



H U 0 0 0 2 2 0 6 1 6 B 1

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

220 616 B1

- (21) A bejelentés ügyszáma: P 95 00676
(22) A bejelentés napja: 1993. 09. 08.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
07/941,607 1992. 09. 08. US
08/103,641 1993. 08. 11. US
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 93/08241
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 94/06795

(51) Int. Cl.⁷C 07 D 471/06
A 61 K 31/437
A 61 P 35/00

- (40) A közzététel napja: 1995. 09. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2002. 03. 28.

(72) Feltalálók:

Krapcho, A. Paul, Shelburne, Vermont (US)
Menta, Ernesto,
Cernusco Sul Naviglio/Milánó (IT)
Oliva, Ambrogio, Uboldo/Varese (IT)
Spinelli, Silvano, Milánó (IT)

(73) Szabadalmazók:

NOVUSPHARMA S. p. A., Milánó (IT)
The University of Vermont, Burlington,
Vermont (US)

(74) Képviselő:

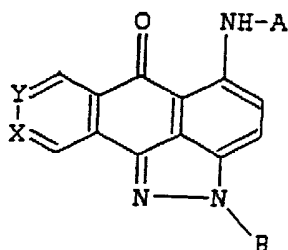
Karácsonyi Béla, ADVOPATENT Szabadalmi
és Védjegy Iroda, Budapest

(54)

Tumorelles hatással rendelkező
5-(alkil-amino)-izokinoindazol-6-(2H)-on-származékok,
és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

KIVONAT

A találmány tumorelles aktivitással rendelkező (I) általános képletű 5-(alkil-amino)-izokinoindazol-6-(2H)-on-származékokra – mint szabad bázisok és ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható savakkal képezett sói – vonatkozik:



(I)

amelynek képletében

X és Y egyikének jelentése metincsoport és a másik jelentése nitrogénatom,

A és B jelentése azonosan vagy egymástól eltérően a következő csoportok valamelyike:

1–7 szénatomos alkilcsoport vagy $-NR_2R_3$ általános képletű csoporttal egyszerűen helyettesített (2–7) szénatomos alkilcsoport, adott esetben egy hidroxicsoporthal helyettesített 2–7 szénatomos alkilcsoport, amelyet egy $-NH$ -csoport szakít meg,

R_2 és R_3 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom,

1–7 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxicsoporthal egyszerűen helyettesített (2–7 szénatomos) alkilcsoport.

A találmány tárgyához tartoznak a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyszerészeti készítmények is.

HU 220 616 B1

A találmány tumorelles hatással rendelkező 2-alkil-5-(alkil-amino)-helyettesített izokinoindazol-származékokra vonatkozik. Közelebbről a találmány szerinti vegyületek 2-alkil-5-(alkil-amino)-helyettesített izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on- és 2-alkil-5-(alkil-amino)-helyettesített izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on-származékok, tumorelles aktivitással.

A korábbiakban már beszámoltak bizonyos, a klinikai kísérletek során tumorelles aktivitást mutató 1,4-bisz[(amino-alkil)-amino]-antracén-9,10-dion-származékokról. Különösen nagy érdeklődés mutatkozott az ametantrone, azaz az 1,4-bisz[2-(2-hidroxi-etil-amino)-etil]-amino}-antracén-9,10-dion, valamint a mitoxantrone, azaz az 5,8-dihidroxi-1,4-bisz[2-(2-hidroxi-etil-amino)-etil]-amino}-antracén-9,10-dion iránt. [Zee-Cheng *et al.*, *J. Med. Chem.*, 21, 291–4 (1978); Chemg *et al.*, „Progress in Medicinal Chemistry”, Ellis, G. P. and West, G. B., eds.; Elsevier: Amsterdam, 1983, Vol. 20, pp. 83, valamint az ott idézett hivatkozások]. A mitoxantrone széles spektrumú onkolitikus ágens, amely hasonló aktivitással rendelkezik, mint az antraciklin antibiotikum doxorubicin. A klinikai kísérletek azt igazolták, hogy a mitoxantrone különösen ígéretes aktivitást mutat az előrehaladott állapotú mellrák, az akut leukémia és lymphoma kezelésében [Legha, *Drugs of Today*, 20, 629 (1984)]. Jóllehet az állatkísérletek azt mutatták, hogy a mitoxantrone a doxorubicinhez képest csökkentett kardiotoxicitást mutat, bizonyos klinikai kardiotoxicitást a mitoxantrone alkalmazásánál is megfigyeltek, elsősorban azoknak a betegeknek az esetében, akiket korábban doxorubicinnel kezeltek [R. Stuart Harris *et al.*, *Lancet*, 219, (1984), valamint az ott idézett hivatkozások]. Az ametantrone esetében arról számoltak be, hogy ez a vegyület állatokban körülbelül tízszer kevésbé potens és kevésbé kardiotoxikus, mint a mitoxantrone. Tekintettel arra, hogy késleltetett toxicitást csak a mitoxantrone esetében figyeltek meg azoknak a kísérleteknek a során, amelyekben tumormentes patkányoknak azonos tumorelles hatású dózisokban például ip. úton beadták a két hatóanyagot, feltételezhető, hogy a késleltetett elhullásokban a mitoxantrone-ban lévő 5,8-dihidroxisubsztitúció jelenléte játszik szerepet [Corbett *et al.*, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 6, 161, (1981)].

Ezen túlmenően, a mitoxantrone és az ametantrone egyaránt figyelemre méltó myelodepresszív toxicitással rendelkezik, s mindkét vegyület keresztrezisztenciát mutat az olyan sejtszövet típusokkal szemben, amelyek a glikoprotein P túlzott expressziója útján rezisztenciát fejlesztenek ki a doxorubicinnel szemben. Az ilyen rezisztencia – amelyet másképpen multi-drug rezisztenciának is hívnak – számos tumorelles antibiotikumot érint, köztük olyanokat, mint amilyen az amacrine és a podophyllotoxin-származékok. Ez a rezisztencia képezi a szolid tumoroknak az ilyen antibiotikumokkal végzett kezelése során fellépő hibák egyik fő okát.

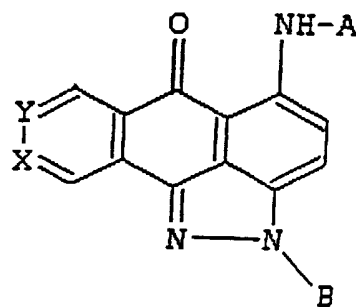
A fentiekben említett hátrányok leküzdésére tett próbálkozások egyike esetében néhány kromofor módosított antracéndiont állítottak elő. Például a 103,381 számú európai szabadalmi bejelentés tumorelles aktivitással rendelkező 2-(amino-alkil)-5-(amino-alkil-amino)-

no)-helyettesített antra-[1,9-*cd*]pirazol-6(2*H*)-on-származékokat (antrapirazolokat) ismertet. Számos preklínikai modell alapján is beszámoltak az előbbi vegyületek tumorelles aktivitásáról [Hollis Showalter *et al.*, *J. Med. Chem.*, 30, 121–131, (1987)]. Ugyanakkor azonban az antrapirazolok sem kerülnek el a toxikus mellékhatások. Az antrapirazol CI-941 esetében elvégzett I. és II. fázisú klinikai kísérletek során súlyos (3-as és 4-es W. H. O. fokozatú) leukopeniát és (4-es W. H. O. fokozatú) neutropeniát tapasztaltak [I. E. Smith *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 9, 2141–2147, (1991)]. Ezen túlmenően a patkányokban a CI-941 kezeléssel feltűnő nephrotoxicitás társult [D. Campling and M. E. C. Robbins, *Nephrotoxicity*, Peter H. Dekker Bach editor, pp. 345–352 (1991), New York; lásd: *Chemical Abstract* 116: 294 n (1992)]. Az utóbbi szerzők felvetették azt is, hogy az antrapirazollal végzett terápia által okozott vesekárosodás klinikai problémákat okozhat.

A fentiek alapján érthető, hogy még jelenleg is nagy szükség van az újabb aktív analógok kutatására.

Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy egy nitrogénatomnak a fentiekben említett antra[1,9-*cd*]pirazol-6(2*H*)-on-származékok 9-es helyzetébe vagy 8-as helyzetébe történő bevezetése olyan – az előbbi sorrendnek megfelelően 2-(amino-alkil)-5-(amino-alkil-amino)-helyettesített izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on- és 2-(amino-alkil)-5-(amino-alkil-amino)-helyettesített izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on-származékokat eredményez, amelyek igen jelentős tumorelles hatással rendelkeznek.

A találmány szerinti vegyületek – mint szabad bázisok és ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható savakkal képezett sói – a (I) általános képlettel jellemezhetők, amelyben



(I)

X és Y egyikének jelentése metincsoport és a másik jelentése nitrogénatom,

A és B jelentése azonosan vagy egymástól eltérően a következő csoportok valamelyike:

1–7 szénatomos alkilcsoport vagy $-NR_2R_3$ általános képletű csoporttal egyszeresen helyettesített (2–7 szénatomos) alkilcsoport;

adott esetben egy hidroxicsoporthal helyettesített olyan (2–7 szénatomos) alkilcsoport, amelyet egy $-NH$ -csoport szakít meg,

R_2 és R_3 jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom, (1–7 szénatomos) alkilcsoport, vagy

hidroxycsoporttal egyszeresen helyettesített (2-7 szénatomos) alkilcsoport.

A jelen találmány magában foglalja az (I) általános képletű vegyületek tautomer formáit, egyedi enantiomereit, valamint diasztereioizomerjeit, továbbá az előbbiekek keverékeit is.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészeti és állatgyógyászati szempontból elfogadható savakkal képezett nem toxikus sóira is. Az ilyen sókat például a következő szerves és/vagy szerves savak addíciójával állítjuk elő: hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, kénsav, foszforsav, pirofoszforsav, illetve ecetsav, propionsav, citromsav, benzoészav, tejsav, maleinsav, fumársav, borostyánkősav, borkősav, glutaminsav, aszparaginsav, glükonsav, aszkorbinsav stb.

Az 1-7 szénatomos alkilcsoportok előnyös példái közé tartoznak a következők: metil-, etil-, *n*-propil-, *szek*-propil-, *n*-butil-, *szek*-butil-, *terc*-butil-, *n*-pentil- és *n*-hexil-csoport.

A találmány szerinti vegyületek előnyös példái azok, amelyek (I) általános képletében X, valamint Y jelentése a fentiekben meghatározott.

A legelőnyösebbek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X és Y jelentése a fentiekben meghatározott, továbbá A és B jelentése egymástól függetlenül a következő csoportok valamelyike:

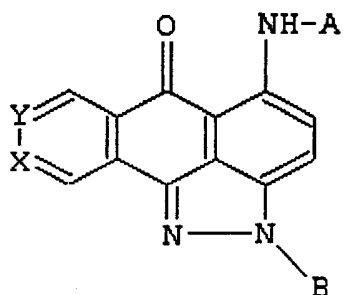
- $-(CH_2)_p-NH_2$ általános képletű csoport, amelyben *p* értéke 2 vagy 3;
- $-(CH_2)_p-NR_2R_3$ általános képletű csoport, amelyben *p* értéke a fentiekben meghatározott, valamint *R*₂ és *R*₃ jelentése metilcsoport;
- $-(CH_2)_p-NR_2R_3$ általános képletű csoport, amelyben *p* értéke a fentiekben meghatározott, valamint *R*₂ jelentése hidrogénatom, és *R*₃ jelentése metilcsoport;
- $-(CH_2)_p-NH-(CH_2)_q-OH$ általános képletű csoport, amelyben *p* és *q* értéke egymástól függetlenül 2 vagy 3.

