



P 0 4 0 1 2 5 1

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY 316/119

Helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok sói,
ejáró's előállításiukra

~~GRÜNENTHAL GmbH~~

~~ezeket hatóanyagként tartalmazó
gyógyszerkészítmények
Zieglerstrasse 6, D-52078 Aachen, Németország~~

Bejelentés napja: 2002. 08. 05.
A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP02/08729
A nemzetközi közzététel száma: WO 03/013530
~~Elsőbbsége: 2001. 08. 03. 101 37 488.7 DE~~

K I V O N A T

Találmányunk (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok sóira, e vegyületek előállítására, gyógyszerek előállítására történő felhasználására, valamint a fenti sókat tartalmazó gyógyszerekre vonatkozik.

A fenti vegyületek különösen fájdalom kezelésére alkalmasak.

A képletben

R^1 és R^2 együtt adott esetben helyettesített

- (CH₂)_n- (ahol n értéke 3-10)
- CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-,
- CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-,
- CH₂-CH=CH-CH₂-,
- CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-,
- CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-,
- O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-,
- O-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-,
- CH₂-O-CH₂-,
- CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH₂-,

(A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H) vagy (I) képletű csoportot képez (ahol X jelentése oxigén- vagy kénatom);

R^3 jelentése hidrogénatom; adott esetben helyettesített alkil-, alkenil- vagy alkinil-csoport; adott esetben helyettesített cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus; adott esetben helyettesített alkil-aril- vagy alkil-heteroaril-csoport; adott esetben helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport;

R^4 jelentése R^{4a} vagy ZR^{4a} ;

R^5 , R^6 , R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; adott esetben helyettesített alkil-, alkenil- vagy alkinil-csoport;

OR^{14} , $OC(O)R^{14}$, $OC(S)R^{14}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, $C(S)R^{14}$, $C(S)OR^{14}$, SR^{14} , $S(O)R^{14}$ illetve $S(O)_2R^{14}$;

$NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $C(NR^{15})NR^{16}R^{17}$, $NR^{15}C(S)R^{16}$, $C(S)NR^{15}R^{16}$ vagy $C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ vagy $S(O_2)NR^{15}R^{16}$; vagy

R^5 és R^6 , R^6 és R^7 vagy R^7 és R^8 együtt $=CR^{18}-CH=CH-CH=$ vagy $=CH-CR^{18}=CH-CH=$ képletű csoportot képez;

vagy

R^1 jelentése adott esetben helyettesített alkil-csoport; adott esetben helyettesített cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus;

R^2 jelentése hidrogénatom; adott esetben helyettesített alkil-csoport; adott esetben helyettesített fenil-csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom; adott esetben helyettesített alkil-, alkenil- vagy alkinil-csoport; adott esetben helyettesített cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus; és

R^4 - R^8 jelentése a fenti.

jelölő tábla (1)

Leírás

P 04 01251

A2



Képviselő: Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Társképviselő: Dr. Miskolczi Mária ügyvéd

316/119

Helyettesített 1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav-származékok sói,
és ezeket hatóanyagként
tartalmazó
gyógyszerkészítmények
Zieglerstrasse 6, D-52078 Aachen, Németország

ejárá's előmítasúra

GRÜNENTHAL GmbH

Feltalálók:

SUNDERMANN Corinna

Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen, DE

PRZEWOSNY Michael

Suermondplatz 3, 52062 Aachen, DE

ENGLBERGER Werner

Sonnenweg 1, 52223 Stolberg, DE

Bejelentés napja: 2002. 08. 05.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP02/08729

A nemzetközi közzététel száma: WO 03/013530

Elsőbbsége: 2001. 08. 03. 101 37 488.7 DE

Találmányunk helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékokra és sóikra, e vegyületek előállítási eljárására, a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyszerekre és e vegyületeknek bizonyos indikációkban - különösen fájdalom kezelésére - felhasználható gyógyszerek előállítására történő alkalmazására vonatkozik.

A krónikus és nem-krónikus fájdalomállapotok kezelése a gyógyászatban nagy jelentőségű. Világviszonylatban igény mutatkozik a krónikus és nem-krónikus fájdalomállapotoknak a betegek számára megfelelő és cél-orientált kezelése iránt; mimellett ezen a sikeres és betegek számára megfelelő fájdalomkezelés értendő. Ezt az igényt mutatja továbbá az utóbbi időben az alkalmazott analgetika, illetve a nocicepció alap kutatása terén megjelent tudományos közlemények nagy száma is.

A klasszikus opioidok (pl. morfin) az erőstől legerősebbig terjedő fájdalmak kezelésénél jól alkalmazhatók. A klasszikus opioidok felhasználását azonban ismert mellékhatásaik (pl. légzésdepresszió, hányás, szédülés, székrekedés és tolerancia kifejlődése) korlátozzák. Ezenkívül a klasszikus opioidok neuropátiás vagy incidentális fájdalmak kezelésénél kevésbé hatékonyak; ezekben a fájdalmakban különösen a tumorbetegyek szenvednek.

Az opioidok analgetikus hatásukat az ún. G-fehérjéhez kapcsolódó receptorok családjához tartozó membránállású receptorokhoz való kötődésen keresztül fejtik ki. A receptorok altípusainak biokémiai és farmakológiai jellemzése alapján remélhető, hogy altípus-specifikus opioidok, pl. a morfintól eltérő hatás/mellékhatás profillal rendelkeznek majd. További farmakológiai vizsgálatok időközben ezen opioid-receptorok több altípusának létezését valószínűsítették (μ_1 , μ_2 , κ_1 , κ_2 , κ_3 , δ_1 és δ_2).

