-NH-	0	2
106	4-HO-	3-NH ₂ -	iBu-NH-	0	3
107	4-HO-	3-NH ₂ -	Pr-NH-	0	4
108	4-HO-	3-NH ₂ -	Me-NH-	0	5
109	4-HO-	3-NH ₂ -	Et-NH-	0	6
110	4-HO-	3-NO ₂ -	iBu-NH-	1	0
111	4-HO-	3-NH ₂ -	iBu-NH-	1	1
112	4-HO-	3-NH ₂ -	Me-NH-	1	2
113	4-HO-	3-NH ₂ -	Et-NH-	1	3
114	4-HO-	3-NH ₂ -	Bu-NH-	1	4
115	4-HO-	3-NO ₂ -	Bu-NH-	1	5
116	4-HO-	3-NH ₂ -	Bu-NH-	1	6
117	4-HO-	3-NH ₂ -	iBu-NH-	2	0
118	4-HO-	3-NH ₂ -	iBu-NH-	2	1
119	4-HO-	3-NH ₂ -	iBu-NH-	2	2
120	4-HO-	3-NO ₂ -	iBu-NH-	2	3
121	4-HO-	3-NH ₂ -	iBu-NH-	2	4
122	4-HO-	3-NH ₂ -	Bu-NH-	2	5
123	4-HO-	3-NH ₂ -	Pr-NH-	2	6
124	3-AcO-	4-NO ₂ -	iBu-NH-	1	0
125	3-HO-	4-NO ₂ -	iBu-NH-	1	0
126	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	0	2
127	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	0	3
128	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	0	4
129	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	1	0
130	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	1	1
131	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	1	2
132	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	1	3
133	3-HO-	4-NO ₂ -	iBu-NH-	1	4
134	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	2	0
135	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	2	1
136	3-HO-	4-NO ₂ -	iBu-NH-	2	2
137	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	2	3
138	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	2	4

139	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	2	5
140	4-TFACo-	3-NO ₂ -	iBu-NH-	1	0
141	3-TFACo-	4-NO ₂ -	iBu-NH-	1	0
142	4-AcO-	3-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	0
143	4-HO-	3-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	0
144	4-HO-	3-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	0	2
145	4-HO-	3-NH ₂ -	PhNH-	0	3
146	4-HO-	3-NH ₂ -	PhNH-	0	4
147	4-HO-	3-NH ₂ -	PhNH-	0	5
148	4-HO-	3-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	0	6
149	4-HO-	3-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	0
150	4-HO-	3-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	1
151	4-HO-	3-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	2
152	4-HO-	3-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	3
153	4-HO-	3-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	4
154	4-HO-	3-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	2	0
155	4-HO-	3-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	2	1
156	4-HO-	3-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	2	2
157	4-HO-	3-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	2	3
158	4-HO-	3-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	2	4
159	3-AcO-	4-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	0
160	3-HO-	4-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	0
161	3-HO-	4-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	0	2
162	3-HO-	4-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	0	3
163	3-HO-	4-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	0	4
164	3-HO-	4-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	0
165	3-HO-	4-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	1
166	3-HO-	4-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	2
167	3-HO-	4-NH ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	3
168	3-HO-	4-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	4
169	3-HO-	4-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	5
170	3-HO-	4-NH ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	6
171	3-HO-	4-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	2	0
172	3-HO-	4-NH ₂ -	2,4-diClPh-NH-	2	1
173	3-HO-	4-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	2	2
174	3-HO-	4-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	2	3

175	3-HO-	4-NH ₂ -	2,4-diClPh-NH-	2	4
176	3-HO-	4-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	2	5
177	3-HO-	4-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	2	6
178	4-TFACO-	3-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	0
179	3-TFACO-	4-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	0
180	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
181	3-TFAC-NH-	4-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
182	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
183	3-NH ₂ -	4-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
184	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
185	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	1
186	3-TFAC-NH-	4-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	1
187	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	1
188	3-NH ₂ -	4-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	1
189	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	1
190	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	0	2
191	3-TFAC-NH-	4-NO ₂ -	1-Ada-NH-	0	2
192	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	0	2
193	3-NH ₂ -	4-NO ₂ -	1-Ada-NH-	0	2
194	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	0	2
195	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	0
196	3-TFAC-NH-	4-NO ₂ -	1-Mor-	1	0
197	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	0
198	3-NH ₂ -	4-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	0
199	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	Bu-NH-	1	0
200	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	iBu-NH-	1	1
201	3-TFAC-NH-	4-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	1
202	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	1
203	3-NH ₂ -	4-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	1
204	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	1-Mor-	1	1
205	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	0	2
206	3-TFAC-NH-	4-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	0	2
207	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	Pipe-	0	2
208	3-NH ₂ -	4-NO ₂ -	iBu-NH-	0	2
209	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	0	2
210	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	0	3

211	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	0	3
212	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	0	3
213	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	0
214	3-TFAC-NH-	4-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	0
215	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	0
216	3-NH ₂ -	4-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	0
217	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	0
218	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	1
219	3-TFAC-NH-	4-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	1
220	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	1
221	3-NH ₂ -	4-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	1
222	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	1
223	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	0	2
224	3-TFAC-NH-	4-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	0	2
225	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	0	2
226	3-NH ₂ -	4-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	0	2
227	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	2,4-diClPh-NH-	0	2
228	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	0	3
229	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	0	3
230	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	2,4-diClPh-NH-	0	3
231	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	2,5-diMePh-NH-	0	2
232	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	2,5-diMePh-NH-	0	2
233	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	2,5-diMePh-NH-	0	2
234	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	0	2
235	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	0	2
236	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	0	2
237	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	4-PhCO-Ph-NH-	0	2
238	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	4-PhCO-Ph-NH-	0	2
239	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	4-PhCO-Ph-NH-	0	2
240	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	Pipe-	0	2
241	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	Pipe-	0	2
242	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	(Ph)(Me)N-	0	2
243	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	(Ph)(Me)N-	0	2
244	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	(Ph)(Me)N-	0	2
245	4-AcO-	3-NO ₂ -	1-Ind-NH-	1	0
246	4-HO-	3-NO ₂ -	1-Ind-NH-	1	0

247	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ind-NH-	0	2
248	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	3-Quin-NH-	0	2
249	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	3-Quin-NH-	0	2
250	4-NH ₂	3-NH ₂ -	3-Quin-NH-	0	2
251	4-NH ₂ -	3-NH ₂	3-Quin-NH-.HCl	0	2
252	4-NO ₂ -	3-TFAC-NH-	3-Quin-NH-	0	2
253	4-NO ₂ -	3-NH ₂ -	3-Quin-NH-	0	2
254	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	5-Quin-NH-	0	2
255	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	5-Quin-NH-	0	2
256	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	5-Quin-NH-	0	2
257	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	5-Quin-NH-.HCl	0	2
258	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	8-Quin-NH-	0	2
259	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	8-Quin-NH-	0	2
260	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	8-Quin-NH-	0	2
<u>261</u>	<u>4-NH₂-</u>	<u>3-NO₂-</u>	<u>8-Quin-NH-.HCl</u>	<u>0</u>	<u>2</u>

Az említett vegyületek közül előnyösek az

1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 15, 24, 25, 26, 29, 47, 48, 49,
64, 66, 78, 79, 80, 82, 88, 89, 90, 91, 105, 106,
107, 126, 127, 128, 129, 144, 145, 146, 147, 161, 162,
163, 167, 169, 170, 172, 174, 175, 184, 185, 189, 190,
192, 194, 199, 204, 209, 210, 212, 217, 222, 227, 228,
230, 236, 239, 247, 250, 25B és 260 számmal jelzettek és
sóik.

A 4, 5, 25, 29, 64, 79, 91, 145, 146, 184, 189,
194, 210, 212, 227, 230, 236, 239, 247, 250, 256, 260
számmal jelölt vegyületek és sóik még előnyösebbek.

Legelőnyösebbek a 4, 5, 4, 5, 25, 29, 79, 91, 184, 189,

194, 212, 227, 230, 236, 239, 247, 250, 256 és 260 számmal jelölt vegyületek és sóik, különösen a 250, 251, 256, 257, 260 és 261 számú vegyületek.

NGF promoter hatás

Furukawa és munkatársai arról számoltak be, hogy egér kötőszövetből származó fibroblaszt-képző L-M sejtek aránylag nagy mennyiségű NGF-t képesek előállítani és kiválasztani, és hogy a katecholaminok az NGF ilyen előállítását és kiválasztását gyorsítják (J. Biol. Chem., 261, 6039-6047, 1986). A Furukawa cikkében szereplő vizsgálati módszert követve, de a találmány szerinti vegyületeket és az NGF promoterként ismert epinefrint, izoproterenolt, L-DOPA-t, és kávésavat alkalmazva az NGF termelési és kiválasztási hatásokat vizsgáltuk. A találmány szerinti vegyületeket 10 gamma/ml, és az ismert vegyületeket 20 gamma/ml mennyiségben használtuk.

0,5% peptont tartalmazó 199 számú táptalajban tenyésztettünk L-M sejteket [a 199 számú táptalajra vonatkozóan ld. például a következő irodalmi helyeket: Morgan és munkatársai, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 73, 1 (1950) vagy Morgan és munkatársai, J. Natl. Cancer Inst., 16, 557 (1955)]. Egy 24 helyes tenyésztő lemez minden üregébe kb. 5×10^4 L-M sejtet tettünk, és CO₂ inkubátorban (37°C, 5% CO₂) összefolyásig tenyésztettük. A táptalaj eltávolítása után a tenyésztett sejteket egy alkalommal mosóoldattal mostuk, amely 0,5% borjú szérum albumint tartalmazó 199 számú táptalaj volt (Fraction V, Sigma). A vizsgálandó vegyületeket meghatározott koncentrációban 0,5% borjú szérum albumint tartalmazó 199

számú táptalajhoz adtuk és ezt használtuk 0,5 ml L-M sejt kezelésére. Miután az L-M sejteket 24 órán át CO₂ inkubátorban tenyésztettük, a közeget elkülönítettük és az NGF szintet mértük.