A jelen találmány előnyös vegyületeinek példáit az 1. táblázatban adjuk meg, ahol a vegyületek kémiai nevei a következők:

1. 2-[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;

2. 2-[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[(3-amino-propil)-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;
3. 2-[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[(2-amino-etil)-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;
4. 2-[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[[2-(metil-amino)-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;
5. 2-[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;
6. 2-[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-amino]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;
7. 2-[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[(3-amino-propil)-amino]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;
8. 2-[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[(2-amino-etil)-amino]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;
9. 2-[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[[2-(metil-amino)-etil]-amino]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;
10. 2-[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;
11. 5-[[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-amino]-2-[2-(dimetil-amino)-etil]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;
12. 5-[(2-amino-etil)-amino]-2-[2-(dimetil-amino)-etil]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;
13. 5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-2-[2-(dimetil-amino)-etil]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;
14. 5-[[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-amino]-2-[2-(dimetil-amino)-etil]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;
15. 5-[(2-amino-etil)-amino]-2-(dimetil-amino)-etil]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;
16. 5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-2-[2-(dimetil-amino)-etil]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;
17. 2-[2-amino-etil]-5-[[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;
18. 2-[2-amino-etil]-5-[(2-amino-etil)-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;
19. 2-[2-amino-etil]-5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;
20. 2-metil-5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;
21. 2-metil-5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on.

1. táblázat



(I)

Szám	Y	X	A	B
1.	C	N	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
2.	C	N	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
3.	C	N	CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
4.	C	N	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
5.	C	N	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
6.	N	C	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
7.	N	C	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
8.	N	C	CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
9.	N	C	CH ₂ CH ₂ NHCH ₃	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
10.	N	C	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
11.	C	N	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
12.	C	N	CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
13.	C	N	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
14.	N	C	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
15.	N	C	CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
16.	N	C	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
17.	C	N	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ NH ₂
18.	C	N	CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ CH ₂ NH ₂
19.	C	N	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ NH ₂
20.	C	N	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃
21.	N	C	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃

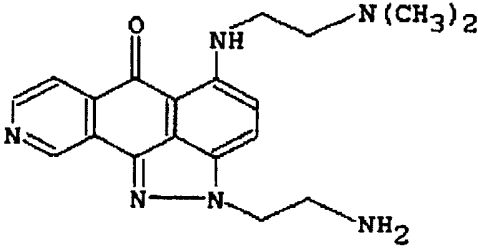
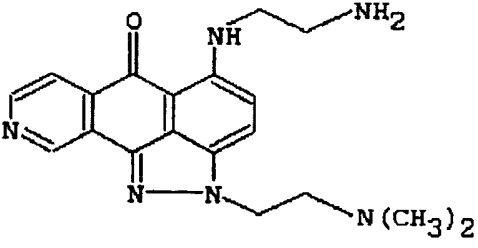
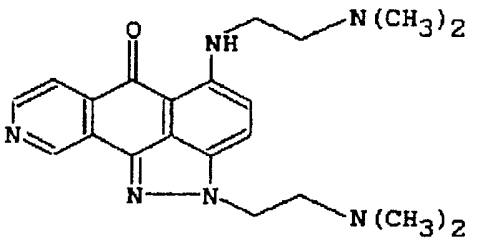
A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítását közelebbről a HU-P 211 610 számú leírás ismerteti.

A találmány szerinti vegyületek biológiai aktivitásának értékelését – a U. S. National Cancer Institute által kidolgozott vizsgálati előírások szerint – *in vitro* és *in vivo* végeztük.

A találmány szerinti vegyületek *in vitro* citotoxikus aktivitásának értékelését egy metastasisos nodulusból izolált humán vastagbéladenokarcinóma-sejtvonal (Lovo) és egy multi-drug rezisztenciát mutató alvonal alkalmazásával végeztük. Az alvonal számos tumorellenes ágenssel, köztük a doxorubicinnel, a Vp-16-tal és a vincristine-nel szemben rezisztens. Ez az alvonal – amelyet

Lovo/DX névvel jelölünk – csökkent doxorubicinakkumulációt mutat, illetve egy protein túlzott expresszáldását mutatja [Grandi, M., Geroni, C., Giuliani, F. C., British J. Cancer, (1986), 54, 515]. A találmány szerinti vegyületeket a mitoxantrone-nal és a doxorubicinnel összehasonlítva az MTT-tesztnek megfelelően végeztük; [az MTT-teszttel kapcsolatban lásd például: Mosman, T., „Rapid colorimetric assay for Cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assay”, J. Immunol. Methods, (1983), 65, 55–63; Green, L. M., „Rapid colorimetric assay for cell viability; application to the quantitation of cytotoxic and growth inhibitory lymphokines”, J. Immunol. Methods, (1984), 70, 257–268].

2. táblázat

Vegyület	IC ₅₀ (µg/ml)		
	LOVO	LOVO/DX	RI
	0,3	5,0	16,7
	0,5	22,4	44,8
	0,5	0,9	1,8
MITOXANTRONE	0,04	0,9	22,5
DOXORUBICIN	0,9	66,6	74

Általánosságban megállapítható, hogy a Lovo-sejtvonalon a reprezentatív, találmány szerinti vegyületek citotoxikusabbak voltak, mint a doxorubicin, illetve hasonlóan citotoxikusak voltak, mint a mitoxantrone. Amikor a mitoxantrone-t a Lovo/DX sejtvonalon teszteltük, azt találtuk, hogy a rezisztenciaindex (RI)-értéke 22,5 volt, igazolva azt, hogy ez az alvonal a mitoxantrone-nal és az ametantrone-nal szemben valóban szerzett rezisztenciával rendelkezik. Másrésztől amikor ugyanazon a rezisztens alvonalon bizonyos találmány szerinti vegyületek – amint az 2. táblázat adataiból látható – nem mutatnak keresztrezisztenciát a mitoxantrone-nal és az ametantrone-nal. A reprezentatív, találmány szerinti vegyületek, *in vitro* értékelése arra utal, hogy a reprezentatív, találmány szerinti vegyületek hasznosan alkalmazhatók lehetnek a tumorrezisztencia multi-drug rezisztencia által közvetített mechanizmusának legyőzése érdekében tett erőfeszítések során.

A reprezentatív, találmány szerinti vegyületek biológiai aktivitásának *in vivo* vizsgálatát a P388 és az L1210 murin (egér/patkány) leukémiamodellek alkalmazásával végeztük. A P388 murin leukémiasejteket intraperitoneálisan (ip.) vagy intravénásán (iv.) CD2F1 egerekbe injektáltuk. A kezelést hozzávetőleg 24 órával a tumortranszplantáció után kezdtük el, és a hatóanyag dózisait – egy előre meghatározott protokoll szerint – intraperitoneálisan (P388 ip./ip.) vagy intravénásán (P388 iv./iv.) adtuk be, szokásosan háromnapos (P388 iv./iv.) vagy négynapos (P388 ip./ip.) intervallumokban. A vizsgálatokat egy hatvannapos perióduson keresztül folytattuk, miközben feljegyeztük valamennyi állat elhullásának körülményeit, illetve adatait. Az átlagos túlélési idő (mean survival time; MST) alkalmazásával minden egyes állatcsoport esetében meghatároztuk a százalékos T/C értéket [% T/C = % treated/control; T/C% = kezelt/kontroll%], amelyet a következő egyenlet szerint definiálunk:

$$T/C\% = \frac{MST_{kezelt}}{MST_{kontroll}} \cdot 100$$

A reprezentatív, találmány szerinti vegyületek lényegesen nagyobb mértékben voltak képesek a kezelt állatok túlélési idejének meghosszabítására, mint a mitoxantrone, s ezáltal jól tolerálható dózisok mellett magasabb T/C%-os értékeket eredményeztek. Ezen túlmenően, a fenti reprezentatív, találmány szerinti vegyületek jól tolerálható dózisok széles tartományában leukémiaellenes aktivitást mutattak; a vegyületek különösen az olyan dózisok mellett voltak aktívak, amelyek kisebbek voltak, mint a tolerálható maximális dózis, ami a mitoxantrone-éhoz képest előnyösebb terápiás index elérésének lehetőségét biztosítja.

A reprezentatív, találmány szerinti vegyületek tumorelles aktivitásának értékelését az L1210 murin leukémiamodellel ugyancsak elvégeztük.

Az L1210 murin leukémia sejteket intraperitoneálisan (ip.) vagy intravénásan (iv.) CDF1 egerekbe injektáltuk. A kezelést hozzávetőleg 24 órával a tumortranszplantáció után kezdtük el, és a hatóanyag dózisait – egy előre meghatározott protokoll szerint – intraperitoneálisan (L1210 ip./ip.) vagy intravénásan (L1210 iv./iv.) adtuk be, szokásosan háromnapos (L1210 iv./iv.) vagy négynapos (L1210 ip./ip.) intervallumokban. A vizsgálatokat egy hatvannapos perióduson keresztül folytattuk, miközben feljegyeztük valamennyi állat elhullásának körülményeit, illetve adatait. Az átlagos túlélési idő (mean survival time; MST) alkalmazásával minden egyes állatsoport esetében meghatároztuk a százalékos T/C értéket [% T/C = % treated/control; T/C% = kezelt/kontroll%], amelyet a következő egyenlet szerint definiálunk:

$$T/C\% = \frac{MST_{kezelt}}{MST_{kontroll}} \cdot 100$$

A reprezentatív, találmány szerinti vegyületek ebben a további leukémiamodellelben is a klinikailag alkalmazott tumorelles hatóanyag, a mitoxantrone hatását felülmúló aktivitást mutattak. Mivel a reprezentatív, találmány szerinti vegyületek *in vivo* jó eredményeket mutatnak a murin P388 és L1210 leukémiamodellekkel szemben, ezek az eredmények előre valószínűsítik a humán szervezetekben fellépő tumorelles aktivitást is; a jelen találmányban ismertetett vegyületek feltehetően hatásosak az olyan humánleukémiákkal, valamint szolid tumorokkal szemben, amelyek fogékonyak a tumorelles antibiotikumokkal történő kezelésre.

A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók olyan gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként, amely készítmények az emlőskben előforduló rákok visszafejlődésének és/vagy enyhítésének kiváltására szolgálnak; a készítmények beadásakor olyan mennyiségeket alkalmazunk, amelyek a hatóanyagot 1 kg-nyi testtömegre vonatkoztatva körülbelül 1 mg és körülbelül 0,4 g közötti mennyiségben tartalmazzák. Az egyik előnyös adagolási előírás értelmében a hatóanyag dózis naponta és testtömegkilogrammonként körülbelül 1 mg és körülbelül 50 mg közötti értékű. Olyan egységdózi-

sokat is felhasználhatunk, amelyek lehetővé teszik, hogy egy körülbelül 70 kg-os testtömegű alany 24 órás periódus alatt a hatóanyagot körülbelül 70 mg és körülbelül 3,5 g közötti mennyiségben adhassuk be. A dózist a további kezelési előírások, például a sugárterápia előírásainak figyelembevételével, azokkal kompatibilis módon állíthatjuk be.