Ezenkívül további receptorok és ioncsatornák ismertek, amelyek lényegében a fájdalomkeletkezés és fájdalom továbbvezetés rendszerében részt vesznek. Különösen fontos az NMDA-ioncsatorna: a szinapszisok kommunikációjának jelentős része ezen az ioncsatornán keresztül játszódik le. A neuronális sejtek és környezetük közötti kalcium-ioncserre ezen a csatornán keresztül történik.

A "patch-clamp" technika kifejlődésével az ioncsatorna-szelektív anyagok fiziológiai jelentőségéről ismeretek szerezhetők. Így egyértelműen kimutatták az NMDA-antagonistáknak a sejtek belsejébe történő kalcium-ion beáramlásra kifejtett hatását. Azt találták továbbá, hogy ezek az anyagok saját antinociceptív potenciállal rendelkeznek (pl. ketamin). Ezzel kapcsolatban fontos, hogy a hatásmechanizmus egészen más mint pl. az opiátok esetében, mert az NMDA-antagonisták a fájdalom továbbvezetésnél közvetlenül a sejtek döntő kalciumháztartásába avatkoznak be. Ezáltal első ízben nyílik lehetőség a neuropátiás fájdalomformák sikeres kezelésére.

A tetrahidrokinolin-származékok családja tartozó különböző NMDA-antagonistákat az irodalomban leírtak. Így pl. hivatkozunk a *J. Med. Chem.*, 35, 1954-1968 (1992); *J. Med. Chem.*, 35, 1942-1953 (1992) és *Med. Chem. Res.*, 1, 64-73 (1991) közleményre, valamint az EP 386 839, WO 97/12879 A1, WO 98/07704 A1 és WO 98/42673 A1 sz. nemzetközi közzétételi iratokra. Ezek az irodalmi helyeken - különösen a közrebocsátott szabadalmi bejelentésekben - nagyszámú lehetséges indikációt soroltak fel, közöttük a fájdalomterápiát is. E vegyületek hatékonysága és felhasználhatósága azonban továbbra is nyitott kérdés és ezért igény mutatkozik további hatóanyagok kifejlesztése iránt.

Találmányunk célkitűzése a fájdalomterápiában - különösen a krónikus és neuropátiás fájdalmak terápiájában - felhasználható analgetikus hatású vegyületek - különösen NMDA-antagonisták - kifejlesztése. Találmányunk további célkitűzése olyan új vegyületek kifejlesztése, amelyek mellékhatásokat (pl. émelygés, hányás, függőség, légzésdepresszió vagy székrekedés) a lehető legkisebb mértékben mutatnak.

Találmányunk tárgya (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok, a megadott formában vagy savak vagy bázisok vagy sóik, különösen gyógyászati algalmas sóik alakjában, vagy szolvátjaik, különösen hidrátjaik alakjában; különösen gyógyászati algalmas kationokkal, illetve bázisokkal vagy anionokkal, illetve savakkal képezett sóik formájában; adott esetben a racémátok, tiszta sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek, vagy a sztereoizomerek - különösen enantiomerek vagy diasztereomerek - tetszés szerinti arányú keverékei formájában.

A képletben

vagy

R^1 és R^2 együtt helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített

$-(CH_2)_n-$ (ahol n értéke 3-10)

$-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$,

$-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$,

$-CH_2-CH=CH-CH_2-$,

$-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-$,

$-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$,

$-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-$,

$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$,

$-CH_2-O-CH_2-$,

$-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-CH_2-$,

(A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H) vagy (I) képletű csoportot képez (ahol X jelentése oxigén- vagy kénatom);

R^3 jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-18 szénatomos alkil-, 2-18 szénatomos alkenil- vagy 2-18 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus, amelyben legalább az egyik szénatom helyén a gyűrűben nitrogén-, kén- vagy oxigénatom van jelen; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített alkil-aril- vagy alkil-heteroaril-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport;

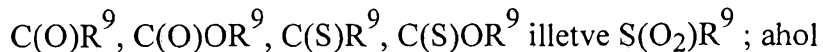
R^4 jelentése R^{4a} vagy ZR^{4a} ; ahol

Z jelentése egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil- vagy 2-6 szénatomos alkinil-csoport; ahol

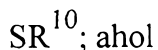
R^{4a} jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-12 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkenil- vagy 2-12 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, illetve



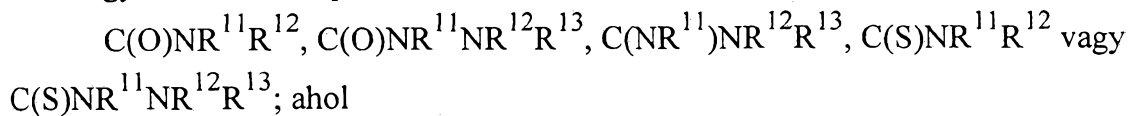
egy megfelelő heterociklus, amelyben a gyűrű legalább egyik szénatomja helyén kén-, oxigén- vagy nitrogénatom van jelen; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport;



R^9 jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus, amelyben a gyűrű legalább egyik szénatomja helyén kén-, oxigén- vagy nitrogénatom van jelen; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített alkil-aril- vagy alkil-heteroaril-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport; különösen fenetil-, 1-adamantil-, 2-adamantil-, 1-naftil- vagy 2-naftil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-, vagy tiazolil-csoport;



R^{10} jelentése helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport;



R^{11} , R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-18 szénatomos alkil-, 2-18 szénatomos alkenil- vagy 2-18 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus, amely gyűrűjében legalább az egyik szénatom helyén kén-, oxigén- vagy nitrogénatom van jelen; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített alkil-aril- vagy alkil-heteroaril-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport;