Az NGF mennyiségi meghatározásához enzim immunassayt használtunk [Korshing, Thoenen és munkatársai, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 3513-3516 (1983)]. 75 mikroliter anti-egér béta-NGF antitest oldatot (0,3 mikrog/ml, pH 9,6; Boehringer Mannheim) pipettáztunk egy 96 mérőhelyes polistírol lemez minden üregébe. Miután a lemezt szobahőmérsékleten egy órán át állni hagytuk, az antitestet a mosóoldattal való háromszori mosással eltávolítottuk. 50 mikroliter standard béta-NGF-oldatot (Wako Pure Chemical Industries Ltd.) vagy 50 mikroliter elkülönített táptalajt pipettáztunk az üregekbe. Ezután a lemezt 68 órán át hagytuk szobahőmérsékleten állni, majd a standard béta-NGF-oldatot vagy a vizsgálandó oldatot eltávolítottuk és minden mérőhelyet háromszor mostunk. 50 mikroliter, béta-galaktozidázzal jelzett béta-NGF monoklonális antitest-oldatot (100 mU/ml, pH 7,0; Boehringer Mannheim) pipettáztunk minden üregbe. Miután a lemez 4°C-on 15-18 órán át állt, az enzimmel jelzett antitestet eltávolítottuk, és az üregeket három alkalommal mostuk, majd mind-egyikbe 100 mikroliter klór-fenil-vörös-béta-D-galaktopiranozid-oldatot (1 mg/ml, pH 7,3; Boehringer Mannheim) pipettáztunk. A színt 2-3 órán át szobahőmérsékleten hagytuk kialakulni, majd az abszorbanciát 570 nm-en mértük.

Az NGF mennyiségét standard görbe alapján számítottuk.

Az eredményeket relativ értékként (%) fejezzük ki, amely az olyan sejtek által előállított és kiválasztott NGF mennyiséghez viszonyul, amelyeket nem kezeltünk a vizsgálandó vegyületekkel. A számértékeket (kontroll %) három kontroll (vizsgálandó vegyület hozzáadása nélküli) mérőhely átlagaként adtuk meg.

<u>Ismert vegyületek</u>	<u>Kontroll%</u>
epinefrin	140 + 24
izoproterenol	168 + 22
L-DOPA	117 + 7
kávésav	123 + 14
<u>A találmány szerinti vegyület</u>	<u>Kontroll%</u>
22. példa szerinti vegyület	380
34. példa szerinti vegyület	606
40. példa szerinti vegyület	276
43. példa szerinti vegyület	491
<u>53. példa szerinti vegyület</u>	<u>315</u>

Látható, hogy a jelen találmány szerinti fenilszármazékok között vannak olyanok, amelyek kiváló NGF termelést és kiválasztást elősegítő hatást mutatnak. Toxicitásuk is alacsony. A hatásos származékok így a demencia, agyi isémia és különböző idegi diszfunkció gyógyítására alkalmazhatók.

A jelen találmány ezért gyógyászati készítményeket is rendelkezésre bocsát, amelyek (I) általános képletű vegyületekből, kivéve az R¹ helyén nitrocsoportot tartalmazó közbelső termékeket, és gyógyászatilag elfogadható hordozókból állnak.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek orálisan, tabletták, kapszulák, granulák vagy szirupok formájában előállított gyógyászati készítményekként és parenterálisan, injekciók és kúpok alakjában adagolhatók. A gyógyászati készítmények a megfelelő segédanyagok, így vivőanyagok, kötőanyagok, szétesést elősegítő anyagok, csúsztatóanyagok, stabilizátorok vagy módosító anyagok felhasználásával állíthatók elő, a szokásos eljárásokkal. A dózisok a tünetektől és a beteg korától függően változhatnak, de általában 0,1 és 1000 mg/kg/nap, előnyösen 1 és 100 mg/kg/nap közötti mennyiség adható be egy felnőtt embernek napi egy alkalommal vagy több részre osztva.

A jelen találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek a találmány szerinti eljárással állíthatók elő, amely abban áll, hogy egy (II) általános képletű reakcióképes karbonsavszármazékot egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, és egy (I') általános képletű amidot kapunk az [A] reakcióvázlatnak megfelelően, ahol a képletben R1' nitrocsoport, 1 vagy 2, az 1.igénypontban meghatározott A csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített aminocsoport vagy védett aminocsoport; R2' 1 vagy 2, az 1. igénypontban meghatározott A csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített aminocsoport: védett aminocsoport, az 1. igénypontban meghatározott A csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített hidroxicsoport vagy védett hidroxicsoport; Y kilépőcsoport és R³, m és n jelentése a fenti], majd szükséges vagy kívánt esetben a terméket egy másik, találmány szerinti

vegyületté alakítjuk, például a következő módon:

(1) ha R1' nitrocsoport, redukтив módon olyan (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, amelyben R¹ aminocsoport,

(2) ha R1' védett aminocsoport, a védőcsoportot eltávolítjuk, és/vagy

(3) ha R2' védett aminocsoport vagy védett hidroxicsoport, a védőcsoportot eltávolítjuk.

Az eljárás egy (II) általános képletű reakcióképes karbonsavszármazék és egy (III) általános képletű vegyület reakcióját foglalja magába. A reakciót előnyösen közömbös oldószerben, bázis jelenlétében végezzük, így (I') és HY általános képletű vegyület képződik.

Az Y kilépőcsoport természete nem döntő jelentőségű, így Y az amidképzés nukleofil reakciójában általánosan alkalmazott megfelelő kilépőcsoport. Jellemzően az Y kilépőcsoport halogénatom, így klór-, bróm- vagy jódatom; 1-6 szénatomos alkánszulfonil-oxicsoport, így metánszulfonil-oxi- vagy etánszulfonil-oxicsoport; halogén-alkánszulfonil-oxicsoport, amelyben az alkánrész 1-3 szénatomos és a halogén helyettesítők száma 1-6, így trifluor-metánszulfonil-oxi- vagy pentafluor-etánszulfonil-oxicsoport; vagy aril-szulfonil-oxicsoport, amely adott esetben 1-3 alkilcsoporttal helyettesített, és az alkilcsoportok mindegyike 1-3 szénatomos, ilyen a benzolszulfonil-oxi- vagy p-toluolszulfonil-oxicsoport. Az Y csoport előnyösen halogénatom.

A közömbös oldószerrel kapcsolatban nincs különösebb

megkötés, feltéve, hogy a reakciót nem befolyásolja és a kiindulási anyagokat bizonyos mértékig oldja. Előnyös oldószerrek többek között az aromás szénhidrogének, így a benzol, toluol vagy xilol; halogénezett szénhidrogének, így a metilén-klorid vagy kloroform; éterek, így a dietil-éter, diizopropil-éter, tetrahidrofurán vagy dioxán.

A bázis vonatkozásában sincsenek megszorítások, feltéve, hogy az ilyen reakcióban hatásos. Az előnyös bázisokra példaként szerves bázisokat, így trietil-amint, tributil-amint, diizopropil-etil-amint, N-metil-morfolint, piridint, 4-(N,N-dimetil-amino)-piridint, N,N-dimetil-anilint, N,N-dietil-anilint, 1,5-diazabiciklo[4.3.0]nona-5-ént, 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktánt (DABCO-t) vagy 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-ént (DBU-t) említhetjük.

Az amidképzési reakció hatásosabb végbemenetelének elősegítésére kvaterner ammóniumsót, így benzil-trietil-ammónium-kloridot vagy tetrabutil-ammónium-kloridot vagy egy koronaétert, így dibenzil-18-korona-6-ot is adhatunk a reakcióelegyhez.

A reakciót előnyösen -10° és 50°C , még előnyösebben 0° és 30°C közötti hőmérsékleten végezhetjük, és általában 1-3 óra alatt végbemegy, noha az idő különböző tényezőktől, így a reakcióhőmérséklettől, a kiindulási anyagoktól, a reagenstől és a közömbös oldószertől függően változik.

Az amidképzési reakció lejátszódása után a jelen találmány szerinti (I') általános képletű vegyületet a szokásos módszerekkel különíthetjük el a reakcióelegyből. Például, a

reakcióelegyet megfelelően semlegesítjük, és az oldatlan anyag kiszűrése után vízzel nem elegyedő oldószert adunk hozzá. Az oldószeres extraktumot aztán elválasztjuk, vízzel mossuk, az oldószert desztillációval eltávolítjuk, így a célvegyülethez jutunk. Szükség esetén a célvegyületet szokásos módon, így átkristályosítással, átcsapással és/vagy kromatográfiás eljárással tovább tisztíthatjuk.

A kívánt esetben végrehajtható átalakítások közül egyet vagy többet is elvégezhetünk. A sorrend nem lényeges, és a különböző védőcsoportok eltávolítását egyidejűleg is megvalósíthatjuk. Az amidreakció termékét nem szükséges feltétlenül az átalakítás elvégzése előtt elkülöníteni.

Az első kívánt esetben végezhető műveletet, amikor a nitrocsoportot aminocsoporttá alakítjuk, a nitrocsoport aminocsoporttá alakítására használható ismert módszerekkel végezhetjük. Megfelelő redukciós módszerek például:

(a) fémmel, így nátrium-amalgámmal vagy átmeneti fémmel, így ónnal, cinkkel, vassal, titán-trikloriddal vagy ón-dikloriddal végzett reakciók. Alkalmas oldószerszisztemek a vizes metanol, vizes aceton, vizes tetrahidrofurán, általában sósavval, és adott esetben ammónium-kloriddal. Ilyen oldószerszisztemre példa az ammónium-klorid/víz - metanol vagy víz - sósav - aceton összetételű elegy;

(b) hidridekkel, így alkálifém-bór-hidriddel, például nátrium-bór-hidriddel vagy lítium-bór-hidriddel; alumínium-hidriddel, például lítium-alumínium-hidriddel vagy lítium-trietoxi-alumino-hidriddel; vagy másik hidrid reagenssel,

például nátrium-tellurium-hidriddel, éterben, így dietil-éterben vagy tetrahydrofuranban vagy ezek elegyében végzett reakció. Amennyiben nátrium-bór-hidridet vagy nátrium-tellurium-hidridet használunk redukálószerként, a fentiek mellett még alkohol, így metanol vagy etanol is szolgálhat oldószerként;

(c) a szobahőmérsékleten, olyan katalizátorok jelenlétében, mint a palládium-szén, platina vagy Raney nikkel, alkoholban, például metanolban vagy etanolban, éterben, így tetrahydrofuranban vagy dioxánban, zsírsavban, például ecetsavban vagy ezek vízzel alkotott elegyében végzett katalitikus redukció;

(d) Lewis savakkal, így alumínium-kloriddal, ón-tetra-kloriddal vagy titán-tetra-kloriddal és hidrogénezett szilil-vegyülettel, így hidrotrietil-szilánnal vagy hidro-trifenil-szilánnal végzett reakciók; vagy

(e) gyökös redukálószerrel, így hidrotributil-ónnal, hidrotifenil-ónnal vagy hidrodibutil-ónnal és gyökkeltő, így azobiszizobutironitril vagy trifenil-bór katalizátor jelenlétében végzett redukció.