A gyógyszerkészítmény tabletták, kapszulák, gélkapszulák, kúpok, valamint intravénás beadásra szolgáló liofilizált porok és oldatok formájában lehet.

Az alábbiakban a találmányt néhány – nem korlátozó jellegű – példával illusztráljuk. A leírás alapján a példákban ismertetett megoldásokkal analóg variációk az ezen a területen jártas szakember számára kézenfekvők.

A találmány szerinti vegyületek szintézise

1. intermediér-előállítási példa

Piridin-3,4-dikarbonsavanhidrid

Piridin-3,4-dikarbonsav (15,0 g) és ecetsavanhidrid (30 ml) keverékét két órán keresztül visszafolytatás mellett forraljuk. Az ecetsavanhidrid feleslegét desztillációval eltávolítjuk, az anhidridet kinyerjük és szublimáció [123 °C/400 Pa (3 mm Hg)] útján tisztítjuk. Ennek eredményeképpen fehér, szilárd anyag formájában és 10,1 g mennyiségben nyerjük a piridin-3,4-dikarbonsavanhidridet.

Olvadáspont: 74–76 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,94 (d, 1H), 9,24 (d, 1H), 9,39 (s, 1H).

2. intermediér-előállítási példa

4-(2,5-Difluor-benzoil)-nikotinsav és

3-(2,5-difluor-benzoil)-izonikotinsav

Piridin-3,4-dikarbonsavanhidrid (5,0 g), alumínium-klorid (17,5 g) és 1,4-difluor-benzol (65 ml) keverékét olajfürdőn 22 órán keresztül 110 °C hőmérsékleten melegítjük. Az 1,4-difluor-benzol feleslegét desztilláció segítségével visszanyerjük. A maradékot jégfürdőben lehűtjük, majd jeges vízzel (75 ml) és tömény hidrogén-klorid-oldattal (6,3 ml) kvencseljük. A kicsapódott szilárd anyagot kiszűrjük és szárítjuk. Fehér por formájában és 7,7 g mennyiségben 4-(2,5-difluor-benzoil)-nikotinsav és 3-(2,5-difluor-benzoil)-izonikotinsav – az előbbi sorrendnek megfelelően – hozzávetőleg 4:1 arányú keverékét nyerjük, amelyet acetonitril és víz elegyből átkristályosíthatunk.

Olvadáspont: 214–217 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 7,4 (m), 7,5 (m), 7,90 (m), 8,80 (d), 8,90 (d), 9,15 (s).

Ennek az anyagnak (15,97 g) az abszolút etanolból (360 ml) történő átkristályosítása 1,146 g mennyiségben lényegében tiszta 3-(2,5-difluor-benzoil)-izonikotinsavat eredményez.

3. intermediér-előállítási példa

4-(2-Metoxi-5-fluor-benzoil)-nikotinsav és

3-(2-metoxi-5-fluor-benzoil)-izonikotinsav

4-(2,5-Difluor-benzoil)-nikotinsavnak és 3-(2,5-difluor-benzoil)-izonikotinsavnak a 2. intermediér-előál-

litási példa szerinti keverékét (14,1 g) olyan nátrium-metilát-oldathoz adjuk, amelyet előzetesen fémnátriumnak (6,8 g) száraz metanolhoz (140 ml) részletekben történő hozzáadásával állítottunk elő. A reakciókeveréket előbb 8,5 órán keresztül refluxhőmérsékleten, majd ezt követően egy éjszakán át szobahőmérsékleten reagáltatjuk. A reakciókeveréket az eredeti térfogatának körülbelül egyharmad részére töményítjük, vizet (100 ml) adunk hozzá, majd a visszamaradt metanolt desztilláció segítségével eltávolítjuk. A maradékhoz – 10 °C hőmérsékleten végzett hűtés közben – lassan tömény hidrogén-klorid-oldatot (25 ml) adunk, majd a kapott csapadékot szivatas közbeni szűréssel kinyerjük és 0,1 M hidrogén-klorid-oldattal mossuk. Ennek eredményeképpen 11,31 g mennyiségben a 4-(2-metoxi-5-fluor-benzil)-nikotinsavnak és a 3-(2-metoxi-5-fluor-benzil)-izonikotinsavnak – az előbbi sorrendnek megfelelően – hozzávetőleg 4:1 arányú keverékét nyerjük. Olvadáspont: > 230 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3,40 (s), 3,45 (s), 7,15 (m), 7,37 (d), 7,42–7,63 (m), 7,26 (d), 8,60 (s), 8,83 (d), 9,07 (s), 13,55 (széles s).

4. intermedier-előállítási példa

4-(2-Metoxi-5-fluor-benzil)-nikotinsav

[és 3-(2-metoxi-5-fluor-benzil)-izonikotinsav]

Cink-réz fém párt (L. F. Fieser and M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Vol. 1, p. 1292) (1,5 g) adunk a 3. intermedier-előállítási példa szerinti 4-(2-metoxi-5-fluor-benzil)-nikotinsav és 3-(2-metoxi-5-fluor-benzil)-izonikotinsav keverék (1,222 g) hangyasavval (15 ml) és vízzel (5 ml) készült, kevertetett szuszpenziójához. Miután 15 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, a reakciókeveréket olajfürdőn melegítve két órán át 80 °C hőmérsékleten tartjuk. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtjük, majd zsuporított üvegszűrőn átszűrjük és a szilárd anyagot előbb 75%-os vizes hangyasavoldattal (10 ml), majd etil-acetáttal (10 ml) igen alaposan átmoszuk. Az egyesített szűrleteket körülbelül 5 ml-es térfogatra töményítjük be, 0,5 M hidrogén-klorid-oldattal (15 ml) reagáltatjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk (3 × 20 ml); nátrium-kloriddal telítjük, s ezt követően tovább extraháljuk 3:1 térfogatarányú etil-acetát/1,2-dimetoxi-etán oldószerkeleggyel (2 × 20 ml). Az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomás alatt eltávolítjuk. Maradékként egy sárgás anyagot kapunk. Ezt az anyagot 90:10:1 térfogatarányú etil-acetát/metanol/ecetsav oldószerkeleggy eluensként történő alkalmazása mellett szilikagélén oszlopkromatografáljuk. Ennek eredményeképpen sárgás-fehér szilárd anyag formájában és 0,805 g mennyiségben nyerjük a 4-(2-metoxi-5-fluor-benzil)-nikotinsavat.

Olvadáspont: > 220 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3,70 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 6,91–7,12 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,97 (s, 1H).

A fenti oszlopkromatográfia során kevés 3-(2-metoxi-5-fluor-benzil)-izonikotinsavat is izolálni lehet.

5. intermedier-előállítási példa

9-Fluor-10-hidroxi-6-metoxi-benzo[g]izokinolin

4-(2-Metoxi-5-fluor-benzil)-nikotinsav (0,63 g) és polifoszforsav (15 g) keverékét két órán keresztül kevertetés közben 110–120 °C hőmérsékleten melegítjük. A fűtést eltávolítjuk, majd – miközben a reakciókeverék még meleg (60 °C) – vizet (50 ml) adunk a reakciókeverékhez. A keveréket lehűtjük 0 °C hőmérsékletre, 20%-os nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük, majd 1,5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Végül a keveréket 4% metanolt tartalmazó kloroformmal (4 × 75 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomás alatt eltávolítjuk. Ennek eredményeképpen bíborpiros szilárd anyag formájában és 0,40 g mennyiségben nyerjük a 9-fluor-10-hidroxi-6-metoxi-benzo[g]izokinolint.

Olvadáspont: > 210 °C (etanolból).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 3,87 (s, 3H), 6,70–6,83 (m, 2H), 6,92–7,00 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 12,30 (széles s, 1H). UV (etanol) λ_{max} (nm) (E_{1%}) (cm): 539 (204), 398 (513), 378 (452), 266 (1232).

IR (KBr): 729, 1245, 1499, 1528, 1620, 1644, valamint 2838 cm⁻¹.

6. intermedier-előállítási példa

9-Fluor-6-metoxi-benzo[g]izokinolin-5,10-dion

9-Fluor-10-hidroxi-6-metoxi-benzo[g]izokinolin (1,22 g) acetonitrillel (150 ml) készült kevertetett szuszpenziójához körülbelül 20 perc alatt hozzáadjuk cériumammónium-nitrát (CAN; 13,70 g) vízzel (50 ml) készült oldatát. A beadagolás végére kapott szuszpenziót két órán keresztül 60 °C hőmérsékleten melegítjük, s így tiszta, sötét oldatot nyerünk, amelyet lehűtünk szobahőmérsékletre és vízzel (100 ml) meghígítunk. Az acetonitril csökkentett nyomás alatt végzett desztilláció útján történő eltávolítását követően a vizes fázist nátrium-kloriddal telítjük, majd metilén-kloriddal (3 × 150 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves oldatokat vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomás alatt eltávolítjuk. A kapott maradékot 85:15 térfogataránytól 75:25 térfogatarányig változtatott összetételű metilén-klorid/etil-acetát oldószerkeleggy eluensként történő alkalmazása mellett szilikagélén oszlopkromatografáljuk. Ennek eredményeképpen barnás sárga szilárd anyag formájában és 0,48 g mennyiségben nyerjük a 9-fluor-6-metoxi-benzo[g]izokinolin-5,10-diont.

Olvadáspont: > 220 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 4,05 (s, 3H), 7,38 (dd, J=3,39, 9,39 Hz, 1H), 7,55 (dd, J=10,37, 9,39 Hz, 1H), 8,00 (dd, J=5,09, 0,78 Hz, 1H), 9,07 (d, J=5,09 Hz, 1H), 9,45 (d, J=0,78 Hz, 1H).

7. intermedier-előállítási példa

6,9-Difluor-benzo[g]izokinolin-5,10-dion

A 2. intermedier-előállítási példa 4-(2,5-difluor-benzil)-nikotinsav és 3-(2,5-difluor-benzil)-izonikotinsav keverékének (61,07 g) 20%-os oleummal (100 ml) ké-

szült oldatát 140 °C hőmérsékleten melegítjük, miközben 20 perces intervallumokban négy részletben 20%-os oleumot (4×13,2 ml) adunk az oldathoz. A negyedik részlet beadagolása után a keveréket még 20 percen keresztül melegítjük, majd lehűtjük szobahőmérsékletre, és ezt követően jég (1,500 g), víz (1,500 ml), valamint 35%-os nátrium-hidroxid-oldat (350 ml) keverékével kvencseljük. A keveréket négy alkalommal metilén-kloriddal (1×1000 ml, majd 3×500 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel (2×1000 ml) mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert rotációs vákuumbepárlóval eltávolítjuk. Az így nyert szótétvörös szilárd anyagot (56,0 g) feloldjuk forró tetrahidrofuranban (840 ml), majd az oldathoz szintelenítő csontszén (8,40 g) adunk. Harminc percen keresztül kevertetjük a keveréket, majd – még melegen – szűrjük, és a szűrletet 200 ml-es térfogatra töményítjük. Az így nyert csapadékot szivatas mellett végzett szűrés alkalmazásával kiszűrjük. Ennek eredményeképpen 43,00 g mennyiségben nyerjük a 6,9-difluor-benzo[g]izokinolin-5,10-diont.