R^5 , R^6 , R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport;

OR^{14} , $OC(O)R^{14}$, $OC(S)R^{14}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, $C(S)R^{14}$, $C(S)OR^{14}$, SR^{14} , $S(O)R^{14}$ illetve $S(O)_2R^{14}$; ahol

R^{14} jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus, amelynél a gyűrű legalább egyik szénatomja helyén kén-, oxigén- vagy nitrogénatom van jelen; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített alkil-aril- vagy alkil-heteroaril-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport;

$NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $C(NR^{15})NR^{16}R^{17}$, $NR^{15}C(S)R^{16}$, $C(S)NR^{15}R^{16}$ vagy $C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ vagy $S(O_2)NR^{15}R^{16}$; ahol

R^{15} , R^{16} és R^{17} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; oxigénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-18 szénatomos alkil-, 2-18 szénatomos alkenil- vagy 2-18 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus, amelynél a gyűrű legalább egyik szénatomja helyén kén-, oxigén- vagy nitrogénatom van jelen; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített alkil-aril- vagy alkil-heteroaril-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport; vagy

R^{15} és R^{16} vagy R^{16} és R^{17} együtt telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoportot, illetve egy megfelelő heterociklust képez, amelyben a gyűrű legalább egyik szénatomja helyén kén-, oxigén- vagy nitrogénatom van jelen; vagy

R^5 és R^6 , R^6 és R^7 vagy R^7 és R^8 együtt $=CR^{18}-CH=CH-CH=$ vagy $=CH-CR^{18}=CH-CH=$ képletű csoportot képez; ahol

R^{18} jelentése H, F, Cl, Br, I, OH vagy egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport;

azzal a feltétellel, hogy

ha R^1 és R^2 együtt $-CH=CH-CH_2-$ vagy (G) képletű csoportot képez és R^3 jelentése

(-)-p-mentan-3-ol, különösen mentol vagy borneol, úgy egyidejűleg nem lehet R^7 klór-atom és R^5 , R^6 és R^8 hidrogénatom;

ha R^1 és R^2 együtt $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ csoportot képez és R^3 jelentése metil-csoport, úgy egyidejűleg nem lehet R^7 hidrogénatom, klóratom vagy metoxi-csoport és R^5 , R^6 és R^8 hidrogénatom;

ha R^{1b} és R^{2a} együtt $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ csoportot képez és R^3 jelentése hidrogénatom, úgy nem lehet egyidejűleg R^7 metoxi- vagy karbamoil-csoport és R^5 , R^6 és R^8 hidrogénatom, R^5 és R^7 metil-csoport és R^6 és R^8 hidrogénatom, vagy R^5 metoxi-csoport és R^6 , R^7 és R^8 hidrogénatom;

ha R^{1b} és R^{2a} együtt (G) vagy $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ képletű csoportot képez és R^3 jelentése etil-csoport, úgy nem lehet egyidejűleg R^7 hidrogénatom, klóratom, metil-, metoxi- vagy nitro-csoport és R^5 , R^6 és R^8 hidrogénatom, vagy R^5 nitro-csoport és R^6 , R^7 és R^8 hidrogénatom;

vagy

R^1 jelentése egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus, amelynek a gyűrűjében legalább az egyik szénatom helyén kén-, oxigén- vagy nitrogénatom van jelen; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített alkil-aril-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril-csoport;

OR¹⁹, SR¹⁹, SO₂R¹⁹; ahol R^{19} jelentése egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus, amelynek a gyűrűjében az egyik szénatom helyén kén-, oxigén- vagy nitrogénatom van jelen; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített alkil-aril-, aril-, alkil-heteroaril- vagy heteroaril-csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített fenil-csoport; mimellett, ha R^2 jelentése fenil-csoport, úgy R^1 jelentése kötelőzően aril-, O-aril- vagy S-aril-csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-18 szénatomos alkil-, 2-18 szénatomos alkenil- vagy 2-18 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus, amelynek a gyűrűjében legalább az egyik szénatom helyén nitrogén-, kén- vagy oxigénatom van jelen; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített alkil-aril- vagy alkil-heteroaril-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport;

R^4 jelentése R^{4a} vagy ZR^{4a} ; ahol

Z jelentése egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil- vagy 2-6 szénatomos alkinil-csoport; ahol

R^{4a} jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-12 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkenil- vagy 2-12 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport; illetve egy megfelelő heterociklus, amelynek a gyűrűjében legalább az egyik szénatom helyén kén-, oxigén- vagy nitrogénatom van jelen; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport;

$C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(S)R^9$, $C(S)OR^9$ illetve $S(O_2)R^9$; ahol

R^9 jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus, amelynek a gyűrűjében legalább az egyik szénatom helyén kén-, oxigén- vagy nitrogénatom van jelen; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített alkil-aril- vagy alkil-heteroaril-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport; különösen fenetil-, 1-adamantil-, 2-adamantil-, 1-naftil- vagy 2-naftil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-, vagy tiazolil-csoport;

SR^{10} ; ahol

R^{10} jelentése helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport;

$C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, $C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$, $C(S)NR^{11}R^{12}$ vagy $C(S)NR^{11}NR^{12}R^{13}$; ahol

R^{11} , R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-18 szénatomos alkil-, 2-18 szénatomos alkenil- vagy 2-18 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, vagy egy megfelelő heterociklus, amelynek a gyűrűjében legalább az egyik szénatom helyén kén-, oxigén- vagy nitrogénatom van jelen; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített alkil-aril- vagy alkil-heteroaril-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport;

R^5 , R^6 , R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport;