Ezek közül a módszerek közül a (c) eljárásnak megfelelő hagyományos katalitikus redukció az előnyös.

A kivánt esetben végezhető (2) átalakítás, amikor az amino-védőcsoportot távolítjuk el, és amely a (3) kivánt esetben végezhető átalakításnak is részét képezi, a szokásos módszerekkel valósítható meg, amely az aktuális védőcsoport természetétől függően változik.

Ha az amino-védőcsoport szilicsoport, fluorid-anion szabaddá tételére alkalmas vegyülettel, így tetrabutylammónium-fluoriddal kezelve távolíthatjuk el. A kezelést általában oldószerben végezzük. Az oldószer megválasztásával kapcsolatban nincsenek különösebb megszorítások, feltéve, hogy nem befolyásolja a reakciót. A reakcióhőmérséklet és a reakcióidő tekintetében sincsenek megkötések, és a szilil-védőcsoportot általában szobahőmérsékleten 10-18 óra reakcióidő alkalmazásával távolítjuk el.

Amikor az amino-védőcsoport alifás acilcsoport, aromás acilcsoport, alkoxi-karbonilcsoport vagy Schiff-bázis képező, helyettesített metiléncsoport, az eltávolítás vizes oldószer jelenlétében savval vagy bázissal végzett kezeléssel oldható meg. Ha savat alkalmazunk, a savat tekintve nincsenek különösebb megkötések, előnyösen szervetlen savat, így hidrogén-kloridot, kénsavat, foszforsavat vagy hidrogén-bromidot választunk. Ha bázist használunk, a bázis megválasztását illetően sincsenek különösebb megszorítások, feltéve, hogy a bázis a vegyület egyéb részével nem lép reakcióba, előnyösen alkálifém-alkoxidot, így nátrium-metoxidot; alkálifém-karbonátot, így nátrium-karbonátot vagy kálium-karbonátot; alkálifém-hidroxidot, így nátrium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot; vagy ammóniát, így vizes ammóniaoldatot vagy tömény metanolos ammóniát alkalmazunk. Az oldószerrel kapcsolatban nincs korlátozó tényező, jellemzően a hidrolitikus reakciókhoz általános használt oldószereket, így a vizet; szerves oldószert, például alkoholt, így metanolt, eta-

nolt vagy propanolt vagy étert, így tetrahydrofuránt vagy dioxánt; vagy víz és egy szerves oldószer elegyét használjuk. A megfelelő reakcióhőmérséklet a kiindulási anyagoktól és attól függően változik, hogy savat vagy bázist alkalmazunk, és így megválasztása nincs különösebben korlátozva. A mellékreakciók minimalizálása érdekében a védőcsoport eltávolítását 0°C és 150°C közötti hőmérsékleten, 1 és 10 óra közötti ideig végezzük.

Amikor az amino-védőcsoport aralkilcsoport vagy aralkil-oxi-karbonilcsoport, számos védőcsoport-eltávolítási módszert alkalmazhatunk. Általában valamely redukálószerrel oldószerben reagáltatva, előnyösen katalitikus redukcióval, amelyhez katalizátort használunk és a reakciót szobahőmérsékleten végezzük, vagy oxidálószerrel, alkálifémmel vagy halogénnel való kezeléssel távolítjuk el a fenti védőcsoportokat.

A katalitikus redukcióval történő védőcsoport eltávolításhoz az oldószer megválasztása nincs különösebben korlátozva, feltéve, hogy nem vesz részt a reakcióban, és az oldószer előnyösen alkohol, például metanol, etanol vagy izopropanol; éter, így dietil-éter, tetrahydrofurán vagy dioxán; aromás szénhidrogén, például toluol, benzol vagy xilol; alifás szénhidrogén, így hexán vagy ciklohexán; észter, így etil-acetát vagy propil-acetát; zsírsav, így ecetsav; vagy a fenti oldószerek és víz keveréke. A katalizátorral kapcsolatban sincsenek különösebb megkötések, így a katalitikus redukcióhoz általában használt katalizátorok, például

palládium-szén, Raney nikkell, platina-oxid, platinakorom, ródium-aluminium-oxid, trifenil-foszfín-ródium-klorid vagy bárium-szulfátra felvitt palládium alkalmazható. A redukciónál a nyomás értéke nincs különösebben korlátozva, általában 1 és 10 atmoszféra között dolgozunk. A reakcióhőmérséklet és a reakcióidő a kiindulási anyagoktól és az alkalmazott katalizátortól függően változhat, de általában 0°C és 100°C közötti hőmérsékleten játszadjuk le, és 5 perc és 24 óra közötti reakcióidőt alkalmazunk.

A védőcsoport oxidatív úton történő eltávolításához az oldószer megválasztása szempontjából nincs különösebb megkötés, feltéve, hogy nem vesz részt a reakcióban. Az előnyös oldószerek a vizes szerves oldószerek, ahol a szerves oldószer lehet keton, például acetone; halogénezett szénhidrogén, így metilén-klorid, kloroform vagy szén-tetraklorid; nitril, így acetonitril; éter, így dietil-éter, tetrahydrofuran vagy dioxán; amid, így dimetil-formamid, dimetil-acetamid vagy hexametil-foszfotriamid; vagy szulfoxid, így dimetil-szulfoxid. Oxidálószerként az ilyen típusú reakcióhoz általában használt oxidálószer alkalmazunk, és így annak kiválasztása sem korlátozott, lehet például kálium-persulfát, nátrium-persulfát, cérium-ammónium-nitrát (CAN) vagy 2,3-diklóro-5,6-diciano-p-benzokinon (DDQ). A reakcióhőmérséklet és a reakcióidő a kiindulási anyagoktól és az alkalmazott oxidálószerektől függően változhat, de a reakciót általában 0°C és 150°C közötti hőmérsékleten játszadjuk le, és 10 perc és 24 óra közötti reakcióidőt alkalmazunk.

A védőcsoport alkálifémmel való eltávolításához a reakciót alkalmasan fémlítiummal vagy fémnátriummal alkoholban, így metanolban vagy etanolban, előnyösen -72° és -20°C közötti hőmérsékleten végezzük.

A halogenides kezeléssel végzett védőcsoport eltávolításhoz a megfelelő reagens például az aluminium-klorid/nátrium-jodid vagy egy alkil-szilil-halogenid, például trimetil-szilil-jodid valamilyen oldószerben. Az oldószerrel kapcsolatban nincsenek különösebb megkötések, feltéve, hogy nem vesz részt a reakcióban. Előnyös oldószer a nitril, például az acetonitril, halogénezett szénhidrogén, így a metilén-klorid vagy kloroform; vagy ezek elegye. A reakcióhőmérséklet és a reakcióidő a kiindulási anyagoktól függően változik, de általában 0°C és 50°C közötti hőmérsékleten dolgozunk, és 5 perc és 3 nap közötti reakcióidőt alkalmazunk.

Amikor az amino-védőcsoport alkenil-oxi-karbonilcsoport, általában bázissal való kezeléssel távolíthatjuk el az alifás acilcsoport, aromás acilcsoport, alkoxi-karbonilcsoport vagy Schiff-bázist képző helyettesített metilén-csoport eltávolítására már említetthez hasonló körülmények között.

Ha az amino-védőcsoport allil-oxi-karbonilcsoport, eltávolítása könnyen, minimális mellékreakciókkal megoldható palládiummal és trifenil-karbonillal vagy nikkeltetrakarbonillal.

A védőcsoportok megválasztásától és a védőcsoport eltávolításának körülményeitől függően az aminocsoport védőcsoportjának eltávolítását megoldhatjuk úgy, hogy ugyanakkor a

hidroxicsoport védőcsoportja is eltávozzon, amely reakció a kivánt esetben végezhető (3) átalakításban szerepel.

A kivánt esetben végezhető (3) átalakításban a hidroxicsoport védőcsoportjának eltávolítását a szokásos módszerekkel végezzük, amelyek az aktuális védőcsoport természetétől függően változnak.

Ha a hidroxivédőcsoport szilicsoport, aralkilcsoport, aralkil-oxi-karbonilcsoport, alifás acilcsoport, aromás acilcsoport vagy alkoxi-karbonilcsoport vagy alkenil-oxi-karbonilcsoport, az eltávolításuk ugyanolyan módszerekkel történhet, mint amelyeket arra az esetre ismertettünk, amikor ezek a csoportok amino-védőcsoportként szerepeltek.

Amikor a hidroxivédőcsoport alkoxi-metil-, tetrahidropiránil-, tetrahidrotiopiránil-, tetrahidrofuranil- vagy helyettesített etilcsoport, eltávolításuk általában savas kezeléssel, valamely oldószerben megoldható. A savval kapcsolatban nincsenek megkötések, előnyös a Bronsted sav, szerves sav, így hidrogén-klorid vagy kénsav, szerves sav, így ecetsav vagy p-toluolszulfonsav vagy erősen savas kationcserélőgyanta, például a Dowex 50W. Az oldószer megválasztásával kapcsolatban nincsenek különösebb megkötések, feltéve, hogy nem vesz részt a reakcióban. Előnyös oldószer az alkohol, így a metanol vagy etanol; az éter, így a tetrahidrofuran vagy dioxán; vagy ezek vízzel alkotott elegye. A reakcióhőmérséklet és a reakcióidő a kiindulási anyagoktól és a választott savtól függően változhat, de általában 0°C és 50°C közötti hőmérsékleten dolgozunk és 10 perc és 18 óra

közötti reakcióidőt alkalmazunk.