Olvadáspont: 201–203 °C.

Az anyalúgot 70 ml-es térfogatra töményítve a termék egy második részletét (3,35 g) nyerjük.

Olvadáspont: 200–202 °C.

8. intermedier-előállítási példa

9-Fluor-6-metoxi-benzo[g]izokinolin-5,10-dion és 6-fluor-9-metoxi-benzo[g]izokinolin-5,10-dion

Adagoló cseptölcsérben nitrogénatmoszféra alatt száraz metanolból (97,6 ml) és részletekben adagolt fémnátriumból (2,024 g) nátrium-metilát-oldatot állítunk elő. Amikor a fémnátrium teljesen eltűnt az oldatból, az oldatot 20 °C hőmérsékleten 2 óra alatt cseppenként hozzáadjuk a 7. intermedier-előállítási példa szerinti 6,9-difluor-benzo[g]-izokinolin-5,10-dion (19,615 g) száraz tetrahidrofuran (883 ml) készült oldatához. Az oldat beadagolásának befejezése után a reakciókeverék térfogatát rotációs vákuumbepárlón az eredeti térfogat felére csökkentjük, majd 30 percen keresztül 18 °C-on hűtjük. A kivált szilárd anyagot szivatas közben végzett szűrés alkalmazásával kiszűrjük és tetrahidrofuran (100 ml) mossuk. A szilárd anyagot egy éjszakán keresztül végzett kevertetés közben vízben (80 ml) szuszpendáljuk, és ismételt szűrjük. Ennek eredményeképpen 7,4 g mennyiségben nyerjük az A) szilárd anyagot.

A tetrahidrofuranos anyalúgot szárazra bepároljuk. A kapott szilárd anyagot 78 ml vízben szuszpendáljuk keverés közben 1 óra hosszat, majd szűrjük, így 12,9 g B) szilárd anyaghoz jutunk.

Az A) szilárd anyagot (9,30 g) metilén-kloridban (45 ml) 30 percen keresztül refluxhőmérsékleten melegítjük. Szobahőmérsékletre történő hűtést követően a szilárd anyagot szivatas közben végzett szűrés alkalmazásával kiszűrjük, metilén-kloriddal (5×3 ml) mossuk és vákuum alatt 40 °C hőmérsékleten szárítjuk. Ennek eredményeképpen tiszta vegyületként, 8,65 g mennyiségben nyerjük a 9-fluor-6-metoxi-benzo[g]izokinolin-5,10-diont.

Olvadáspont: 248–250 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 4,05 (s, 3H), 7,40 (dd, J=9,39, 3,91 Hz, 1H), 7,55 (dd, J=10,37, 9,39 Hz, 1H), 8,00 (dd, J=5,09, 0,78 Hz, 1H), 9,05 (d, J=5,09 Hz, 1H), 9,48 (d, J=0,78 Hz, 1H).

5 A B) szilárd anyagot (14,0 g) metilén-kloridban (140 ml) oldjuk, és az oldhatatlan részt szűrővel eltávolítjuk. A metilén-kloridos oldatot szilikagéllel (630 g) töltött kromatográfiás oszlopra vesszük és az oszlopot légköri nyomáson metilén-kloriddal eluáljuk. Amikor a sárga kromatográfiás sávok jól elkülönülnek, az oszlopot 10:1→8:2→1:1 térfogatarányú metilén-klorid/etil-acetát oldószerelegyekkel eluáljuk. Ennek eredményeképpen a 9-fluor-6-metoxi-benzo[g]izokinolin-5,10-dion és 6-fluor-9-metoxi-benzo[g]izokinolin-5,10-dion (HPLC értékelés szerint) – az előbbi sorrendnek megfelelően – 6:94 arányú keverékét 6,50 g mennyiségben nyerjük. Olvadáspont: 168–170 °C.

9. intermedier-előállítási példa

20 a) eljárás

9-Fluor-6-hidroxi-benzo[g]izokinolin-5,10-dion és 9-klór-6-hidroxi-benzo[g]kinolin-5,10-dion (1:1 arányú keverék; kisléptékű reakció)

9-Fluor-6-metoxi-benzo[g]izokinolin-5,10-dion (0,072 g), alumínium-triklorid (0,112 g) és száraz metilén-klorid (40 ml) keverékét nitrogénatmoszféra alatt 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az alumínium-triklorid további részletét (0,190 g) adjuk a keverékhez, majd a reakciókeveréket refluxhőmérsékleten 1,5 órán keresztül, majd ezt követően egy éjszakán át szobahőmérsékleten reagáltatjuk. Telített, vizes nátrium-klorid-oldat (15 ml) hozzáadása után a vizes fázist elkülönítjük és metilén-kloriddal (3×5 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomás alatt végzett desztillációval eltávolítjuk. Ennek eredményeképpen hozzávetőleg 1:1 arányú keverék formájában és 0,070 g mennyiségben nyerjük a 9-fluor-6-hidroxi-benzo[g]izokinolin-5,10-diont (70:30 térfogatarányú metilén-klorid/etil-acetát oldószerelegy eluensként történő alkalmazása mellett végzett szilikagél vékonyréteg-kromatográfia esetén a lassabban mozgó sárga folt) és a 9-klór-6-hidroxi-benzo[g]kinolin-5,10-diont (70:30 térfogatarányú metilén-klorid/etil-acetát oldószerelegy eluensként történő alkalmazása mellett végzett szilikagél vékonyréteg-kromatográfia esetén a gyorsabban mozgó sárga folt). Ezt a keveréket további tisztítás nélkül használtuk fel a következő lépésben.

9-Fluor-6-hidroxi-benzo[g]izokinolin-5,10-dion:

50 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,38 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 8,09 (dd, 1H), 9,15 (d, 1H), 9,57 (d, 1H), 12,56 (s, 1H).

9-Klór-6-hidroxi-benzo[g]izokinolin-5,10-dion:

55 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,91 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 9,13 (d, 1H), 9,58 (d, 1H), 12,95 (s, 1H).

b) eljárás

9-Fluor-6-hidroxi-benzo[g]izokinolin-5,10-dion és 9-klór-6-hidroxi-benzo[g]kinolin-5,10-dion

60 (9:1 arányú keverék; többgrammos előállítás)

6-Metoxi-9-fluor-benzo[g]izokinolin-5,10-dion (7,20 g) metilén-kloriddal (432 ml) készült, refluxáló oldatához kevertetés közben egy részletben alumínium-kloridot (19,05 g) adunk. A reakciókeveréket 4 órán keresztül reflux mellett forraljuk, majd lehűtjük és vízbe (1300 ml) öntjük. Metilén-kloridot (200 ml) adunk hozzá, 10 percen keresztül kevertetjük, majd a szerves fázist elválasztjuk. A vizes oldatot nátrium-kloriddal telítjük és metilén-kloriddal (3×400 ml) tovább extraháljuk. Az egyesített szerves oldatokat telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és az oldószert rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítjuk. Az így módon 6,5 g mennyiségben nyert barna szilárd anyagot 1:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeverékből (65 ml) átkristályosítjuk. Ennek eredményeképpen összesen 6,00 g mennyiségben és (¹H-NMR meghatározás szerint) 9:1 arányú keverék formájában nyerjük – az előbbi sorrendnek megfelelően – a 9-fluor-6-hidroxi-benzo[g]izokinolin-5,10-diont és a 9-klór-6-hidroxi-benzo[g]izokinolin-5,10-diont. Olvadáspont: részleges olvadás 179–181 °C hőmérsékleten; teljes megolvadás 193–195 °C hőmérsékleten.

10. intermedier-előállítási példa

a) eljárás

9-Fluor-6-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-benzo[g]izokinolin-5,10-dion és

9-klór-6-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-benzo[g]kinolin-5,10-dion

(1:1 arányú keverék; kisléptékű reakció)

A 9. intermedier-előállítási példa a) eljárás szerinti 9-fluor-6-hidroxi-benzo[g]izokinolin-5,10-dion és 9-klór-6-hidroxi-benzo[g]kinolin-5,10-dion 1:1 arányú keveréket (0,060 g) feloldjuk száraz piridinben (2 ml), majd *p*-toluolszulfonil-kloridot (0,095 g) adunk az oldathoz. A reakciókeveréket egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd trietil-amint (0,25 ml) adunk hozzá és a kevertetést további egy órán keresztül folytatjuk. A reakciókeveréket csaknem szárazra pároljuk és a maradékot megosztjuk 1 M hidrogén-klorid-oldat (4 ml) és 20%-os ammónium-szulfát-oldat (6 ml) keveréke, valamint etil-acetát (10 ml) között. A vizes fázist elkülönítjük, etil-acetáttal (3×5 ml) extraháljuk, majd félretesszük. Az egyesített szerves oldatokat vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd szárazra pároljuk. Ennek eredményeképpen hozzávetőleg 1:1 arányú keverék formájában és összesen 0,095 g mennyiségben nyerjük a 9-fluor-6-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-benzo[g]izokinolin-5,10-diont és a 9-klór-6-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-benzo[g]kinolin-5,10-diont. Ezt a keveréket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

A tiszta egyedi vegyületeket ennek a keveréknek az olyan szilikagélén végzett oszlop-kromatográfia segítségével kaphatjuk meg, amelynek során eluensként 50:45:5→50:40:10 térfogatarányú metilén-klorid/*n*-hexán/etil-acetát oldószerkeverégeket alkalmazunk. A tiszta egyedi vegyületek a következő analitikai adatokkal rendelkeznek.

9-Fluor-6-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-benzo[g]izokinolin-5,10-dion:

Olvadáspont: 173–174 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,45 (s, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,50–7,57 (m, 2H), 7,82–7,94 (m, 3H), 9,08 (d, 1H), 9,48 (s, 1H).

9-Klór-6-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-benzo[g]izokinolin-5,10-dion:

Olvadáspont: 180–181 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,45 (s, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,78–7,91 (m, 4H), 9,07 (d, 1H), 9,48 (s, 1H).

b) eljárás

9-Fluor-6-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-benzo[g]izokinolin-5,10-dion és

9-klór-6-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-benzo[g]kinolin-5,10-dion

(9:1 arányú keverék; többgrammos előállítás)

A 9. intermedier-előállítási példa a) eljárás szerinti 9:1 arányú 9-fluor-6-hidroxi-benzo[g]izokinolin-5,10-dion és 9-klór-6-hidroxi-benzo[g]kinolin-5,10-dion keverék (5,35 g), *p*-toluolszulfonil-klorid (8,47 ml) és metilén-klorid (166 ml) szuszpenziójához kevertetés közben trietil-amint (8,20 ml) adunk. Az így nyert vöröses ibolyaszínű oldatot nitrogénatmoszféra alatt szobahőmérsékleten egy órán keresztül állni hagyjuk, majd vízbe (500 ml) öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes oldatot metilén-kloriddal (100 ml) tovább extraháljuk. Az egyesített szerves oldatokat vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd szárazra pároljuk. A kapott szilárd anyagot 1 órán keresztül *n*-hexánban (100 ml) szuszpendáljuk, majd ezt követően szűrjük. Ennek eredményeképpen 8,85 g össz mennyiségben és (¹H-NMR meghatározás szerint) 9:1 arányú keverék formájában nyerjük a 9-fluor-6-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-benzo[g]izokinolin-5,10-diont és a 9-klór-6-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-benzo[g]kinolin-5,10-diont. Olvadáspont: 156–158 °C.