OR^{14} , $OC(O)R^{14}$, $OC(S)R^{14}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, $C(S)R^{14}$, $C(S)OR^{14}$, SR^{14} , $S(O)R^{14}$ illetve $S(O)_2R^{14}$; ahol

R^{14} jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus, amelynek a gyűrűjében legalább az egyik szénatom helyén kén-, oxigén- vagy nitrogénatom van jelen; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített alkil-aril- vagy alkil-heteroaril-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport;

$NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $C(NR^{15})NR^{16}R^{17}$, $NR^{15}C(S)R^{16}$, $C(S)NR^{15}R^{16}$ vagy $C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ vagy $S(O_2)NR^{15}R^{16}$; ahol

R^{15} , R^{16} és R^{17} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; oxigénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-18 szénatomos alkil-, 2-18 szénatomos alkenil- vagy 2-18 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus, amelynek a gyűrűjében legalább egyik szénatom helyén kén-, oxigén- vagy nitrogénatom van jelen;

helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített alkil-aril- vagy alkil-heteroaril-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport; vagy

R^{15} és R^{16} vagy R^{16} és R^{17} együtt telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoportot, illetve egy megfelelő heterociklust képez, amelyben a gyűrű legalább egyik szénatomja helyén kén-, oxigén- vagy nitrogénatom van jelen; vagy

R^5 és R^6 , R^6 és R^7 vagy R^7 és R^8 együtt $=CR^{18}-CH=CH-CH=$ vagy $=CH-CR^{18}=CH-CH=$ képletű csoportot képez; ahol

R^{18} jelentése H, F, Cl, Br, I, OH vagy egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport;

azzal a feltétellel, hogy

ha R^4 , R^6 , R^7 és R^8 jelentése hidrogénatom, úgy

- egyidejűleg nem lehet R^1 metil-csoport, R^3 hidrogénatom vagy metil-csoport és R^2 és R^5 hidrogénatom;
- egyidejűleg nem lehet R^1 helyettesítetlen fenil-csoport, R^3 etil-csoport és R^2 és R^5 hidrogénatom;

ha R^4 , R^5 , R^6 és R^8 jelentése hidrogénatom, úgy
- egyidejűleg nem lehet R^1 S-fenil-csoport, R^2 hidrogénatom, R^7 klóratom és R^3 metil-csoport; vagy
- egyidejűleg nem lehet R^1 -S-2-piridinil-csoport, R^2 metil-csoport, R^7 metoxi-csoport és R^3 - $CH_3-CH=CH_2$ képletű csoport; vagy

ha R^2 , R^4 , R^5 és R^7 jelentése hidrogénatom és R^6 és R^8 jelentése klóratom, úgy
- egyidejűleg nem lehet R^1 dioxolan-csoport és R^3 - CH_2-CH_2-OH csoport.

A találmány szerinti 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok, illetve sóik jelentős analgetikus hatással rendelkeznek és egyúttal a glicin-kötődési helyet szelektíven megtámadó NMDA-antagonisták.

A jelen szabadalmi leírásban szereplő kifejezések értelmezése a következő:



Az "alkil-csoport", illetve "cikloalkil-csoport" kifejezésen telített vagy telítetlen (azonban nem-aromás), egyenesláncú, elágazóláncú vagy ciklikus, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített szénhidrogén-csoportok értendők. Az "1-2 szénatomos alkil-csoport" jelentése C1- vagy C2-alkil-csoport; az "1-3 szénatomos alkil-csoport" jelentése C1-, C2- vagy C3-alkil-csoport; az "1-4 szénatomos alkil-csoport" jelentése C1-, C2-, C3- vagy C4-alkil-csoport; az "1-5 szénatomos alkil-csoport" jelentése C1-, C2-, C3-, C4- vagy C5-alkil-csoport; az "1-6 szénatomos alkil-csoport" jelentése C1-, C2-, C3-, C4-, C5- vagy C6-alkil-csoport; az "1-7 szénatomos alkil-csoport" jelentése C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- vagy C7-alkil-csoport; az "1-8 szénatomos alkil-csoport" jelentése C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- vagy C8-alkil-csoport; az "1-10 szénatomos alkil-csoport" jelentése C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- vagy C10-alkil-csoport; és az "1-18 szénatomos alkil-csoport" jelentése C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- vagy C18-alkil-csoport. A "3-4 szénatomos cikloalkil-csoport" jelentése C3- vagy C4-cikloalkil-csoport; a "3-5 szénatomos cikloalkil-csoport" jelentése C3- vagy C4- vagy C5-cikloalkil-csoport; a "3-6 szénatomos cikloalkil-csoport" jelentése C3- vagy C4-, C5- vagy C6-cikloalkil-csoport; a "3-7 szénatomos cikloalkil-csoport" jelentése C3- vagy C4-, C5-, C6- vagy C7-cikloalkil-csoport; a "3-8 szénatomos cikloalkil-csoport" jelentése C3- vagy C4-, C5-, C6-, C7- vagy C8-cikloalkil-csoport; a "4-5 szénatomos cikloalkil-csoport" jelentése C4- vagy C5-cikloalkil-csoport; a "4-6 szénatomos cikloalkil-csoport" jelentése C4-, C5- vagy C6-cikloalkil-csoport; a "4-7 szénatomos cikloalkil-csoport" jelentése C4-, C5-, C6- vagy C7-cikloalkil-csoport; az "5-6 szénatomos cikloalkil-csoport" jelentése C5- vagy C6-cikloalkil-csoport; és az "5-7 szénatomos cikloalkil-csoport" jelentése C5-, C6- vagy C7-cikloalkil-csoport. A "cikloalkil-csoport" definíció az olyan telített cikloalkil-csoportokra is kiterjed, amelyekben egy vagy két szénatom helyén kén-, nitrogén- vagy oxigén-heteroatom van jelen. A "cikloalkil-csoport" kifejezés továbbá előnyösen a gyűrűben heteroatomot nem tartalmazó, egyszeresen vagy többszörösen, előnyösen egyszeresen telítetlen, azonban nem-aromás jellegű cikloalkil-csoportokra is vonatkozik. Az alkil- illetve cikloalkil-csoportok előnyös képviselői az alábbiak: metil-, etil-, vinil- (etenil), propil-, allil- (2-propenil), 1-propinil-, metil-etil-, butil-, 1-metil-propil-, 2-metil-propil-, 1,1-dimetil-etil-, pentil-, 1,1-dimetil-propil-, 1,2-dimetil-propil-, 2,2-dimetil-propil-, hexil-, 1-metil-pentil-, ciklopropil-, 2-metil-ciklo-propil-, ciklopropil-metil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklopentil-metil-, ciklo-