A védőcsoportok és az eltávolításukhoz alkalmazott reakciókörülmények megválasztásától függően elérhetjük, hogy a védett hidroxicsoport szabaddá tétele ugyanakkor a védett aminocsoport szabaddá tételét is eredményezze, ezen reakciók a kívánt esetben végezhető (2) és a kívánt esetben végezhető (3) átalakítások között szerepelnek.

Miután egy vagy több kívánt esetben végezhető átalakítást elvégeztünk, a jelen találmány szerinti (I) általános képletű kívánt vegyületet a szokásos módon különítjük el a reakcióelegyből. Például vízzel nem elegyedő oldószert adunk hozzá, így egy oldószeres extraktumot kapunk, amelyet vízzel moshatunk és aztán az oldószert desztillációval eltávolítjuk, így a célvegyületet kapjuk. Szükséges esetben a célvegyületet ismert módszerekkel, így átkristályosítással átcsapással és/vagy kromatográfiás úton tovább tisztíthatjuk.

A találmány szerinti eljáráshoz kiindulási anyagként szükséges (II) általános képletű reakcióképes karbonsavszármazékot a megfelelő savból, például halogénezéssel állíthatjuk elő. Ilyen halogénezést általában a szokásos halogénezőszerekkel valósítunk meg. Az előnyös halogénezőszerek a tionil-halogenidek, így a tionil-klorid, tionil-bromid vagy tionil-jodid; a szulfuril-halogenidek, így a szulfuril-klorid, szulfuril-bromid vagy szulfuril-jodid; a foszfor-trihalogenidek, így a foszfor-triklorid, foszfor-tribromid vagy foszfor-trijodid; a foszfor-pentahalogenidek, így a foszfor-pentaklorid, foszfor-pentabromid vagy foszfor-pentajodid;

foszfor-oxi-halogenidek, így a foszfor-oxi-klorid, foszfor-oxi-bromid vagy foszfor-oxi-jodid. A foszfor-oxi-halogenid különösen előnyös halogénezőszer.

A kiindulási sav maga ismert vegyület vagy ismert módszerekkel könnyen előállítható. Egy olyan karbonsavat, mint a 3-nitro-4-amino-fehéjsav, amely egy nitro- és egy aminocsoport helyettesítőt tartalmaz, például az *Annalen Chimica* 48, 958-991 (1958) vagy *Chem. Ber.* 16, 2042 irodalmi helyeken leírt módon szintetizálható. Egy olyan karbonsav, mint a 3-nitro-4-hidroxi-fahéjsav, amelyben egy nitro- és egy hidroxicsoport szubsztituens található, például a *J. Chem. Soc.* 3072 (1952) vagy *J. Am. Chem. Soc.* 79, 4114 (1957) irodalmi helyen leírt módszerrel állítható elő. Két aminocsoport helyettesítőt vagy egy amino- és egy hidroxicsoport helyettesítőt tartalmazó karbonsav a megfelelő nitroszarmazékok redukciójával kapható.

A megnövelt szénatomszámú karbonsavakhoz analóg eljárásokkal vagy a szénlánc hosszabításon alapuló módszerekkel juthatunk. Például egy ismert amino-fahéjsavat vagy hidroxifahéjsavat az amino- vagy hidroxicsoportján védünk, elvégezzük a lánc hosszabító reakciót, nitráljuk a terméket, majd a védőcsoportot eltávolítjuk, és kívánt esetben a nitrocsoport helyettesítőt redukáljuk.

Különböző eljárások ismertek a karbonsav szénatomszámának növelésére. Általában a kiindulási karbonsavat a megfelelő alkohollá redukáljuk, majd a hidroxicsoportot aktiváljuk, azaz kilépőcsoporttá, például klór-, bróm- vagy jód-

atommá; alkánszulfonil-oxi-csoporttá, például metánszulfonil-oxi- vagy etánszulfonil-oxicsoporttá, halogén-alkánszulfonil-oxi-, például trifluor-metánszulfonil-oxi- vagy pentafluor-etánszulfonil-oxicsoporttá vagy aril-szulfonil-oxicsoporttá, például benzolszulfonil-oxi- vagy p-toluolszulfonil-oxicsoporttá alakítjuk, és aztán az ily módon aktivált vegyület szénláncát egy vagy két szénatommal a következő eljárások valamelyikének alkalmazásával, általában -78°C és 50°C közötti hőmérsékleten, meghosszabítjuk.

Az aktivált vegyület szénláncát egy szénatommal

(1) 1,3-dicián alkalmazásával;

(2) fém-cianid alkalmazásával;

(3) Grignard reagens előállítás után szén-dioxiddal

reagáltatva

hosszabíthatjuk meg.

A szénlánc két szénatommal való meghosszabításához

(1) malonsavszármazékokat használhatunk;

(2) egy acetecetsavszármazékokat savasan hidrolizálunk.

Az 1,3-diciános módszert úgy végezhetjük el, hogy az 1,3-diciánt egy szerves vagy szervetlen bázissal, így nátrium-hidriddel, kálium-metoxiddal, kálium-hidroxiddal vagy lítium-diizopropil-nitriddel reagáltatjuk valamely éterben, így dietil-éterben, diizopropil-éterben, tetrahydrofuranban vagy dioxánban, közömbös gázatmoszférában, így például nitrogénben, így a fémsójt kapjuk, amelyet aztán az aktivált vegyülettel viszünk reakcióba, majd a terméket erős savval, például hidrogén-kloriddal hidrolizáljuk.

A fém-cianidos eljárásnál a fém-cianidot reagáltatjuk az aktivált vegyülettel, ekkor a megfelelő cianovegyület képződik, amelyet aztán a szokásos módon hidrolizálunk.

A Grignard reagens előállítása utáni szén-dioxidos reakciót úgy valósítjuk meg, hogy az aktivált vegyületből a szokásos módszerrel Grignard reagenst készítünk, majd azt az ismert eljárásoknak megfelelően szén-dioxiddal reagáltatjuk.

A malonsavszármazékot alkalmazó módszer szerint úgy járunk el, hogy egy malonsavszármazékot fémbázissal valamely éterben, így dietil-éterben, diizopropil-éterben, tetrahidrofuránban vagy dioxánban fémsóvá alakítunk, majd a szokásos módon az aktivált vegyülettel reagáltatunk, és a terméket dekarboxilezzük és/vagy hidrolizáljuk. A fémbázist a malonsavszármazék pKa értékének megfelelően választjuk, de általában szervetlen bázist, például alkálifém-karbonátot, így nátrium-karbonátot vagy kálium-karbonátot; alkálifém-hidridet, így litium-hidridet, nátrium-hidridet vagy kálium-hidridet; alkálifém-hidroxidot, így nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot vagy bárium-hidroxidot; szerves fémbázist, így alkálifém-alkoxidot, például nátrium-metoxidot vagy nátrium-etoxidot; butil-litiumot vagy litium-diizopropil-amidot alkalmazunk.

Az acetecetsavszármazékot alkalmazó acidolitikus módszerrel úgy valósítjuk meg, hogy egy acetecetsavszármazékot a malonsavas módszernél említett valamelyik fémbázissal egy éterben, így dietil-éterben, diizopropil-éterben, tetrahidrofuránban vagy dioxánban reagáltatunk, így a metilén-részen

fémsó képződik, amelyet az aktivált vegyülettel a szokásos körülmények között reagáltatunk, majd savval hidrolizálunk.

A Wittig reakciót is használhatjuk, amely egy általános módszert képvisel a karbonsav szénláncának bármilyen kívánt számú szénatommal való meghosszabítására. Ezen módszer alkalmazásakor olyan karbonsavat kapunk, amely a kívánt helyen kettős kötést tartalmaz, vagy a kettős kötést redukcióval eltávolíthatjuk. A Wittig reakciót célszerűen Wittig reagens és egy aldehid reakciója révén valósítjuk meg, majd kívánt esetben a kapott termékben levő kettős kötést a szokásos eljárásoknak megfelelően redukáljuk.

Az ilyen reakciók megfelelő kombinálásával a kívánt lánchosszúságú és kívánt telítetlenségi fokú karbonsav állítható elő.

A karbonsav nitrálása a nitrocsoport bevezetésére a szokásos módszerekkel kényelmesen megvalósítható. Például olyan nitrátvegyületeket alkalmazhatunk, amelyek nitrocsoport bevezetésére képesek, ilyen a füstölgő salétromsav szobahőmérséklet és 50°C közötti hőmérsékleten, savas oldószerben, például ecetsav és ecetsavanhidrid elegyében.

A következő példák a találmány szerinti vegyületek előállítását szemléltetik ismert vagy az ismerttel analóg módon szintetizálható kiindulási anyagokból. A referencia példák néhány kiindulási vegyület előállítását mutatják be. A leírás egy formálási példát is tartalmaz.

1. Példa

N-(1-Adamantil)-4-acetoxi-3-nitro-fahéjsavamid

1 g, a 2. referenciapélda szerint előállított 4-acetoxi-3-nitro-fahéjsavat 30 ml metilén-kloridban oldunk. Az oldathoz egy csepp dimetil-formamidot adunk, és az elegyet 0°C-ra hűtjük. 3 g oxalil-kloridot adunk az elegyhez, amelyet aztán szobahőmérsékletre melegítünk és 2 órán át keverünk. A 2 óra eltelte után az oldatot csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot 20 ml metilén-kloridban oldjuk, az oldathoz 0,6 g 1-adamantil-amint és 0,4 g trietil-amint adunk, és az elegyet 3 órán át keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, majd vízzel, híg vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk a megadott sorrendben. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson végzett desztillációval eltávolítjuk. A maradékot kovasavgél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és n-hexán 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Így módon 1,2 g cím szerinti vegyületet kapunk, amely 179-180°C-on olvad.

2. Példa

N-(1-Adamantil)-4-hidroxi-3-nitro-fahéjsavamid

1 g, az 1. példában leírt módon előállított N-(1-adamantil)-4-acetoxi-3-nitro-fahéjsavamidot 30 ml metanolban oldunk; az oldathoz 30 ml 4 N vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, és a kapott elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A 3 óra eltelte után a metanolt csökkentett nyomáson

végzett desztillációval eltávolítjuk. A maradékhoz 3 N vizes hidrogén-klorid-oldatot adunk, amikor is a cím szerinti vegyületet 162-163°C-on olvadó kristályok formájában kapjuk.