11. intermedier-előállítási példa

3-(5-Klór-2-fluor-benzoil)-izonikotinsav és

4-(5-klór-2-fluor-benzoil)-nikotinsav

1-Klór-4-fluor-benzol (0,97 g) tetrahidrofuránnal (70 ml) készült, nitrogénatmoszféra alatt tartott – 75 °C hőmérsékletű, kevertetett oldatához fecskendővel cseppenként *szek*-butil-lítiumot (1,3 M ciklohexánban; 6,0 ml) adunk. További 30 perces kevertetés után a sárga keveréket burkolt kanülön keresztül cseppenként hozzáadjuk piridin-3,4-dikarbonsavanhidrid (1,00 g) tetrahidrofuránnal (100 ml) készült, nitrogénatmoszféra alatti, – 78 °C hőmérsékletű, kevertetett oldatához. A halványsárga oldatot 4 óra alatt hagyjuk –20 °C hőmérsékletre melegezni. Az így nyert sárga szilárd anyagot vízben (10 ml) oldjuk, az oldatot 0 °C hőmérsékletre hűtjük, majd jégfürdőben híg hidrogén-klorid-oldattal megsavanyítjuk, és a kapott csapadékot szűrőssel kinyerjük. A fehér szilárd anyagot acetonnal melegítve 0,095 g mennyiségben egy oldhatatlan anyag marad vissza, amely az elvégzett ¹H-NMR meghatározás szerint a 3-(5-klór-2-fluor-benzoil)-izoniko-

tinsav és a 4-(5-klór-2-fluor-benzoil)-nikotinsav 9:1 arányú keveréke.

Olvadáspont: 289–291 °C.

Centrifugálás után a felső réteget eltávolítjuk és rotációs vákuumbepárló segítségével bepároljuk. Ennek eredményeképpen az elvégzett ¹H-NMR meghatározás szerint a 3-(5-klór-2-fluor-benzoil)-izonikotinsav és a 4-(5-klór-2-fluor-benzoil)-nikotinsav 6:94 arányú kristályos keverékét nyerjük 0,947 g mennyiségben. Olvadáspont: 236–237 °C.

Ennek a keveréknek (0,052 g) a 66,5 Pa nyomáson és 180–205 °C hőmérsékleten végzett szublimációja fehér szilárd anyag formájában és 20 mg mennyiségben a 3-(5-klór-2-fluor-benzoil)-izonikotinsav és a 4-(5-klór-2-fluor-benzoil)-nikotinsav 2:98 arányú kristályos keverékét eredményezi.

4-(5-Klór-2-fluor-benzoil)-nikotinsav:

¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD 9:1) δ ppm: 6,96 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,76 (d, 1H), 9,18 (s, 1H).

3-(5-Klór-2-fluor-benzoil)-izonikotinsav:

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 7,37 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,90 (d, 1H).

12. intermediér-előállítási példa

4-(5-Klór-2-fluor-benzil)-nikotinsav

A 11. intermediér-előállítási példa szerinti 3-(5-klór-2-fluor-benzoil)-izonikotinsav és a 4-(5-klór-2-fluor-benzoil)-nikotinsav 6:94 mólarányú keverék (0,60 g) 75%-os hangyasavval készült kevertetett keverékéhez cink-réz fém párt (0,75 g) adunk. Az exoterm és habzó reakciókeveréket 15 percen keresztül kevertetjük, majd 2 órán keresztül 80 °C hőmérsékleten melegítjük. Lehűtjük 40 °C hőmérsékletre, majd a keveréket zsugorított üvegszűrőn átszűrjük. A szilárd anyagot előbb 75%-os hangyasavval (1×5 ml), majd etil-acetáttal (2×5 ml) mossuk. A keveréket rotációs vákuumbepárló segítségével körülbelül 2 ml-es térfogatra pároljuk. Az így nyert narancssárga olajat 0,5 M hidrogén-klorid-oldatban (3 ml) oldjuk, etil-acetáttal (3×10 ml) extraháljuk, ezt követően nátrium-kloriddal telítjük és etil-acetát/1,2-dimetoxi-etán oldószerkeleggyel (2×5 ml) extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószer rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítjuk. Sárga habot nyerünk. A habot (0,541 g) forró acetonitrilből (1 ml) átkristályosítva 0,142 g mennyiségben állítjuk elő a 4-(5-klór-2-fluor-benzil)-nikotinsavat.

Olvadáspont: 174–176 °C.

¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD 9:1) δ ppm: 4,43 (s, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,12 (s, 1H).

13. intermediér-előállítási példa

9-Klór-6-fluor-benzo[g]izokinolin-5,10-dion

A 12. intermediér-előállítási példa szerinti 4-(5-klór-2-fluor-benzil)-nikotinsavhoz füstölőgő kénsavat (30% SO₃; 0,31 ml) adunk. A sötét keveréket egy gypotvattával töltött szárítócsővel ellátott lombikban gyorsan 130 °C hőmérsékletre melegítjük és 10 percen keresztül

ezen a hőmérsékleten tartjuk. Szobahőmérsékletre történő lehűtést követően a reakciókeveréket jéggel (3 g) hirtelen lehűtjük és metilén-kloriddal (4×7 ml) extraháljuk. Az egyesített extraktumokat vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószer rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítjuk. Ennek eredményeképpen sárga, szilárd anyag formájában és 0,045 g mennyiségben (82%-os kitermeléssel) nyerjük a 9-klór-6-fluor-benzo[g]izokinolin-5,10-diont.

10 Olvadáspont: 204–206 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 7,45 (m, 1H), 8,83 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 9,08 (d, 1H), 9,49 (s, 1H).

1. példa

15 5-(p-Toluolszulfonil-oxi)-2-metil-izokino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on

A 10. intermediér-előállítási példa a) eljárás szerint

előállított 9-fluor-6-(p-toluolszulfonil-oxi)-benzo[g]izokinolin-5,10-dion és 9-klór-6-(p-toluolszulfonil-oxi)-

20 benzo[g]kinolin-5,10-dion 1:1 arányú keveréket (0,041 g) száraz piridinben (2 ml) feloldjuk, majd az oldathoz N-metil-hidrazin piridinnel frissen készített 1 M

oldatát (0,183 ml) adjuk. A reakciókeveréket előbb három órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük,

25 majd szárazra pároljuk, s ezt követően a maradékhoz vizet (5 ml) és telített nátrium-dihidrogén-foszfát-oldatot (NaH₂PO₄/5 ml) adunk és metilén-kloriddal (50 ml) több

alkalommal extraháljuk. Az egyesített szerves oldatokat vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószer

30 csökkentett nyomás alatt eltávolítjuk. A kapott maradékot metilén-klorid/etil-acetát 90:10 (50 ml)→75:25 (50 ml)→60:40 (50 ml)→40:60 (50 ml) térfogatarányú

oldószerkeleg eluensként történő alkalmazása mellett szilikagélén végzett oszlopkromatográfia segítségével

35 tisztítjuk, s ennek eredményeképpen az 5-(p-toluolszulfonil-oxi)-2-metil-izokino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-ont állíthatjuk elő.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,42 (s, 3H), 4,25 (s, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,95 (d,

40 2H), 8,07 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,50 (s, 1H).

2. példa

2-[2-(Dimetil-amino)-etil]-5-(p-toluolszulfonil-oxi)-izokino[8,7,6-cd]indazol-6(2H)-on

A 10. intermediér-előállítási példa b) eljárás szerint

előállított 9-fluor-6-(p-toluolszulfonil-oxi)-benzo[g]izokinolin-5,10-dion és 9-klór-6-(p-toluolszulfonil-oxi)-benzo[g]kinolin-5,10-dion 9:1 arányú keverék

(2,4 g) N,N-diizopropil-etil-amint (1,10 ml) tartalmazó tetrahydrofuránnal (24 ml) készült keverékéhez nitrogén-

atmoszféra alatt kevertetés közben 30 perc alatt hozzáadjuk 2-(dimetil-amino-etil)-hidrazin [J. Med. Chem.,

7, 493, (1964)] (1,86 g) vízmentes tetrahydrofuránnal (6,0 ml) készült oldatát. Enyhén exoterm reakció indul

55 be és a reakció-hőmérséklet 20 °C-ról 25 °C-ra emelkedik. A reakciót egy órán keresztül szobahőmérsékleten

folytatjuk, majd a reakciókeveréket vízbe (240 ml) öntjük és az így nyert szuszpenziót 30 percen keresztül kevertetjük.

60 A szilárd anyagot szivattyúzás közben végzett szűrés alkalmazásával kiszűrjük, vízzel mossuk és 40 °C

hőmérsékleten szárítjuk. Ennek eredményeképpen 1,44 g mennyiségben nyerjük a 2-[2-(dimetil-amino)-etil]-5-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-ont. Olvadáspont: 139–141 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,35 (s, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 4,65 (t, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,55 (s, 1H).

3. példa

2-[2-(*N*-terc-Butoxi-karbonil-amino)-etil]-5-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

A J. Med. Chem., 7, 493, (1964) szakirodalmi helyen ismertetett eljárás megfelelő módosításának alkalmazásával *N*-terc-butoxi-karbonil-2-klór-etil-amin és hidrazin reakciójával [2-(*N*-terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-hidrazint állítunk elő. A 10. intermediér-előállítási példa b) eljárás szerint előállított 9-fluor-6-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-benzo[*g*]izokinolin-5,10-dion és 9-klór-6-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-benzo[*g*]kinolin-5,10-dion 9:1 arányú keverék (3,0 g) *N*,*N*-diizopropil-etil-amint (1,38 ml) tartalmazó tetrahidrofuránnal (25 ml) készült keverékéhez nitrogénatmoszféra alatt kevertetés közben 30 perc alatt hozzáadjuk a [2-(*N*-terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-hidrazin (9,2 g) vízmentes tetrahidrofuránnal (10 ml) készült oldatát. Enyhén exoterm reakció indul be és a reakció-hőmérséklet 21 °C-ról 24 °C-ra emelkedik. A reakciót egy órán keresztül szobahőmérsékleten folytatjuk, majd az így nyert csapadékot szivattyúzás közben végzett szűrés alkalmazásával kiszűrjük, 1:1 térfogatarányú tetrahidrofuran/*n*-hexán oldószerkeleggyel (15 ml) mossuk és 40 °C hőmérsékleten vákuum alatt szárítjuk. Ennek eredményeképpen 1,33 g mennyiségben nyerjük a 2-[2-(*N*-terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-5-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-ont. Olvadáspont: 206–208 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,4 (s, 9H), 2,45 (s, 3H), 3,75 (q, 2H), 4,70 (t, 2H), 4,92 (széles, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,09 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 9,50 (s, 1H).