hexil-, cikloheptil-, ciklooktil-, továbbá adamantil-, CHF₂, CF₃, CH₂OH csoport, valamint pirazolinon-, oxopirazolinon-, [1,4]dioxán- vagy dioxolán-csoport.

Az alkil- és cikloalkil-csoportok vonatkozásában a "helyettesített" jelző azt jelenti, hogy e csoportok egyik hidrogénatomja helyén fluor-, klór-, bróm-, jódatom, amino-, merkaptogrupp vagy hidroxil-csoport van jelen. A "többszörösen helyettesített" csoportok esetében a helyettesítők ugyanahhoz vagy különböző atomokhoz kapcsolódhatnak és azonosak vagy különbözőek lehetnek. A trifluor-metil-csoport esetében a három fluoratom ugyanahhoz a szénatomhoz kapcsolódik, míg a -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂ csoport esetében a helyettesítők különböző szénatomokhoz kapcsolódnak. A helyettesítő különösen előnyösen fluoratom, klóratom vagy hidroxil-csoport lehet.

A "(CH₂)₃₋₆" csoport jelentése -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- és -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- csoport; míg a "(CH₂)₁₋₄" jelentése -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- és -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- csoport.

Az "aril-csoport" kifejezés legalább egy aromás gyűrűből álló, azonban heteroatomot nem tartalmazó gyűrűrendszerekre vonatkozik, pl. fenil-, naftil-, fluorantenil-, fluorenil-, tetralinil- vagy indanil-csoport, előnyösen 9H-fluorenil- vagy antraceniil-csoport. Az aril-csoportok helyettesíthetetlenek vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesítve lehetnek.

A "heteroaril-csoport" kifejezésen legalább egy telítetlen gyűrűt és egy vagy több nitrogén-, oxigén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó, helyettesíthetetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített heterociklikus gyűrűrendszerek értendők. A heteroaril-csoport pl. furán-, benzofurán-, tiofen-, benzotiofen-, pirrol-, piridin-, pirimidin-, pirazin-, kinolin-, izokinolin-, ftalazin-, benzo[1,2,5]tiadiazol-, benzotiazol-, indol-, benzotriazol-, benzodioxolan-, benzodioxán-, karbazol-, indol- vagy kinazolin-gyűrű lehet.

Az aril- és heteroaril-csoportok esetében a "helyettesített" jelző azt jelenti, hogy a szóban forgó aril- vagy heteroaril-csoport R²², OR²², halogén-, előnyösen fluor- és/vagy klóratom, trifluor-metil-, ciano-, nitro-, NR²³R²⁴, telített 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénato-

mos alkoxi-, 3-8 szénatomos cikloalkoxi-, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy 2-6 szénatomos alkilén-helyettesítőt hordoz.

R^{22} jelentése hidrogénatom; 1-10 szénatomos alkil-, előnyösen 1-6 szénatomos alkil-csoport; aril- vagy heteroaril-csoport; vagy 1-3 szénatomos alkilén-csoporton keresztül kapcsolódó aril- vagy heteroaril-csoport; mimellett ezek az aril- vagy heteroaril-csoportok aril- vagy heteroaril-csoporttal nem lehetnek helyettesítve.

R^{23} és R^{24} azonos vagy különböző és jelentése hidrogénatom; 1-10 szénatomos, előnyösen 1-6 szénatomos alkil-csoport; aril- vagy heteroaril-csoport; vagy 1-3 szénatomos alkilén-csoporton keresztül kapcsolódó aril- vagy heteroaril-csoport; mimellett ezek az aril- vagy heteroaril-csoportok aril- vagy heteroaril-csoporttal nem lehetnek helyettesítve; vagy R^{23} és R^{24} együtt $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{26}CH_2CH_2$ vagy $(CH_2)_{3-6}$ képletű gyűrűt képez; és

R^{25} jelentése hidrogénatom; 1-10 szénatomos, előnyösen 1-6 szénatomos alkil-csoport; aril- vagy heteroaril-csoport; vagy 1-3 szénatomos alkilén-csoporton keresztül kapcsolódó aril- vagy heteroaril-csoport; mimellett ezek az aril- és heteroaril-csoportok aril- vagy heteroaril-csoporttal nem lehetnek helyettesítve.

A "sók" kifejezésen a találmányunk szerinti vegyületek ionos formában levő, illetve töltött és ellen-ionnal (kationnal vagy anionnal) kapcsolt, illetve oldatban levő formái értendők. Idetartoznak továbbá a találmány szerinti hatóanyagok más molekulákkal és ionokkal képezett komplexei, különösen az ionos kölcsönhatással képezett komplexek.