3. Példa

N-(1-Adamantil)-3-(3-amino-4-hidroxi-fenil)-propionamid

A 2. példában leírt módon előállított N-(1-adamantil)-4-hidroxi-3-nitro-fahéjsavamid kristályokat szűréssel összegyűjtjük és 30 ml metanolban oldjuk. Az oldathoz 300 mg 10%-os szénhordozós palládiumkatalizátort adunk, és környezeti nyomáson, hidrogén átbuborékolatásával 60 percen át katalitikusan redukáljuk. A 60 perc eltelte után a katalizátort kiszűrjük, és a metanolt csökkentett nyomáson végzett desztillációval eltávolítjuk. A kapott maradékot kovasavgéll oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetátot használunk. Ily módon 0,78 g cím szerinti vegyületet különítünk el kristályos anyag formájában, amely 79-80 °C-on olvad.

4. Példa

N,N-Dietil-4-acetoxi-3-nitro-fahéjsavamid

Az 1. példában leírt eljárást követjük, azonban 400 mg dietil-amint használunk, így 950 mg cím szerinti vegyületet kapunk olajos anyagként.

Rf-érték: 0,85 (futtatószer:etil-acetát).

5. Példa

N,N-Dietil-4-hidroxi-3-nitro-fahéjsavamid

A 2. példában leírt eljárást követjük, azonban 900 mg, a 4. példában előállított N,N-dietil-4-acetoxi-3-nitro-fa-

héjsavamidot használunk, így 750 mg olajos anyagot kapunk.

Rf-érték: 0,5 (futtatószer: etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegye).

6. Példa

N,N-Dietil-3-(4-hidroxi-3-amino-fenil)-propionamid

A 3. példában leírt eljárást követjük, azonban 700 mg, az 5. példában előállított N,N-dietil-4-hidroxi-3-nitro-fahéjsavamidot használunk, így 550 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 92-93°C-on olvad.

7. Példa

N,N-Difenil-4-acetoxi-3-nitro-fahéjsavamid

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azonban 600 mg difenil-amint használunk, és 1000 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 170-171,5 °C-on olvad.

8. Példa

N,N-Difenil-4-hidroxi-3-nitro-fahéjsavamid

A 2. példában leírt eljárást követjük, azonban 950 mg, a 7. példa szerint előállított N,N-difenil-4-acetoxi-3-nitro-fahéjsavamidot használunk, így 700 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 197-198°C-on olvad.

9. Példa

N,N-Difenil-3-(4-hidroxi-3-amino-fenil)-propionamid

A 3.példában leírt eljárást követjük, azonban a 8. példa szerint előállított 650 mg N,N-difenil-4-hidroxi-3-nitro-fahéjsavamidot használunk, így 450 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 170,5 - 171,5°C-on olvad.

10. Példa

N-[2-(3-Metoxi-karbonil-tetrahydrobenzotienil)]-4-acetoxi-3-nitro-fahéjsavamid

Az 1. példában leírt módon járunk el, azonban 800 mg 2-amino-3-(metoxi-karbonil)-tetrahydrobenzotiofent használunk, így 1000 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 184-185 °C-on olvad.

11. Példa

N-[2-(3-Metoxi-karbonil-tetrahydrobenzotienil)]-4-hidroxi-3-nitro-fahéjsavamid

A 2. példában leírt módon járunk el, azonban 950 mg, a 10. példában előállított N-[2-(3-metoxi-karbonil-tetrahydrobenzotienil)]-4-acetoxi-3-nitro-fahéjsavamidot használunk, így 600 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 223-224°C-on olvad.

12. Példa

N-[4-(Benzil-oxi)-3-nitro-cinnamoil]-piperidin

Az 1. példában leírt eljárást követjük, azonban 1 g 4-(benzil-oxi)-3-nitro-fahéjsavat és 400 mg piperidint reagáltatunk, így 0,8 g cím szerinti vegyületet kapunk, amely 155-156°C-on olvad.

13. Példa

N-[3-(4-Hidroxi-3-amino-fenil)-propionil]-piperidin

0,5 g, a 12. példában előállított N-[4-(benzoil-oxi)-3-nitro-cinnamoil]-piperidint 30 ml metanolban oldunk. Az oldathoz 300 mg 10%-os szénhordozós palládiumkatalizátort adunk, és aztán az oldatot hidrogén átbuborékolatása köz-

ben, környezeti nyomáson 60 percen át katalitikusan redukáljuk. A katalizátort kiszűrjük és a metanolt csökkentett nyomáson desztillációval eltávolítjuk. A kapott maradékot kovásgélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetátot alkalmazunk. Ily módon 0,35 g cím szerinti vegyületet kapunk kristályos anyag formájában, amely 149-150 °C-on olvad.

14. Példa

N-Izobutil-4-(benzil-oxi)-3-nitro-fahéjsavamid

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azonban 400 mg izobutil-amint használunk, így 850 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 166-167°C-on olvad.

15. Példa

N-Izobutil-3-(4-hidroxi-3-amino-fenil)-propionamid

A 13. példában leírt eljárást követjük, azonban 800 mg, a 14. példában előállított N-izobutil-4-(benzil-oxi)-3-nitro-fahéjsavamidot alkalmazunk, így 600 mg cím szerinti vegyületet kapunk olajos anyagként.

Rf-érték: 0,19 (futtatószer: etil-acetát).

16. Példa

N-(2,4-Diklór-fenil-)-4-(benzil-oxi)-3-nitro-fahéjsavamid

A 12. példában leírtak szerint járunk el, azonban 600 mg 2,4-diklór-anilint használunk, így 900 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 152-153°C-on olvad.

17. Példa

N-(2,4-Diklór-fenil)-3-(4-hidroxi-3-amino-fenil)-propionamid

A 13. példában leírt eljárást követjük, azonban 850 mg, a 16. példában előállított N-(2,4-diklór-fenil)-4-(benzil-oxi)-3-nitro-fahéjsavamidot használunk, így 650 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 130-131°C-on olvad.

18. Példa

N-(2,5-Dimetil-fenil)-4-(benzil-oxi)-3-nitro-fahéjsavamid

A 12. példában leírt eljárást követjük, azonban 600 mg 2,5-dimetil-anilint reagáltatunk, így 850 mg cím szerinti vegyületet kapunk olajos anyagként.

Rf-értéke: 0,90 (futtatószer: etil-acetát).

19. Példa

N-(2,5-Dimetil-fenil)-3-(4-hidroxi-3-amino-fenil)-propionamid

A 13. példában leírtak szerint járunk el, azonban 800 mg, a 18. példában előállított N-(2,5-dimetil-fenil)-4-(benzil-oxi)-3-nitro-fahéjsavamidot reagáltatunk, így 600 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 162-163°C-on olvad.

20. Példa

N-(1-Adamantil)-3-[3-nitro-4(trifluor-acetamido)-fenil]-propionamid

1 g, az 5. referenciapéldának megfelelő módon előállított 3-[3-nitro-4-(trifluor-acetamido)-fenil]-propionsavat 30 ml metilén-kloridban oldunk. A keletkezett oldathoz 1

csepp dimetil-formamidot adunk, majd 0°C-ra hűtjük, és 3 g oxalil-kloridot adunk hozzá. Miután a hőmérséklet a környezetével azonosra emelkedett, az elegyet 2 órán át keverjük. Az oldószert aztán csökkentett nyomáson végzett desztillációval teljesen eltávolítjuk, és a maradékot 20 ml metilén-kloridban oldjuk. 0,6 g 2-adamantil-amin és 0,4 g trietil-amin hozzáadása után a reakcióelegyet 3 órán át keverjük. A 3 óra leteltét követően az oldatot etil-acetáttal hígítjuk, amelyet aztán vízzel, híg vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk az adott sorrendben. A szerves réteget elválasztjuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. az oldószert csökkentett nyomáson végzett desztillációval eltávolítjuk. A kapott maradékot kovasavgéll oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetátot használunk. Ily módon 1,0 g cím szerinti vegyületet különítünk el olajos anyag alakjában.

Rf-értéke: 0,71 (futtatószer: etil-acetát).

21. Példa

N-(1-Adamantil)-3-(3-nitro-4-amino-fenil)-propionamid

0,5 g, a 20. példában előállított N-(1-adamantil)-3-[3-nitro-4-(trifluor-acetamido)-fenil]-propionamidot 10 ml metanolban oldunk. Az oldathoz 10 ml 2 N vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, és 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük az elegyet. A 3 óra letelte után a metanolt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot etil-acetáttal extrahálva kapjuk a cím szerinti vegyületet olajos anyagként.

Rf-értéke: 0,38 (futtatószer:etil-acetát és hexán 1:1

térfogatarányú elegye).

22. Példa

N-(1-Adamantil)-3-(3,4-diamino-fenil)-propionamid

500 mg, a 21. példában leírt módon előállított N-(1-adamantil)-3-(3-nitro-4-amino-fenil)-propionamidot 20 ml metanolban oldunk. 200 mg 10%-os szénhordozós palládiumkatalizátort adunk az oldathoz és aztán hidrogén átbuborékolttása közben környezeti nyomáson 120 percen át katalitikusan redukáljuk. A katalizátort szűrővel eltávolítjuk, és a metanolt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot kovasavgél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószerként etil-acetát és metanol 19:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Így 0,21 g cím szerinti vegyületet kapunk kristályos anyagként, amely 151-152°C-on olvad.

23. Példa

N-(2,4-Diklór-fenil)-3-[3-nitro-4-(trifluor-acetamido)-fenil]-propionamid

A 20. példában leírt eljárást követjük, azonban 800 mg 2,4-diklór-anilint reagáltatunk, így 800 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 193-184°C-on olvad.

24. Példa

N-(2,4-Diklór-fenil)-3-(3-nitro-4-amino-fenil)-propionamid

A 21. példa szerint járunk el, azonban 700 mg, a 23. példában előállított N-(2,4-diklór-fenil)-3-[3-nitro-4-(trifluor-acetamido)-fenil]-propionamidot reagáltatunk, így 350 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 164-165°C-on olvad.

25. PéldaN-(2,4-Diklór-fenil)-3-(3,4-diamino-fenil)-propionamid

A 22. példában leírt eljárást követjük, azonban 300 mg, a 24. példában ismertetett módon előállított N-(2,4-diklór-fenil)-3-(3-nitro-4-amino-fenil)-propionamidot reagáltatunk, így 150 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 149-150°C-on olvad.