4. példa

2-[2-[(2-Hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-5-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

A 10. intermediér-előállítási példa b) eljárás szerint előállított 9-fluor-6-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-benzo[*g*]izokinolin-5,10-dion és 9-klór-6-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-benzo[*g*]kinolin-5,10-dion 9:1 arányú keverék (0,200 g) trietil-amint (0,073 ml) tartalmazó tetrahidrofuránnal (2,0 ml) készült kevertetett oldathoz cseppenként hozzáadjuk 2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-hidrazin [J. Het. Chem., 26, 85, (1989)] (0,179 g) abszolút etanollal (0,5 ml) készült oldatát. A reakciókeveréket 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd ismételtelen 2-[(2-hidroxi-etil)-amino)-etil]-hidrazin (0,179 g) abszolút etanollal (0,5 ml) készült oldatát adjuk a keverékhez. További két óra elteltével a reakciókeveréket körülbelül 1 ml-es térfogatra töményítjük be. A maradékhoz vizet (20 ml) adunk, majd az így

nyert keveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A képződött csapadékot szivattyúzás közben végzett szűrés alkalmazásával kiszűrjük, vákuum alatt 40 °C hőmérsékleten szárítjuk, végül forró etil-acetátban feliszapoljuk. Ennek eredményeképpen 0,060 g mennyiségben nyerjük a 2-[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-ont.

Olvadáspont: 131–133 °C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆/D₂O) δ ppm: 2,45 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 4,65 (t, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,40 (s, 1H).

5. példa

A 2-(Amino-alkil)-5-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on-származékok előállítása

Az 1–4. példa szerinti eljárás alkalmazásával, kiindulási anyagként a 10. intermediér-előállítási példa szerinti 9-fluor-6-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-benzo[*g*]izokinolin-5,10-dion és 9-klór-6-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-benzo[*g*]kinolin-5,10-dion keveréket és a következő helyettesített hidrazinok valamelyikét alkalmazva az alábbi vegyületeket állítjuk elő.

25 Helyettesített hidrazinok: 2-(dietyl-amino-etil)-hidrazin
[J. Med. Chem., 7, 493, (1964)];
3-dimetil-amino-propil-hidrazin
[J. Het. Chem., 23, 1491, (1986)];
2-amino-etil-hidrazin
[J. Het. Chem., 23, 1491, (1986)];
2-(metil-amino-etil)-hidrazin,
2-hidroxi-etil-hidrazin,
3-amino-propil-hidrazin
[J. Het. Chem., 23, 1491, (1986)].

Az előállított vegyületek:

2-[2-(dietyl-amino)-etil]-5-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;
2-[2-(dietyl-amino)-propil]-5-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;
2-(2-amino-etil)-5-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;
2-[2-(metil-amino)-etil]-5-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;
2-(3-amino-propil)-5-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on.

6. példa

5-Klór-2-metil-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

A 13. intermediér-előállítási példa szerinti előállított 9-klór-6-fluor-benzo[*g*]izokinolin-5,10-dion piridinnel (0,5 ml) készült, jégfürdővel hűtött oldathoz 2 perc alatt cseppenként hozzáadjuk metil-hidrazin (0,76 M; 0,021 g) piridinnel (0,6 ml) készült oldatát. Hat perc elteltével a sötét oldatban sárga csapadék jelenik meg. Enyhe nitrogénáram alkalmazása mellett végzett desztillációval a reakciókeverék térfogatát az eredeti értékének körülbelül felére csökkentjük, majd jéggel (5 g) hirtelen lehűtjük. A halványsárga csapadékot szivattyúzás közben végzett szűrés alkalmazásával kiszűrjük és jéges

vízzel (2×1 ml) mossuk, majd vákuum alatt szárítjuk. A sárga szilárd anyagot 96:4 térfogatarányú kloroform/metanol oldószerkelet eluensként történő alkalmazása mellett szilikagélen oszlopkromatográfiás úton tisztítjuk. Ennek eredményeképpen sárga, szilárd anyag formájában és 0,033 mennyiségben (71%-os kitermeléssel) nyerjük az 5-klór-2-metil-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-ont.

Olvadáspont: 244–245 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 4,25 (s, 3H), 7,59 (dd, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,55 (s, 1H).

7. példa

A 2-(Amino-alkil)-5-klór-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-onok előállítása

A 6. példa szerinti eljárás alkalmazásával, kiindulási anyagként a 13. intermedier-előállítási példa szerinti 9-klór-6-fluor-benzo[*g*]kinolin-5,10-dion keveréket és a következő helyettesített hidrazinok valamelyikét alkalmazva az alábbi vegyületeket állítjuk elő.

Helyettesített hidrazinok: [2-(*N*-terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-hidrazin,
[2-(dimetil-amino)-etil]-hidrazin,
[J. Med. Chem., 7, 493, (1964)];
2-(diethyl-amino)-etil]-hidrazin,
[J. Med. Chem., 7, 493, (1964)];
2-[(hidroxi-etil-amino)-etil]-hidrazin,
[J. Het. Chem., 26, 85, (1989)];
3-dimetil-amino-propil-hidrazin,
[J. Het. Chem., 23, 1491, (1986)];
2-amino-etil-hidrazin,
[J. Het. Chem., 23, 1491, (1986)];
2-(metil-amino-etil)-hidrazin,
2-hidroxi-etil-hidrazin,
3-amino-propil-hidrazin
[J. Het. Chem., 23, 1491, (1986)].

Az előállított vegyületek:

2-[2-(*N*-terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-5-klór-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

Olvadáspont: 226–228 °C.

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1,30 (s, 9H), 3,58 (t, 2H), 4,63 (t, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H), 9,40 (s, 1H).

2-[2-(dimetil-amino)-etil]-5-klór-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

Olvadáspont: 160–161 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,32 (s, 6H), 2,95 (t, 2H), 4,65 (t, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,88 (d, 1H), 9,60 (s, 1H).

2-[2-(diethyl-amino)-etil]-5-klór-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

2-[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-klór-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

Olvadáspont: 148–152,5 °C.

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 2,75 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 4,63 (t, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,73 (d, 1H), 9,40 (s, 1H).

2-[3-(dimetil-amino)-propil]-5-klór-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

2-(2-Amino-etil)-5-klór-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

2-[2-(Metil-amino)-etil]-5-klór-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

5 2-(2-Hidroxi-etil)-5-klór-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

2-(3-Amino-propil)-5-klór-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

8. példa

5-[[2-(Dimetil-amino)-etil]-amino]-2-metil-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

2-Metil-5-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on (0,02 g) száraz piridinnel (2 ml) készült, kevertetett szuszpenzióhoz *N,N*-dimetil-etilén-diamin piridinnel készült 1 M oldatát (0,10 ml) adjuk. Egy órán keresztül szobahőmérsékleten végzett kevertetést követően a reakciókeveréket 13 órán keresztül 70 °C hőmérsékleten melegítjük, miközben 2, 4 és 11 óra elteltével további *N,N*-dimetil-etilén-diamin-oldatot (az előbbi sorrendnek megfelelően 0,1 ml, 0,05 ml, 0,05 ml) adunk hozzá. A piridint és az *N,N*-dimetil-etilén-diamin feleslegét csökkentett nyomás alatt végzett desztillációval eltávolítjuk, majd az így nyert maradékot megosztjuk metilén-klorid (50 ml) és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot (1 ml) tartalmazó telített, vizes nátrium-klorid-oldat (10 ml) között. A szerves oldatot vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, s ezt követően az oldószert desztilláció segítségével eltávolítjuk. A narancssárga maradékot szilikagélen végzett oszlopkromatográfia útján tisztítjuk, amelynek során eluensként előbb 95:5 térfogatarányú kloroform/metanol oldószerkeletet (30 ml), majd ezt követően 90:10:0,5 térfogatarányú oldószerkeletet (50 ml) alkalmazunk. Ennek eredményeképpen vöröses narancssárga szilárd anyag formájában és 0,011 g mennyiségben nyerjük az 5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-2-metil-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-ont. Olvadáspont: 208–215 °C (bomlás közben).

40 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,40 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 3,57 (q, 2H), 4,25 (s, 3H), 6,97 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,30 (széles t, 1H), 9,62 (d, 1H).

9. példa

5-[[2-(Dimetil-amino)-etil]-amino]-2-[2-(dimetil-amino)-etil]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

A 2. példa szerinti eljárással előállított 2-[2-(dimetil-amino)-etil]-5-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on (0,463 g), 2-(dimetil-amino)-etil-amin (0,80 ml) és száraz piridin (4,63) oldatát nitrogénatmoszféra alatt 90 percen keresztül 80 °C hőmérsékleten melegítjük. Az oldatot ezt követően szárazra pároljuk, majd az így nyert maradékot megosztjuk telített, vizes nátrium-klorid-oldat (30 ml) és etil-acetát (4×25 ml) között. Az egyesített szerves oldatokat vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és körülbelül 3 ml-es térfogatra töményítjük be. *n*-Hexán (12 ml) hozzáadását és 1 órás kevertetést követően a kivált anyagot szivattyúzás közben végzett szűrés alkalmazásával kiszűr-

jük és vákuum alatt 40 °C hőmérsékleten szárítjuk. Ennek eredményeképpen 0,23 g mennyiségben nyerjük az 5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-2-[2-(dimetil-amino)-etil]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-ont.

Olvadáspont: 150–152 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,32 (s, 1H), 2,40 (s, 6H), 2,70 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,60 (q, 2H), 4,65 (t, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,30 (széles s, 1H), 9,65 (s, 1H).

10. példa

2-[2-(*N*-terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-5-[[2-(*N*-terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

A 3. példa szerinti eljárással előállított 2-[2-(*N*-terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-5-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on és a Syth. Comm., 20, 2559, (1990) szakirodalmi helyen ismertetett eljárás szerint előállított *N*-(terc-butoxi-karbonil)-etilén-diamin (1,12 g) keverékének száraz piridinnel (5,35 ml) készült szuszpenzióját 80 °C hőmérsékleten melegítjük. Az így nyert sötét oldatot 5 órán keresztül ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd szárazra pároljuk és a maradékot megosztjuk telített, vizes nátrium-klorid-oldat (30 ml) és etil-acetát (2 × 25 ml) között. A kétfázisú keverékben nem oldódó narancssárgavörös szilárd anyagot szivítás közben végzett szűrés alkalmazásával kiszűrjük és vákuum alatt 40 °C hőmérsékleten szárítjuk (0,43 g).

Ezt az anyagot (0,60 g) oszlopkromatográfiás úton tisztítjuk, amelynek során eluensként 90:10→70:30 térfogatarányú metilén-klorid/metanol oldószerkeletet alkalmazunk. A terméket tartalmazó frakciókat összeöntjük és körülbelül 20 ml-es térfogatra töményítjük. Ennek eredményeképpen vöröses narancssárga kristályok formájában és 0,45 g mennyiségben kiválik a 2-[2-(*N*-terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-5-[[2-(*N*-terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on.

Olvadáspont: 211–213 °C.

¹H-NMR (9:1 CDCl₃/DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,3 (s, 9H), 1,4 (s, 9H), 3,32 (q, 2H), 3,58 (m, 4H), 4,58 (t, 2H), 6,20 (széles s, 1H), 6,40 (széles s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 9,20 (széles s, 1H), 9,49 (s, 1H).