A "gyógyászatiilag alkalmas kationokkal vagy bázisokkal képezett sók" kifejezésen legalább egy - általában deprotonált sav alakjában levő - találmány szerinti vegyületet anionként és legalább egy, a humán- és/vagy állatgyógyászatban felhasználható, előnyösen szervesetlen kationt tartalmazó sók értendők. A kationokkal vagy bázisokkal képezett gyógyászatiilag alkalmas sók különösen előnyösen alkálifém- vagy alkáliföldfém-sók, továbbá ammónium-sók, különösen előnyösen mono- vagy dinátrium-sók, mono- vagy dikálium-sók, magnézium- vagy kalcium-sók lehetnek.



A "gyógyászatilag alkalmas anionokkal vagy savakkal képezett sók" kifejezés legalább egy találmány szerinti vegyületet - pl. a nitrogénatomon protonált formában - mint kationt és legalább egy, a humán- és/vagy állatgyógyászatban felhasználható aniont tartalmazó sókra vonatkozik. A só-képzéshez előnyösen a humán- és/vagy állatgyógyászatban felhasználható szerves vagy szervetlen savak alkalmazhatók, pl. az alábbi savak: sósav, bróm-hidrogénsav, kénsav, metánszulfonsav, hangyasav, ecetsav, oxálsav, borostyánkősav, borkősav, mandulasav, fumársav, tejsav, citromsav, glutaminsav, 1,1-dioxo-1,2-dihidro- λ^6 -benzo[d]izotiazol-3-on (szacharinsav), monometil-szebacinsav, 5-oxo-prolin, hexán-1-szulfonsav, nikotinsav, 2-, 3- vagy 4-amino-benzoészav, 2,4,6-trimetil-benzoészav, α -liponsav, acetyl-glicin, acetyl-szalicilsav, hippursav és/vagy aszparaginsav. Különösen előnyösek a hidroklorid-sók.

Előnyösek a találmány szerinti (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok gyógyászatilag alkalmas kationokkal, illetve bázisokkal képezett sói. Ezeket a sókat a jelen szabadalmi leírásban az (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok "találmány szerinti sóinak" nevezzük. Ezt a kifejezést azonban nem korlátozzuk a találmány szerinti helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok kationokkal, illetve bázisokkal képezett sóira, hanem a "gyógyászatilag alkalmas sók" kifejezés a gyógyászatilag alkalmas anionokkal, illetve savakkal képezett sókra is kiterjed. A találmány szerinti (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok köre tehát a szabad bázisokra vagy szabad savakra vagy gyógyászatilag alkalmas kationokkal, illetve bázisokkal vagy anionokkal, illetve savakkal képezett sókra is kiterjed.

Találmányunk előnyös kiviteli alakját képezik azok az (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok és sóik, amelyekben

R^4 jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport;

$C(O)R^9$; ahol

R^9 jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport; különösen fenetil-, 1-adamantil-, 2-adamantil-, 1-naftil- vagy 2-naftil-, 2-, 3- vagy 4-piridil- vagy tiazolil-csoport.

Különösen előnyösek azok a találmány szerinti helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok és sóik, amelyekben

R^4 jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített fenil-csoport; előnyösen hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport, különösen hidrogénatom.

Találmány előnyös kiviteli alakját képezik azok az (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok és sóik, amelyekben

R^3 jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus, amelynek a gyűrűjében legalább az egyik szénatom helyén nitrogén- vagy oxigénatom van jelen; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített alkil-aril-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport.

Különösen előnyösek azok a találmány szerinti (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok és sóik, amelyekben

R^3 jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített fenil-, benzil- vagy fenetil-csoport; előnyösen hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport, különösen hidrogénatom.

Különösen előnyösek azok a találmány szerinti (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok és sóik, amelyekben

R^1 és R^2 együtt $-O-CH_2-CH_2-$, $(-CH_2-)_n$ csoportot (ahol n értéke 3-6, előnyösen 3 vagy 6), $-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ csoportot, (F), (A), (C), (E), (K) vagy (L) képletű csoportot, előnyösen $-CH=CH-CH_2-$ vagy $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ csoportot, különösen előnyösen $-CH=CH-CH_2-$ csoportot képez.

Előnyösek továbbá azok a találmány szerinti (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok és sóik, amelyekben

R^1 jelentése helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített fenil-, naftil- vagy antraceni-csoport; OR^{19} vagy SR^{19} , ahol

R^{19} jelentése egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-6 szénatomos alkil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril-csoport;

előnyösen helyettesítetlen vagy egy vagy több alábbi szubsztituenssel helyettesített antraceni-, naftil- vagy különösen fenil-csoport: fluor-, klór-, bróm-, jódatom, metoxi-, etoxi-, propoxi-, metil-, etil-, propil- (n-propil, izopropil), butil- (n-butil, izobutil, terciér-butil), karboxi-, nitro-, benziloxi-, fenil-, hidroxil-, fenoxil-, trifluor-metil-, dioxolil- vagy metil-tio- vagy