26. PéldaN-{3-[3-Nitro-4-(trifluor-acetamido)-fenil]-propionil}-
-morfolin

A 21. példában leírtak szerint járunk el, azonban 400 mg morfolint reagáltatunk, így 900 mg cím szerinti vegyületet kapunk olajos anyagként.

Rf-érték: 0,50 (futtatószer: etil-acetát).

27. PéldaN-[3-(3-Nitro-4-amino-fenil)-propionil]-morfolin

A 21. példában leírt eljárást követjük, azonban 800 mg, a 26. példában előállított N-{3-[3-nitro-4-(trifluor-acetamido)-fenil]-propionil}-morfolint reagáltatunk, így 600 mg cím szerinti vegyületet kapunk olajos anyag formájában.

Rf-érték: 0,50 (futtatószer: etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegye).

28. PéldaN-[3-(3,4-Diamino-fenil)-propionil]-morfolin

A 22. példában leírt eljárást követjük, azonban 500 mg, a 27. példában előállított N-[3-(3-nitro-4-amino-fenil)-propionil]-morfolint reagáltatunk, így 300 mg cím szerinti ve-

gyületet kapunk olajos anyag alakjában.

Rf-értéke: 0,37 (futtatószer: etil-acetát és metanol 4:1 térfogatarányú elegye).

29. Példa

N,N-Dietil-3-[3-nitro-4-(trifluor-acetamido)-fenil]-propionamid

A 20. példában leírtak szerinti járunk el, azonban 400 mg dietil-amint reagáltatunk, így 1000 mg cím szerinti vegyületet kapunk olajos anyagként.

Rf-értéke: 0,70 (futtatószer: etil-acetát).

30. Példa

N,N-Dietil-3-(3-nitro-4-amino-fenil)-propionamid

A 21. példában leírt eljárást követjük, azonban 900 mg, a 29. példában előállított N,N-dietil-3-[3-nitro-4-(trifluor-acetamido)-fenil]-propionamidot reagáltatunk, így 600 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 98-99°C-on olvad.

31. Példa

N,N-Dietil-3-(3,4-diamino-fenil)-propionamid

A 22. példában leírtaknak megfelelően járunk el, azonban 550 mg, a 30. példában előállított N,N-dietil-3-(3-nitro-4-amino-fenil)-propionamidot reagáltatunk, így 300 mg cím szerinti vegyületet kapunk kristályos anyag alakjában.

Rf-értéke: 0,53 (futtatószer: etil-acetát és metanol 4:1 térfogatarányú elegye).

32. Példa

N-(3-Kinolil)-3-[3-nitro-4-(trifluor-acetamido)-fenil]-propionamid

A 20. példában leírt eljárást követjük, azonban 700 mg 3-amino-kinolint reagáltatunk, így 900 mg cím szerinti vegyületet kapunk olajos anyagként.

Rf-érték: 0,50 (futtatószer: etil-acetát).

33. Példa

N-(3-Kinolil)-3-(3-nitro-4-amino-fenil)-propionamid

A 21. példában leírt eljárást követjük, azonban 850 mg, a 32. példában előállított N-(3-kinolil)-3-[3-nitro-4-(trifluor-acetamido)-fenil]-propionamidot reagáltatunk, így 600 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 219,5 - 220,5°C-on olvad.

34. Példa

N-(3-Kinolil)-3-(3,4-diamino-fenil)-propionamid

A 22. példában leírt eljárást követjük, azonban 500 mg, a 33. példában előállított N-(3-kinolil)-3-(3-nitro-4-amino-fenil)-propionamidot reagáltatunk, így 300 mg cím szerinti vegyületet kapunk kristályos anyag formájában.

Rf-érték: 0,42 (futtatószer: etil-acetát és metanol 4:1 térfogatarányú elegye).

35. Példa

N-(2,5-Dimetil-fenil)-3-[3-nitro-4-(trifluor-acetamido)-fenil]-propionamid

A 20. példában leírt eljárást követjük, azonban 600 mg 2,5-dimetil-anilint reagáltatunk, így 900 mg cím szerinti vegyületet kapunk olajos anyagként.

Rf-érték: 0,45 (futtatószer: etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegye).

36. Példa

N-(2,5-Dimetil-fenil)-(4-amino-3-nitro-fenil)-propionamid

A 21. példában leírt eljárást követjük, azonban 800 mg, a 35. példában előállított N-(2,5-dimetil-fenil)-3-[3-nitro-4-(trifluor-acetamido)-fenil]-propionamidot reagáltatunk, így 600 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 187-188°C-on olvad.

37. Példa

N-(2,5-Dimetil-fenil)-(3,4-diamino-fenil)-propionamid

A 22. példában leírtaknak megfelelően járunk el, azonban 500 mg, a 36. példában előállított N-(2,5-dimetil-fenil)-(4-amino-3-nitro-fenil)-propionamidot reagáltatunk, így 300 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 120-121°C-on olvad.

38. Példa

N,N-Difenil-3-[3-nitro-4-(trifluor-acetamido)-fenil]-propionamid

A 20. példában leírtaknak megfelelően járunk el, azonban 600 mg difenil-amint reagáltatunk, és 950 mg cím szerinti vegyületet kapunk olajos anyag alakjában.

Rf-érték: 0,56 (futtatószer: etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegye).

39. Példa

N,N-Difenil-3-(4-amino-3-nitro-fenil)-propionamid

A 21. példában leírt eljárást követjük, azonban 900 mg, a 38. példában előállított N,N-difenil-3-[3-nitro-4-(tri-

fluor-acetamido)-fenil]-propionamidot reagáltatunk, így 750 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 189-190 °C-on olvad.

40. Példa

N,N-Difenil-3-(3,4-diamino-fenil)-propionamid

A 22. példában leírtaknak megfelelően járunk el, azonban 600 mg, a 39. példában előállított N,N-difenil-3-(4-amino-3-nitro-fenil)-propionamidot reagáltatunk, így 300 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 122-123°C-on olvad.

41. Példa

N-(4-Benzoil-fenil)-3-[3-nitro-4-(trifluor-acetamido)-fenil]-propionamid

A 20. példában leírt eljárást követjük, azonban 800 mg 4-benzoil-anilint reagáltatunk, így 1,1 g cím szerinti vegyületet kapunk olajos anyagként.

Rf-érték: 0,63 (futtatószer: etil-acetát és hexán 3:2 térfogatarányú elegye).

42. Példa

N-(4-Benzoil-fenil)-3-(4-amino-3-nitro-fenil)-propionamid

A 21. példában leírtaknak megfelelően járunk el, azonban 1,0 g, a 41. példában előállított N-(4-benzoil-fenil)-3-[3-nitro-4-(trifluor-acetamido)-fenil]-propionamidot reagáltatunk, így 800 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 72-73 °C-on olvad.

43. Példa

N-(4-Benzoil-fenil)-3-(3,4-diamino-fenil)-propionamid

A 22. példában leírt eljárást követjük, azonban 700 mg, a 42. példában előállított N-(4-benzoil-fenil)-3-(4-amino-3-nitro-fenil)-propionamidot reagáltatunk, így 500 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 156-157°C-on olvad.

44. Példa

N-{3-[3-Nitro-4-(trifluor-acetamido)-fenil]-propionil}-piperidin

A 20. példában leírtaknak megfelelően járunk el, azonban 400 mg piperidint reagáltatunk, így 800 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 102-103°C-on olvad.

45. Példa

N-[3-(4-Amino-3-nitro-fenil)-propionil]-piperidin

A 21. példában leírt eljárást követjük, azonban 700 mg, a 44. példában előállított N-{3-[3-nitro-4-(trifluor-acetamido)-fenil]-propionil}-piperidint reagáltatunk, így 500 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amely 140-141°C-on olvad.

46. Példa

N-[3-(3,4-Diamino-fenil)-propionil]-piperidin

A 22. példában leírt eljárást követjük, azonban 400 mg, a 45. példában előállított N-[3-(4-amino-3-nitro-fenil)-propionil]-piperidint reagáltatunk, így 200 mg cím szerinti vegyületet kapunk olajos anyagként.

Rf-érték: 0,37 (futtatószer: etil-acetát és metanol 9:1 térfogatarányu elegye).

47. Példa

N-Metil-N-fenil-3-[3-nitro-4-(trifluor-acetamido)-fenil]-propionamid

A 20. példában leírtaknak megfelelően járunk el, azonban 500 mg N-metil-anilint reagáltatunk, így 1,1 g cím szerinti vegyületet kapunk olajos anyagként.

Rf-érték: 0,40 (futtatószer: etil-acetát és n-hexán 1:1 térfogatarányú elegye).

48. Példa

N-Metil-N-fenil-3-(4-amino-3-nitro-fenil)-propionamid

A 21. példában leírt eljárást követjük, azonban 900 mg, a 47. példában előállított N-metil-N-fenil-3-[3-nitro-4-(trifluor-acetamido)-fenil]-propionamidot reagáltatunk, így 700 mg cím szerinti vegyületet kapunk olajos anyag formájában.

Rf-érték: 0,33 (futtatószer: etil-acetát és hexán 9:1 térfogatarányú elegye).

49. Példa

N-Metil-N-fenil-3-(3,4-diamino-fenil)-propionamid

A 22. példában leírtaknak megfelelően járunk el, azonban 600 mg, a 48. példában előállított N-metil-N-fenil-3-(4-amino-3-nitro-fenil)-propionamidot reagáltatunk, így 400 mg cím szerinti vegyületet kapunk olajos anyag alakjában.

Rf-érték: 0,47 (futtatószer: etil-acetát és metanol 1:1 térfogatarányú elegye).

50. Példa

N-(3-Kinolil)-3-(3,4-diamino-fenil)-propionamid-hidroklorid

1 g, a 34. példában leírt módon előállított N-(3-kino-
lil)-3-(3,4-diamino-fenil)-propionamid 20 ml metanollal ké-
szült oldatához jeges hűtés közben 5 ml 4 N dioxános hidro-
gén-klorid-oldatot adunk, majd az oldószert ledesztilláljuk.
A maradékot metanol és dietil-éter elegyéből kristályo-
sítjuk, így 0,7 g kivánt vegyületet kapunk, amely 246-247°C-
on olvad.