11. példa

2-[2-(*N*-terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

2-[2-(*N*-terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-5-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on (0,056 g) és 2-(dimetil-amino)-etil-amin (0,080 ml) száraz piridinnel (0,50 ml) készült szuszpenzióját 80 °C hőmérsékletre melegítjük. Az így nyert sötét oldatot egy órán keresztül 80 °C hőmérsékleten tartjuk, majd egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten hagyjuk. Az így nyert sötét csapadékot szivítás közben végzett szűrés alkalmazásával elkülönítjük és oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, amelynek során oszloptöltetként szilikagél (SiO₂), eluensként pedig 9:0,5 térfogatarányú

metilén-klorid/metanol oldószerkeletet alkalmazunk. Ennek eredményeképpen vörös-narancssárga szilárd anyag formájában és 0,024 g mennyiségben nyerjük a 2-[2-(*N*-terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-ont.

Olvadáspont: 225–227 °C (metilén-kloridból).

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,43 (s, 9H), 2,40 (s, 6H), 2,7 (t, 2H), 3,55 (q, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,65 (t, 2H), 5,23 (széles m, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,76 (d, 1H), 9,6 (s, 1H).

12. példa

Izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on-származékok

A 8–11. példa szerinti eljárást követve a 2. példa szerinti eljárással előállított 2-[2-(dimetil-amino)-etil]-5-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on, a 3. példa szerinti eljárással előállított 2-[2-(*N*-terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-5-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on, valamint a 4. példa szerinti eljárással előállított 2-[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-(*p*-toluolszulfonil-oxi)-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on és a megfelelőképpen megválasztott amin reakciójával állítjuk elő a következő vegyületeket.

a) 2-[2-[(2-Hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 3,25 (m, 6H), 3,61 (t, 4H), 3,71 (m, 4H), 3,98 (q, 2H), 4,65 (t, 2H), 5,31 (széles s, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,30 (széles s, 1H), 9,69 (s, 1H).

b) 2-[2-[(2-Hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[(3-amino-propil)-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,05 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 3,58 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,78 (q, 2H), 4,62 (t, 2H), 5,20 (széles s, 3H), 7,10 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,15 (széles s, 1H), 9,30 (t, 1H), 9,71 (s, 1H).

c) 2-[2-[(2-Hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[(2-amino-etil)-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 3,20 (m, 4H), 3,58 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,86 (q, 2H), 4,61 (t, 2H), 5,15 (széles s, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,15 (széles s, 1H), 9,30 (t, 1H), 9,71 (s, 1H).

d) 2-[2-[(2-Hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[[2-(metil-amino)-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,61 (s, 3H), 3,06 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,88 (q, 2H), 4,65 (t, 2H), 5,10 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,99 (széles s, 2H), 9,35 (t, 1H), 9,66 (s, 1H).

e) 2-[2-[(2-Hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[[2-(metil-amino)-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on dihidroklorid-só

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 2,8 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,85 (m, 4H), 4,0 (t, 2H), 5,0 (t, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 9,35 (s, 1H); olvadáspont: 261–263 °C.

f) 2-[2-[(2-Hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,42 (s, 6H), 2,75 (t, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,58 (q, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 4,61 (t, 2H), 5,15 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,11 (széles s, 1H), 9,35 (t, 1H), 9,65 (s, 1H).

g) 2-[2-[(2-Hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on dihidroklorid-só

¹H-NMR (D₂O): δ ppm: 8,68 (s, 1H), 8,39 (d, J=5,48 Hz, 1H), 7,61 (d, J=9,19 Hz, 1H), 7,51 (d, J=5,48 Hz, 1H), 6,84 (d, J=9,19 Hz, 1H), 4,75 (t, J=5,87 Hz, 2H), 3,94 (t, J=6,85 Hz, 2H), 3,90 (t, J=5,19 Hz, 2H), 3,71 (t, J=5,70 Hz, 2H), 3,53 (t, J=6,45 Hz, 2H), 3,31 (t, J=5,19 Hz, 2H), 3,03 (s, 6H);

olvadáspont: 266–268 °C.

h) 2-[2-[(2-Hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[[2-(*N*-terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1,40 (s, 9H), 3,31 (m, 4H), 3,52 (q, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,71 (t, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,76 (d, 1H), 9,61 (s, 1H).

i) 2-[2-(*N*-terc-Butoxi-karbonil-amino)-etil]-5-[[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1,45 (s, 9H), 3,18 (m, 4H), 3,73 (q, 2H), 3,80 (m, 4H), 4,67 (t, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,75 (d, 1H), 9,60 (s, 1H).

j) 2-[2-(Dimetil-amino)-etil]-5-[[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

Olvadáspont: 156–157 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,30 (s, 6H), 2,91 (m, 4H), 3,08 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,60 (t, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,75 (d, 1H), 9,45 (széles s, 1H), 9,60 (s, 1H).

k) 5-[[2-(Amino-etil)-amino]-2-[2-(dimetil-amino)-etil]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 2,30 (s, 6H), 2,95 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,66 (d, 1H), 9,51 (s, 1H).

13. példa

2-Metil-5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

A 6. példa szerinti eljárással előállított 5-klór-2-metil-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-ont (0,013 g) hozzáadjuk 2-(dimetil-amino)-etil-aminhoz (0,34 ml). A sárga keveréket gyorsan refluxhőmérsékletre melegítjük, majd egy órán keresztül reflux mellett forraljuk. Enyhe nitrogénáram alkalmazása mellett végzett desztillációval eltávolítjuk a narancssárga oldatból a diamin feleslegét. Az így nyert narancssárga keveréket ezt követően szilikagélén végzett oszlopkromatográfia segítségével tisztítjuk, amelynek során gradienselúciót használunk: 1:99 térfogatarányú metanol/kloroform

(25 ml)→2:98 térfogatarányú metanol/kloroform (25 ml)→4:96 térfogatarányú metanol/kloroform (25 ml)→8:92 térfogatarányú metanol/kloroform (25 ml)→12:88 térfogatarányú metanol/kloroform (25 ml)→16:84 térfogatarányú metanol/kloroform (25 ml)→24:76 térfogatarányú metanol/kloroform (50 ml). Ennek eredményeképpen vöröses narancssárga szilárd anyag formájában és 0,010 g mennyiségben nyerjük a 2-metil-5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-ont.

Olvadáspont: 212–216 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,36 (s, 6H), 2,69 (t, 2H), 3,54 (q, 2H), 4,21 (s, 3H), 6,91 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,19 (széles s, 1H), 9,67 (s, 1H).

14. példa

5-[[2-(Dimetil-amino)-etil]-amino]-2-[2-(dimetil-amino)-etil]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

2-[2-(Dimetil-amino)-etil]-5-klór-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on (0,539 g) piridinnel (6,80 ml) készült, kevertetett oldatához nitrogénatmoszféra alatt *N,N*-dimetil-etilén-diamint (1,79 ml) adunk, majd az így nyert oldatot 12 órán keresztül 80 °C hőmérsékleten melegítjük. A piridint és az *N,N*-dimetil-etilén-diamin feleslegét rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítjuk. A kapott maradékot szilikagélén végzett oszlopkromatográfia útján tisztítjuk, amelynek során eluensként sorrendben a következő oldószerkezeletet alkalmazzuk: először metilén-klorid, ezt követően 95:5 térfogatarányú metilén-klorid/metanol oldószerkezelet, majd végül 95:5:0,5→95:5:1 térfogatarányú metilén-klorid/metanol/(koncentrált ammónium-hidroxid) oldószerkezelet. A kívánt, sárga színű terméket tartalmazó frakciókat összeöntjük, majd az oldószereket rotációs vákuumbepárló segítségével eltávolítjuk. Az így kapott maradékot (0,529 g) diizopropil-éterből kristályosítva sárga por formájában és 0,291 g mennyiségben nyerjük a címvegyületet, azaz az 5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-2-[2-(dimetil-amino)-etil]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-ont.

Olvadáspont: 110–111 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,31 (s, 6H), 2,38 (s, 6H), 2,71 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 3,55 (q, 2H), 4,65 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,30 (széles t, 1H), 9,71 (s, 1H).

15. példa

Izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on-származékok

A 13. vagy 14. példa szerinti eljárást követve, kiindulási anyagként a 7. példa szerinti eljárással előállított 2-[2-(*N*-terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-5-klór-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-ont, 2-[2-(dimetil-amino)-etil]-5-klór-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-ont, illetve 2-[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-klór-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-ont alkalmazva a következő vegyületeket állíthatjuk elő.

a) 2-[2-(*N*-terc-Butoxi-karbonil-amino)-etil]-5-[[2-(*N*-terc-butoxi-karbonil-amino)-etil]-amino]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

Olvadáspont: 211–213 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,40 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 3,55 (q, 2H), 3,65 (q, 2H), 3,77 (q, 2H), 4,69 (t, 2H), 5,55 (széles s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H), 9,10 (széles t, 1H), 9,38 (s, 1H).

b) 2-[2-(*N-terc*-Butoxi-karbonil-amino)-etil]-5-[[2-(amino)-etil]-amino]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2H)-on

A reakciót 50 °C hőmérsékleten, oldószerként dimetil-szulfoxidot alkalmazva hajtottuk végre.

Olvadáspont: 221–222 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,43 (s, 9H), 3,13 (t, 2H), 3,58 (q, 2H), 3,75 (q, 2H), 3,67 (t, 2H), 5,05 (széles s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,30 (széles s, 1H), 9,75 (s, 1H).

c) 2-[2-(*N-terc*-Butoxi-karbonil-amino)-etil]-5-[[2-(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-amino]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2H)-on

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1,48 (s, 9H), 3,25 (m, 4H), 3,74 (q, 2H), 3,80 (m, 4H), 4,68 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,75 (s, 1H).

d) 2-[2-(*N-terc*-Butoxi-karbonil-amino)-etil]-5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2H)-on

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,44 (s, 9H), 2,31 (s, 6H), 2,75 (t, 2H), 3,68 (q, 2H), 3,75 (q, 2H), 4,68 (t, 2H), 5,10 (széles m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,33 (széles t, 1H), 9,71 (s, 1H).

e) 5-[[2-(2-Hidroxi-etil)-amino]-etil]-amino]-2-[2-(dimetil-amino)-etil]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2H)-on

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 2,40 (s, 6H), 2,95 (t, 2H), 3,23 (m, 4H), 3,82 (m, 4H), 4,70 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,70 (s, 1H).

f) 2-[2-(Dimetil-amino)-etil]-5-[(2-amino-etil)-amino]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2H)-on;

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,39 (s, 6H), 2,95 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,68 (q, 2H), 4,68 (t, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,33 (széles t, 1H), 9,72 (s, 1H).

g) 2-[2-[(2-Hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[[2-(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-amino]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2H)-on

A reakciót 52 °C hőmérsékleten és oldószerként dimetil-szulfoxidot alkalmazva hajtuk végre.

Olvadáspont: 148–151 °C.