OR^{19} vagy SR^{19} csoport; ahol

R^{19} jelentése egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoport, telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril-csoport;

különösen helyettesítetlen fenil-, naftil- vagy antraceni-csoport; O-hidroxil-etil-, etoxil-naftil-, 4-hidroxil-3-metoxil-fenil-, 4-propoxil-fenil-, 2,3,4-trimetil-fenil-, 2,4,5-trimetoxil-fenil-, SCH_3 , 2-klór-fenil-, 3-klór-fenil-, 4-klór-fenil-, 2-fluor-fenil-, 3-fluor-fenil-, 4-fluor-fenil-, 2-bróm-fenil-, 3-bróm-fenil-, 4-bróm-fenil-, 2,6-diklór-fenil-, 4-karboxil-fenil-, 3-nitro-fenil-, 2,4,6-trimetil-fenil-, 2,5-dimetil-fenil-, 3,4-dimetoxil-fenil-, 4-benziloxil-3-metoxil-fenil-, 3-metil-fenil-, 4-metoxil-fenil-, 4-bifenil-, 4-metil-fenil-, 4-etoxil-fenil-, 2-metil-fenil-, 2,4-dimetil-fenil-, 2,6-dimetil-fenil-, 4-hidroxil-3-metoxil-fenil-, 4-metil-hidroxil-fenil-, 4-hidroxil-fenil-, 4-fenoxil-fenil-, 4-nitro-fenil-, 4-(klór-metil)-

-fenil-, 4-tercier-butil-fenil-, 3,5-bisz-(trifluor-metil)-fenil-, 4-acetoxi-fenil-, 4-ciano-fenil-, 2-metoxi-fenil-, 2,6-difluor-fenil-, 2-(trifluor-metil)-fenil-, 3-(trifluor-metil)-fenil-, 4-(trifluor-metil)-fenil-, 3-metoxi-fenil-, 2-, 3- vagy 4-benziloxi-fenil-, S-fenil- vagy 6-klór-benzo[1,3]dioxol-5-il-csoport.

Találmányunk előnyös kiviteli alakját képezik azok az (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok és sóik, amelyekben

R^2 jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített fenil-csoport; előnyösen hidrogénatom, helyettesítetlen fenil-csoport, 4-metoxi-fenil-csoport vagy metil-csoport, különösen előnyösen hidrogénatom.

Találmányunk előnyös kiviteli alakját képezik azok az (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok és sóik, amelyekben

R^5 , R^6 , R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport;

OR^{14} , C(O)R^{14} , C(O)OR^{14} vagy SR^{14} ; ahol

R^{14} jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus, amelynek a gyűrűjében legalább az egyik szénatom helyén kén-, oxigén- vagy nitrogénatom van jelen; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített alkil-aril- vagy alkil-heteroaril-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport;

$\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{NR}^{15}\text{C(O)R}^{16}$; ahol

R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; oxigénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport.

Találmányunk különösen előnyös kiviteli alakját képezik azok az (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok és sóik, amelyekben

R^5 , R^6 , R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ;

egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil- vagy 2-6 szénatomos alkinil-csoport;

OR^{14} , $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$ vagy SR^{14} ; ahol

R^{14} jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril-csoport;

előnyösen R^5 , R^6 , R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, I, CN;

egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoport;

OR^{14} vagy SR^{14} ; ahol

R^{14} jelentése egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril-csoport;

különösen előnyösen R^5 , R^6 , R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, I, CN; metil-, trifluor-metil-, tercier-butyl-, izobutyl-, metoxi-, trifluor-metoxi-, metiltio- vagy -O-fenil-csoport.

A találmány szerinti (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok és sóik különösen előnyös kiviteli alakját képezik azok a származékok, amelyekben

R^5 , R^6 és R^8 jelentése hidrogénatom és R^7 jelentése klóratom; vagy

R^5 és R^7 jelentése hidrogénatom és R^6 és R^8 jelentése klóratom.

A találmány szerinti (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok és sóik különösen előnyös képviselői az alábbi származékok:

7,9-diklór-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciklopenta[c]kinolin-4-karbonsav;

8-klór-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciklopenta[c]kinolin-4-karbonsav;

6-klór-7-(trifluor-metil)-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav;

4-(2-hidroxi-etoxi)-6-(trifluor-metoxi)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav;

- 6-jód-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 5,7-diklór-4-fenil-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 5,7-diklór-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 5,7-diklór-4-p-tolil-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 5,7-diklór-4-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 5,7-diklór-4-(2-fluor-fenil)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 5,7-diklór-4-(3-fluor-fenil)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 5,7-diklór-4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 5,7-diklór-4-(2-klór-fenil)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 5,7-diklór-4-(4-klór-fenil)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 5,7-diklór-4-(3-bróm-fenil)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 5,7-diklór-4-(4-bróm-fenil)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 7,8-diklór-4-(2-klór-fenil)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 6-ciano-4-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 6,8,9-triklór-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-furo[3,2-c]kinolin-4-karbonsav;
 8-metoxi-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 5,6,8-triklór-4-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-8-jód-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 6-jód-4-(4-metilszulfanil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 4-(4-etoxi-3-metoxi-fenil)-6-fenoxi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 4-(2-etoxi-naftalin-1-il)-6-jód-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 8-klór-4-(4-propoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 4-(2,4-dimetoxi-3-metil-fenil)-6-fenoxi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 4-antracén-9-il-6-klór-8-metil-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 6-szekunder-butyl-4-naftalin-1-il-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 4-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-8-fenoxi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 8-klór-6-fluor-4-naftalin-2-il-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-6-fenoxi-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 6-klór-8-fluor-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 8-klór-6-fluor-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 4-(4-bróm-fenil)-6-klór-8-fluor-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;
 7,8-diklór-4-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav;

6-klór-4-(4-klór-fenil)-7-(trifluor-metil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav;
 4-(2-klór-fenil)-6-ciano-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav;
 6-bróm-8-klór-4-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav;
 6-bróm-4-(2-bróm-fenil)-8-klór-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav;
 4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-3-metil-6-metilszulfanil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav;
 6-ciano-3,4-bisz-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav;
 5,7-diklór-4-(4-klór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav;
 5,7-diklór-4-(3-klór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav;
 5,7-diklór-4-(4-klór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav;
 1,3-diklór-5,6,6a,7,8,12b-hexahidro-benzo[k]fenantridin-6-karbonsav;
 1,3-diklór-5,6a,7,11b-tetrahidro-6H-indeno[2,1-c]kinolin-6-karbonsav;
 5,7-diklór-4-(3,5-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav;
 7,9-diklór-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-ciklopenta[c]kinolin-4-karbonsav;
 különösen a
 7,9-diklór-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciklopenta[c]kinolin-4-karboxilát-nátriumsó, és a
 7,9-diklór-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-ciklopenta[c]kinolin-4-karboxilát-nátriumsó,
 különösen előnyösen a
 7,9-diklór-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciklopenta[c]kinolin-4-karboxilát-nátriumsó.