51. Példa

N-(1-Indanil)-4-acetoxi-3-nitro-fahéjsavamid

Az 1. példában leírt módon járunk el, azonban 600 mg 1-
-indanil-amint reagáltatunk, így 1,0 g cím szerinti vegyüle-
tet kapunk, amely 177-178°C-on olvad.

52. Példa

N-(1-Indanil)-4-hidroxi-3-nitro-fahéjsavamid

A 2. példában leírtaknak megfelelően járunk el, azonban
900 mg, az 51. példában előállított N-(1-indanil)-4-acetoxi-
-3-nitro-fahéjsavamidot reagáltatunk, így 700 mg cím szerin-
ti vegyületet kapunk, amely 203-205°C-on olvad.

53. Példa

N-(1-Indanil)-3-(4-hidroxi-3-amino-fenil)-propionamid

A 3. példában leírt eljárást követjük, azonban 600 mg,
az 52. példában előállított N-(1-indanil)-4-hidroxi-3-nitro-
-fahéjsavamidot reagáltatunk, így 400 mg cím szerinti ve-
gyületet kapunk, amely 130-131°C-on olvad.

54. Példa

N-(4-Acetoxi-3-nitro-cinnamoil)-morfolin

Az 1. példában leírt eljárást követjük, azonban 400 mg

morfolint reagáltatunk, így 900 mg cím szerinti vegyületet kapunk olajos anyagként.

Rf-érték: 0,24 (futtatószer: etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegye).

55. Példa

N-(4-Hidroxi-3-nitro-cinnamoil)-morfolin

A 2. példában leírtaknak megfelelően járunk el, azonban 800 mg, az 54. példában előállított N-(4-acetoxi-3-nitro-cinnamoil)-morfolint reagáltatunk, így 600 mg cím szerinti vegyületet kapunk olajos anyagként.

Rf-érték: 0,24 (futtatószer: etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegye).

56. Példa

N-[3-(4-Hidroxi-3-amino-fenil)-propionil]-morfolin

A 3. példában leírt eljárást követjük, azonban 500 mg, az 55. példában előállított N-(4-hidroxi-3-nitro-cinnamoil)-morfolint reagáltatunk, így 400 mg cím szerinti vegyületet kapunk olajos anyag formájában.

Rf-érték: 0,27 (futtatószer: etil-acetát).

1. Referenciapélda

4-Hidroxi-3-nitro-fahéjsav

16,7 g 4-hidroxi-3-nitro-benzaldehidet és 33,5 g metil-trifenil-foszforanilidén-acetátot 100 ml metilén-kloridban oldunk, és a kapott oldatot szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. A 2 óra letelte után az oldószert csökkentett nyomáson végzett desztillációval eltávolítjuk. Az így kapott maradékhoz 300 ml metanolt és 18 g nátrium-hidroxidot adunk,

és az oldatot visszafolyatás közben 2 órán át forraljuk. Ezután a metanolt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot 1 liter vízzel elegyítjük, és az oldatlan anyagot kiszűrjük. A szűrletet 3 N vizes hidrogén-klorid-oldattal megsavanyítjuk, és a kivált kristályokat szűrővel összegyűjtjük, majd 500 ml tetrahidrofuránban oldjuk. Az oldathoz aktív szenet adunk, 5 percig visszafolyatás közben forraljuk, és még melegen szűrjük. Az oldatot csökkentett nyomáson kb. 100 ml térfogatra bepároljuk, és szobahőmérsékleten hagyjuk állni. Így 15,0 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga szilárd anyag formájában.

2. Referenciapélda

4-Acetoxi-3-nitro-fahéjsav

10 g, az 1. referenciapéldában előállított 4-hidrox-3-nitro-fahéjsavat 30 ml ecetsavanhidridben oldunk. Egy csepp kénsav hozzáadása után az oldatot szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezután 50 ml vizet adunk hozzá és további 2 órán át folytatjuk a keverést. A keverés befejezése után az elegyet etil-acetáttal hígítjuk és vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk a megadott sorrendben, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk és a maradékhoz toluolt adunk; a visszamaradó ecetsavat azeotrop desztillációval távolítjuk el, így 10,2 g cím szerinti vegyületet kapunk kristályok alakjában.

3. Referenciapélda

Etil-4-(acetil-amino)-fenil-propionát

10 g etil-4-nitro-cinnamátot 100 ml ecetsavban oldunk, és 1 g 10%-os szénhordozós palládiumkatalizátort adunk hozzá, majd az oldatot hidrogén átbuborékoltatása közben, környezeti nyomáson, 60 percen át katalitikusan redukáljuk. A katalizátort aztán szűrővel eltávolítjuk, és az ecetsavat csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott maradékot 50 ml ecetsavanhidriddel elegyítjük és a képződött oldatot egy éjszakán át szobahőmérsékleten hagyjuk állni. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Kovasavgélén végzett oszlopkromatográfiás tisztítás után 7,8 g cím szerinti vegyületet kapunk kristályos formában.

4. Referenciapéllda

3-(4-Amino-3-nitro-fenil)-propionsav

5 g, a 3. referenciapéldában előállított etil-4-(acetil)-amino-fenil-propionátot 30 ml ecetsavban és 30 ml ecetsavanhidridben oldunk. 10 ml, 1,5 fajsúlyú füstölgő salétromsavat csepegtetünk hozzá 40°C-on, ami kb. 1 órát vesz igénybe. A reakcióelegyet ezután 300 ml jeges vízbe csepegtetjük. A kivált kristályokat szűrővel összegyűjtjük, majd 30 ml tömény sósav és 30 ml ecetsav hozzáadása után 4 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az oldószert aztán csökkentett nyomáson desztillációval eltávolítjuk. Kovasavgél oszlopon való kromatográfiás tisztítás eredményeként, amelyhez eluálószerként etil-acetátot használunk, 2,2 g cím szerinti vegyületet kapunk olaj alakjában.

A termék Rf-értéke 0,62 kovasavgél vékonyrétegen, etil-acetát futtatószert alkalmazva.

5. Referenciapéllda3-[3-Nitro-4-(trifluor-acetamido)-fenil]-propionsav

2 g, a 4. referenciapéldában előállított 3-(4-amino-3-nitro-fenil)-propionsavat 10 ml trifluor-ecetsavanhidridben oldunk. Az oldatot aztán 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd etil-acetáttal elegyítjük, vízzel és telített vi-
zes nátrium-klorid-oldattal mossuk és vízmentes nátrium-
szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson le-
desztilláljuk, a maradékot toluollal elegyítjük, és a
visszamaradó trifluor-ecetsavat azeotrop desztillációval el-
távolítjuk. Így 1,5 g cím szerinti vegyületet kapunk kristá-
lyos anyag formájában.

Készítmény előállítási példaKapszula előállítása

A következő komponenseket porított állapotban alaposan
összekeverjük és egy 60 mesh száltávolságú szitán (Tyler
standard) átengedjük:

N-(1-Adamantil)-3-(3-amino-4-hidroxi- -fenil)-propionamid (a 3. példa szerint előállítva)	25,0 mg
Tejcukor	153,6 mg
Kukoricakeményítő	100,0 mg
<u>Magnézium-sztearát</u>	<u>1,4 mg</u>
összesen	280,0 mg

A kapott 280 mg port 3-as számú zselatin kapszulába
töltjük.

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek - a képletben

R¹ aminocsoport, 1 vagy 2 A csoportba tartozó helyettesítőkkel helyettesített aminocsoport, védett aminocsoport vagy nitrocsoport,

R² aminocsoport, 1 vagy 2 A csoportba tartozó helyettesítőkkel helyettesített aminocsoport, védett aminocsoport, hidroxicssoport, A csoportba tartozó helyettesítőkkel helyettesített hidroxicssoport vagy védett hidroxicssoport;

R³ aminocsoport, 1 vagy 2 A csoportba tartozó helyettesítőkkel helyettesített aminocsoport, védett aminocsoport, gyűrűnitrogénatomon keresztül kapcsolódó heterogyűrűs csoport vagy gyűrűnitrogénatomon keresztül kapcsolódó és 1 vagy 2 A vagy B csoportba tartozó helyettesítőkkel helyettesített heterogyűrűs csoport;

m 0 és 2 közötti egész szám;

n 0 és 6 közötti egész szám;

az A csoportba tartozó helyettesítők:

alkilcsoport, 1-3 halogénatomot tartalmazó halogénalkilcsoport, cikloalkilcsoport, 1-3 B vagy C csoportba tartozó helyettesítőkkel helyettesített cikloalkilcsoport, arilcsoport, 1-3 B vagy C csoportba tartozó helyettesítőkkel helyettesített arilcsoport, aralkilcsoport, legalább egy, 1-3 B vagy C csoportba tartozó helyettesítőkkel helyettesített arilcsoportot tartalmazó

aralkilcsoport, heterogyűrűs csoport, 1-3 B vagy C csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített heterogyűrűs csoport;

a B csoportba tartozó helyettesítők:

halogénatom, alkoxicsoport, alkoxi-karbonil-csoport, nitrocsoport, cianocsoport, aril-karbonil-csoport és aralkil-karbonilcsoport; és

a C csoportba tartozó helyettesítők:

alkilcsoport, 1-3 halogénatomot tartalmazó halogén-alkil-csoport és cikloalkilcsoport;

a heterogyűrűs csoportok 5-7-tagú heterogyűrűs csoportok, amelyek 1-4 heteroatomként nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaznak, adott esetben 1 vagy 2 arilgyűrűvel kondenzáltak;

az alkilcsoportok egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilcsoportok;

a halogénalkilcsoportok 1-3 halogénatommal helyettesített alkilcsoportok;

a cikloalkilcsoportok 3-10-tagú, adott esetben áthidalt telített gyűrűs szénhidrogéncsoportok;

az arilcsoportok 6-14 - tagú aromás gyűrűs szénhidrogéncsoportok, amelyek adott esetben cikloalkilcsoporttal kondenzáltak;

az aralkilcsoportok 1-3 arilcsoporttal helyettesített alkilcsoportok;

a halogénatomok fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomok;

az alkoxicsoportok egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szén-

atomos alkoxicsoportok;

azzal a megkötéssel, hogy ha m értéke 0, akkor n értéke 2 és 6 közötti egész szám -

vagy sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű karbonsav reakcióképes származékát, a képletben R^1 nitrocsoport, 1 vagy 2, a fentebb meghatározott A csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített aminocsoport, vagy védett aminocsoport; R^2 1 vagy 2, a fentebb meghatározott A csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített aminocsoport, védett aminocsoport, a fentebb meghatározott A csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített hidroxicsoport vagy védett hidroxicsoport; Y kilépőcsoport; és m és n jelentése a fenti, egy (III) általános képletű vegyülettel, amelyben R^3 jelentése a fenti, amidképzési reakcióban reagáltatunk, így egy (I') általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^1 , R^2 , R^3 , m és n jelentése a fenti, és szükséges vagy kívánt esetben a terméken a következő lépések közül egyet vagy többet elvégzünk:

(1) ha R^1 jelentése nitrocsoport, redukcióval olyan (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, amelyben R^1 jelentése aminocsoport,

(2) ha R^1 jelentése védett aminocsoport, a védőcsoportot eltávolítjuk,

(3) ha R^2 védett aminocsoport vagy védett hidroxicsoport, a védőcsoportot eltávolítjuk, és/vagy (4) sóit képzünk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyekben R^1

aminocsoport, védett aminocsoport vagy nitrocsoport, azzal jellemezve, hogy megfelelő reagenseket és reakciókörülményeket alkalmazunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyekben R^1 aminocsoport vagy védett aminocsoport, azzal jellemezve, hogy megfelelő reagenseket és reakciókörülményeket alkalmazunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyekben R^1 aminocsoport, azzal jellemezve, hogy megfelelő reagenseket és reakciókörülményeket alkalmazunk.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyekben R^2 aminocsoport, védett aminocsoport vagy hidroxics csoport, azzal jellemezve, hogy megfelelő reagenseket és reakciókörülményeket alkalmazunk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyekben R^2 aminocsoport vagy védett aminocsoport, azzal jellemezve, hogy megfelelő reagenseket és reakciókörülményeket alkalmazunk.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyekben R^3 1 vagy 2 A csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített aminocsoport vagy heterogyűrűs csoport, amely a gyűrűnitrogénatomján keresztül kapcsolódik, azzal jellemezve, hogy megfelelő reagenseket és reakciókörülménye-

ket alkalmazunk.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyekben R^3 1 vagy 2, az A' csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített aminocsoport vagy a gyűrűnitrogénatomján keresztül kapcsolódó heterogyűrűs csoport, ahol az A' csoportba tartozó helyettesítők az egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoportok, 5-10 szénatomos, adott esetben áthidalt telített gyűrűs szénhidrogéncsoportok, 6-10-tagú aromás gyűrűs szénhidrogéncsoportok, amelyek adott esetben cikloalkilcsoporttal kondenzáltak és adott esetben 1 vagy 2, a B vagy C csoportba tartozó helyettesítővel helyettesítettek, heterogyűrűs csoportok és 1 vagy 2, a B vagy C csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített heterogyűrűs csoportok, azzal jellemezve, hogy megfelelő reagenseket és reakciókörülményeket alkalmazunk.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyekben R^3 1 vagy 2, az A'' csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített aminocsoport vagy 5-7-tagú heterogyűrűs csoport, amely 1-4 heteroatomként nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, ahol az A'' csoportba tartozó helyettesítők az egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoportok, adamantilcsoport, fenilcsoport és 1 vagy 2 halogénatommal és/vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoportok, azzal jellemezve, hogy megfelelő reagenseket és

reakciókörülményeket alkalmazunk.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben m értéke 0 vagy 1, azzal jellemezve, hogy megfelelő reagenseket és reakciókörülményeket alkalmazunk.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyekben n értéke 2-6 közötti egész szám, azzal jellemezve, hogy megfelelő reagenseket és reakciókörülményeket alkalmazunk.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás (I) általános képletű vegyületként

4-(3-amino-4-hidroxi-fenil)-2-[3-(metoxi-karbonil-tetrahidrobenzotienil)]-butiramid,

N-(1-adamantil)-5-(3-amino-4-hidroxi-fenil)-valeramid,

N-(1-adamantil)-4-(4-amino-3-hidroxi-fenil)-butiramid,

N-(1-adamantil)-4-amino-3-hidroxi-fahéjsavamid,

N-[4-(3-amino-4-hidroxi-fenil)-butiril]-morfolin,

N-(4-amino-3-hidroxi-cinnamoil)-morfolin,

N-(1-adamantil)-3,4-diamino-fahéjsavamid,

N-(1-adamantil)-4-(3,4-diamino-fenil)-3-buténamid,

N-(1-adamantil)-3-(3,4-diamino-fenil)-propionamid,

N-(1-adamantil)-4-(3,4-diamino-fenil)-butiramid,

N-(2,4-diklór-fenil)-3-(3,4-diamino-fenil)-propionamid,

N-(2,4-diklór-fenil)-4-(3,4-diamino-fenil)-butiramid,

N,N-difenil-3-(3,4-diamino-fenil)-propionamid,

N-(4-benzoil-fenil)-3-(3,4-diamino-fenil)-propionamid,

N-(1-indanil)-3-(3-amino-4-hidroxi-fenil)-propionamid,
 N-(3-kinolil)-3-(3,4-diamino-fenil)-propionamid,
 N-(5-kinolil)-3-(3,4-diamino-fenil)-propionamid,
 N-(8-kinolil)-3-(3,4-diamino-fenil)-propionamid

és sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelő reagenseket és reakciókörülményeket alkalmazunk.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás (I) általános képletű vegyületként vagy sójaként

N-(3-kinolil)-3-(3,4-diamino-fenil)-propionamid,
 N-(5-kinolil)-3-(3,4-diamino-fenil)-propionamid,
 N-(8-kinolil)-3-(3,4-diamino-fenil)-propionamid,
 N-(3-kinolil)-3-(3,4-diamino-fenil)-propionamid-hidro-

klorid,

N-(5-kinolil)-3-(3,4-diamino-fenil)-propionamid-hidro-
 klorid

és N-(8-kinolil)-3-(3,4-diamino-fenil)-propionamid-
 hidroklorid

előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelő reagenseket és reakciókörülményeket alkalmazunk.

14. Gyógyászati készítmény, amely 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet, kivéve az R¹ helyén nitro-csoportot tartalmazó közbenső termékeket, vagy gyógyászati-lag elfogadható sóját gyógyászati-lag elfogadható hordozóval együtt tartalmazza.

15. (I) általános képletű vegyületek, amely képletben R¹ aminocsoport, 1 vagy 2 A csoportba tartozó helyettesítőtől helyettesített aminocsoport, védett aminocsoport

- vagy nitrocsoport,
- R² aminocsoport, 1 vagy 2 A csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített aminocsoport, védett aminocsoport, hidroxicsoport, A csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített hidroxicsoport vagy védett hidroxicsoport;
- R³ aminocsoport, 1 vagy 2 A csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített aminocsoport, védett aminocsoport, gyűrűnitrogénatomon keresztül kapcsolódó heterogyűrűs csoport vagy gyűrűnitrogénatomon keresztül kapcsolódó és 1 vagy 2 A vagy B csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített heterogyűrűs csoport;
- m 0 és 2 közötti egész szám;
- n 0 és 6 közötti egész szám;
- az A csoportba tartozó helyettesítők:
- alkilcsoport, 1-3 halogénatomot tartalmazó halogén-alkilcsoport, cikloalkilcsoport, 1-3 B vagy C csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített cikloalkilcsoport, arilcsoport, 1-3 B vagy C csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített arilcsoport, aralkilcsoport, legalább egy, 1-3 B vagy C csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített arilcsoportot tartalmazó aralkilcsoport, heterogyűrűs csoport, 1-3 B vagy C csoportba tartozó helyettesítővel helyettesített heterogyűrűs csoport;
- a B csoportba tartozó helyettesítők:
- halogénatom, alkoxicsoport, alkoxi-karbonil-csoport,

nitrocsoport, cianocsoport, aril-karbonil-csoport és aralkil-karbonilcsoport; és

a C csoportba tartozó helyettesítők:

alkilcsoport, 1-3 halogénatomot tartalmazó halogén-alkil-csoport és cikloalkilcsoport;

a heterogyűrűs csoportok 5-7-tagú heterogyűrűs csoportok, amelyek 1-4 heteroatomként nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmaznak, adott esetben 1 vagy 2 arilgyűrűvel kondenzáltak;

az alkilcsoportok egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilcsoportok;

a halogénalkilcsoportok 1-3 halogénatommal helyettesített alkilcsoportok;

a cikloalkilcsoportok 3-10-tagú, adott esetben áthidalt telített gyűrűs szénhidrogéncsoportok;

az arilcsoportok 6-14 - tagú aromás gyűrűs szénhidrogéncsoportok, amelyek adott esetben cikloalkilcsoporttal kondenzáltak;

az aralkilcsoportok 1-3 arilcsoporttal helyettesített alkilcsoportok;

a halogénatomok fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomok;

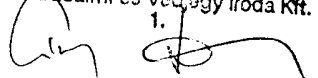
az alkoxicsoportok egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkoxicsoportok;

azzal a megkötéssel, hogy ha m értéke 0, akkor n értéke 2 és 6 közötti egész szám -

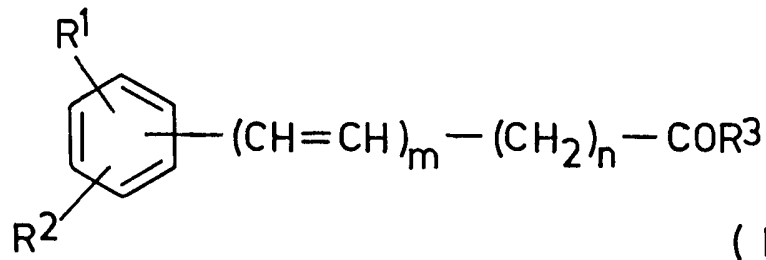
és sóik.

A meghatalmazott:

Aktaszámunk: 74573-395a-JG
Ügyintézőnk: Molnár Imre

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
1.


64012



A) reakcióvázlat