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 2,75 (m, 6H), 2,95 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 4,05 (m, 2H), 6,10 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,95 (d, 1H).

h) 2-[2-[(2-Hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[(2-amino-etil)-amino]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2H)-on

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 2,97 (t, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,68 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,66 (t, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,76 (s, 1H).

i) 2-[2-[(2-Hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[(3-amino-propil)-amino]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2H)-on

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 2,09 (m, 2H), 2,57 (t, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,53 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 4,66 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,68 (s, 1H).

5 j) 2-[2-[(2-Hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[[2-(metil-amino)-etil]-amino]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2H)-on

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 2,48 (s, 3H), 2,83 (t, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,58 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 4,67 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,67 (s, 1H).

10 k) 2-[2-[(2-Hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2H)-on

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 2,31 (s, 6H), 2,72 (t, 2H), 3,33 (m, 4H), 3,57 (t, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,71 (t, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,81 (d, 1H), 9,70 (s, 1H).

15 l) 2-[2-[(2-Hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[[2-(*N-terc*-butoxi-karbonil-amino)-etil]-amino]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2H)-on

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1,41 (s, 9H), 3,29 (m, 4H), 3,56 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 4,68 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,68 (s, 1H).

25

16. példa

A *terc*-Butoxi-karbonil-védőcsoport eltávolítása

A 10. példa szerinti eljárással előállított 2-[2-(*N-terc*-butoxi-karbonil-amino)-etil]-5-[[2-(*N-terc*-butoxi-karbonil-amino)-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2H)-on (0,104 g) abszolút etanollal (2,1 ml) készült, kevertetett szuszpenziójához nitrogénatmoszféra alatt cseppenként vízmentes hidrogén-klorid etanolos oldatát (5 M; 0,40 ml) adjuk. Az etanolos hidrogén-klorid-oldat beadagolásának ideje alatt előbb a kiindulási anyag feloldódik, majd egy sötétvörös szilárd anyag kiválása figyelhető meg. Ezt a szilárd anyagot abszolút etanollal visszaoldjuk és az oldatot 150 percen keresztül 40 °C hőmérsékleten melegítjük. A melegítés ideje alatt egy bíborvörös csapadék fokozatos kialakulását figyeljük meg. Szobahőmérsékletre történő lehűtést követően dietil-étert (10 ml) adunk a keverékhez, majd a csapadékot nitrogénatmoszféra alatti szivítás közben végzett szűrés alkalmazásával kinyerjük. Ennek eredményeképpen 0,070 g mennyiségben nyerjük a 2-[(2-amino-etil)-5-[(2-amino-etil)-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2H)-on-trihidrokloridot.

Olvadáspont: 247–250 °C.

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 3,40 (t, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,87 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,62 (d, 1H), 9,10 (s, 2H).

UV (H₂O): λ_{max} (E_{1%}) = 230 nm (650 cm); 240 nm (555 cm); 370 nm (244 cm); 591 nm (342 cm).

17. példa

A 16. példa szerinti eljárást követve kiindulási anyagként a 11., 12., 14. vagy 15. példa szerinti eljárással előállított megfelelő *N-terc*-butoxi-karbonil-származékokat alkalmazva trihidroklorid só formájában a következő vegyületeket állítjuk elő:

a) 2-[2-[(2-Hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[(2-amino-etil)-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 3,07 (t, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,69 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,83 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,78 (d, 1H), 9,15 (s, 1H).

b) 2-[2-Amino-etil]-5-[[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 3,28 (t, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,85 (m, 4H), 4,90 (t, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,72 (d, 1H), 9,77 (s, 1H).

c) 2-[2-Amino-etil]-5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

Olvadáspont: 224 °C (bomlás közben).

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 3,00 (s, 6H), 3,60 (t, 2H), 3,70 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,93 (t, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,77 (d, 1H), 9,43 (s, 1H).

UV (0,1 M HCl): λ_{max} (E_{1%}) = 236 nm (485 cm); 382 nm (205 cm); 507 nm (232 cm).

d) 2-[2-Amino-etil]-5-[(2-amino-etil)-amino]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on;

Olvadáspont: >260 °C.

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 3,42 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 5,05 (t, 2H), 7,32 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 9,55 (s, 1H).

UV (0,1 M HCl): λ_{max} (E_{1%}) = 245 nm (622 cm); 275 nm (181 cm); 351 nm (258 cm); 472 nm (327 cm); 494 nm (353 cm).

e) 5-[[2-[(2-Hidroxi-etil)-amino]-etil]-amino]-2-[2-amino-etil]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

f) 5-[[2-(Dimetil-amino)-etil]-amino]-2-[2-amino-etil]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

18. példa

2-[2-(Dimetil-amino)-etil]-5-[[2-(amino)-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on-dimaleát

A 12. példa szerinti eljárással előállított 5-[(2-amino-etil)-amino]-[2-[2-(dimetil-amino)-etil]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on (0,030 g) abszolút etanollal (1,5 ml) készült, 50 °C hőmérsékleten tartott, kevertetett oldatához cseppenként hozzáadjuk maleinsav (0,030 g) abszolút etanollal (0,4 ml) készült oldatát. A beadagolás befejezése után a reakciókeveréket további három percen keresztül 50 °C hőmérsékleten tartjuk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. Egy óra múlva a kivált bíborvörös, kristályos anyagot kiszűrjük, etanollal mossuk, majd vákuum alatt 40 °C hőmérsékleten szárítjuk. Ennek eredményeképpen 0,029 g mennyiségben nyerjük a kívánt 2-[2-(dimetil-amino)-etil]-5-[(2-amino-etil)-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on-dimaleátot.

Olvadáspont: 175–175,5 °C.

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 3,00 (s, 6H), 3,40 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,90 (t, 2H), 6,00 (s, 4H), 7,00 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,00 (s, 1H).

UV (0,1 M HCl): λ_{max} (E_{1%}) = 236 nm (436 cm); 382 nm (169 cm); 507 nm (190 cm).

19. példa

A 18. példa szerinti eljárást követve a megfelelő izokinoindazol-6(2*H*)-on-származékok maleinsavval

végzett sóképzésével a következő maleátsókat állítjuk elő.

a) 5-[[2-(Dimetil-amino)-etil]-amino]-2-[2-(dimetil-amino)-etil]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

5 Olvadáspont: 189–191 °C.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm: 2,88 (s, 12H), 3,37 (t, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,95 (q, 2H), 5,01 (t, 2H), 6,00 (s, 4H), 7,38 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,20 (széles t, 1H), 9,55 (s, 1H).

10 UV (H₂O): λ_{max} (E_{1%}) = 368 nm (154 cm); 469 nm (206 cm); 490 nm (211 cm).

b) 5-[[2-(Dimetil-amino)-etil]-amino]-2-[2-(dimetil-amino)-etil]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

Olvadáspont: 142–146 °C.

15 ¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 3,00 (s, 6H), 3,05 (s, 6H), 3,60 (t, 2H), 3,92 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 5,07 (t, 2H), 6,15 (s, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 9,30 (s, 1H).

UV (H₂O): λ_{max} (E_{1%}) = 292 nm (108 cm); 352 nm

20 (133 cm); 476 nm (215 cm).

c) 5-[[2-[(2-Hidroxi-etil)-amino]-etil]-amino]-2-[2-(dimetil-amino)-etil]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2*H*)-on

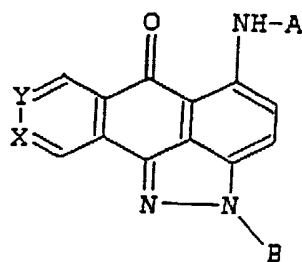
Olvadáspont: 156–157 °C.

¹H-NMR (D₂O) δ ppm: 3,05 (s, 6H), 3,30 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,88 (m, 4H), 4,03 (t, 2H), 4,96 (t, 2H), 6,00 (s, 4H), 7,00 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,05 (s, 1H).

UV (H₂O): λ_{max} (E_{1%}) = 368 nm (1057 cm); 491 nm (210 cm).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű 5-(alkil-amino)-izokinoindazol-6-(2*H*)-on származékok – mint szabad bázisok és ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható savakkal képezett sói –,



(I)

amelyek képletében

50 X és Y egyikének jelentése metincsoport és a másik jelentése nitrogénatom,

A és B jelentése azonosan vagy egymástól eltérően a következő csoportok valamelyike:

1–7 szénatomos alkilcsoport vagy –NR₂R₃ általános képletű csoporttal egyszerűen helyettesített (2–7) szénatomos alkilcsoport, adott esetben egy hidroxicsoporthal helyettesített 2–7 szénatomos alkilcsoport, amelyet egy –NH-csoport szakít meg, R₂ és R₃ jelentése azonosan vagy egymástól eltérően hidrogénatom,

- 1–7 szénatomos alkilcsoport vagy hidroxicsoporttal egyszerűen helyettesített (2–7 szénatomos) alkilcsoport.
2. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben
- Y jelentése szénatom és
- X jelentése nitrogénatom.
3. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben
- Y jelentése nitrogénatom és
- X jelentése szénatom.
4. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben
- A és B jelentése egymástól függetlenül a következő csoportok valamelyike:
- $-(CH_2)_p-NH_2$ általános képletű csoport, amelyben p értéke 2 vagy 3;
 - $-(CH_2)_p-NR_2R_3$ általános képletű csoport, amelyben p értéke a fentiekben meghatározott, valamint R_2 és R_3 jelentése metilcsoport;
 - $-(CH_2)_p-NR_2R_3$ általános képletű csoport, amelyben p értéke a fentiekben meghatározott, valamint R_2 jelentése hidrogénatom, és R_3 jelentése metilcsoport;
 - $-(CH_2)_p-NH-(CH_2)_q-OH$ általános képletű csoport, amelyben p és q értéke egymástól függetlenül 2 vagy 3.
5. Egy 1. igénypont szerinti vegyület a következő csoportból kiválasztva:
- 2-[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2H)-on;
 - 2-[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[(3-amino-propil)-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2H)-on;
 - 2-[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[(2-amino-etil)-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2H)-on;
 - 2-[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[[2-(metil-amino)-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2H)-on;
 - 2-[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2H)-on;
 - 5-[[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-amino]-2-[2-(dimetil-amino)-etil]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2H)-on;
 - 5-[[2-(2-amino-etil)-amino]-2-[2-(dimetil-amino)-etil]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2H)-on;
 - 5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-2-[2-(dimetil-amino)-etil]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2H)-on;
 - 5-[[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-amino]-2-[2-(dimetil-amino)-etil]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2H)-on;
 - 5-[[2-(2-amino-etil)-amino]-2-[2-(dimetil-amino)-etil]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2H)-on;
 - 5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-2-[2-(dimetil-amino)-etil]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2H)-on;
 - 2-[2-amino-etil]-5-[[2-[(2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2H)-on;
 - 2-[2-amino-etil]-5-[(2-amino-etil)-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2H)-on;
 - 2-[2-amino-etil]-5-[[2-(metil-amino)-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2H)-on;
 - 2-[2-amino-etil]-5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2H)-on;
 - 2-metil-5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-izokino[5,6,7-*cd*]indazol-6(2H)-on;
 - 2-metil-5-[[2-(dimetil-amino)-etil]-amino]-izokino[8,7,6-*cd*]indazol-6(2H)-on.
6. Betegekben előforduló tumorok kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény, amely egy 1. igénypont szerinti vegyületet és egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható hígítószer vagy vivőanyagot tartalmaz.