A találmány szerinti (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok különösen előnyösen alkálifém-sóik, előnyösen nátrium- vagy kálium-sóik, különösen nátrium-sóik alakjában lehetnek jelen.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok és sóik előállítására.

Az irodalomban különböző eljárásokat ismertettek a találmány szerinti vegyületek alapvázát képező tetrahidrokinolin-származékok előállítására:

- szilárd fázisú szintézis (WO 98/34111 sz. nemzetközi közzétételi irat);
- többlépéses eljárások [WO 98/42673 sz. nemzetközi közzétételi irat; *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2, 371 (1992); *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 25,

1831 (1988); *Journal of the Chemical Society*, Perkin Transactions, I, 2245 (1989)];

vagy

- egy Lewis-sav által katalizált "egykészülékes" eljárás [*Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 651 (1999); *Journal of the American Chemical Society*, 118, 8977 (1996)].

Valamennyi fenti eljárás azonban több hátrányt mutat.

A fentiektől eltérően az itt ismertetésre kerülő ún. "alap-eljárás" egy trifluor-ecetsav által közvetített, előnyösen "egykészülékes" eljárás, amelynek során egy-egy aromás amin, aldehidet és elektronokban dús olefint reagáltatunk.

A találmány tárgyát képező "alap-eljárás" szerint R^4 helyén hidrogénatomot tartalmazó helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékokat állítunk elő, amelyekben a többi szubsztituens a korábbiakban megadott.

Az "alap-eljárás" szerint valamely (II) általános képletű anilin-származékot (mely képletben R^5 , R^6 , R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül a korábbiakban megadott vagy valamely védőcsoporttal védett csoport) valamely (III) általános képletű glioxálsav-észterrel vagy adott esetben glioxálsavval és valamely (IV) általános képletű olefinnel (ahol R^1 , R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül a korábbiakban megadott vagy valamely védőcsoporttal védett csoport) és trifluor-ecetsavval 0-100 °C-on reagáltatunk.

A reakcióidő általában 0,25-12 óra, előnyösen legfeljebb 2 óra. A reakciót előnyösen 20-40 °C-on, előnyösen szobahőmérsékleten hajtjuk végre és/vagy a reakciót előnyösen "egykészülékes" eljárás formájában valósítjuk meg. Az "alap-eljárás" befejezése után az észter-csoportokat adott esetben elszappanosíthatjuk és/vagy az "alap-eljárásnál" kapott vegyületet sóképzés céljából a kívánt kationt tartalmazó erős bázissal hozhatjuk reakcióba.

A találmányunk tárgyát képező eljárás döntő előnye, hogy egy Domino-reakció szerint (iminképződés és azt követő Aza-Diels-Alder-reakció) nagyon szelektíven, jó kitermeléssel játszódik le és a kívánt rendszerekhez vezet.

A találmány szerinti eljárás kapcsolási, illetve lehasítási lépések nélkül - mint a szilárd fázisú reakciónál - illetve a közbenső lépéseknél elvégzendő tisztítások nélkül - mint a leírt oldószeres reakciók esetében - a nagyon egyszerű elvégezhetőség mellett a tisztítási módszereiben is különbözik. A termékek apoláris oldószerekkel (pl. n-hexán) végzett többszöri mosással nagyrészt nagy tisztaságban nyerhetők. Másrészt az (I) általános képletű vegyületek oszlopkromatográfiás tisztítással apoláris oldószerekkel (pl. n-hexán) végzett mosási műveletekkel vagy a sóik kristályosításával diasztereomer-tiszta formában állíthatók elő.

A találmányunk tárgyát képező eljárás előnyös foganatosítási módja szerint az (I) általános képletű vegyületet előállítás után általában a kívánt kationt, illetve aniont tartalmazó bázissal vagy savval reagáltatjuk, majd a képződő sókat tisztítjuk.

Az eljárásnál felhasznált legtöbb reagens - különösen a (II), (III) és (IV) általános képletű vegyületek - a kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy a szakember által ismert egyszerű szintézislépésekkel állíthatók elő.

Az "alap-eljárás" elvégzése után a kapott reakciótermékeket a szakember által ismert módszerekkel különböző, R^4 helyén hidrogénatomtól eltérő csoportokat tartalmazó (I) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk.

Így pl. R^4 helyén alkil-formil-, acil-, szulfenil- vagy szulfonil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok előállítása esetén az alapreakcióban kapott reakcióterméket valamely bázis (előnyösen trietilamin, piridin vagy nátrium-hidroxid) jelenlétében vízben, dioxán/víz elegyben vagy tetrahidrofurán/víz elegyben 0-20 °C hőmérsékleten a megfelelő klór- vagy fluor-formiáttal, sav-kloriddal, szulfenil-kloriddal, illetve szulfonil-kloriddal reagáltatjuk [*J. Org. Chem.*, 54, 5574-5580 (1989)].

R^4 helyén $C(S)NR^{11}R^{12}$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-

-tetrahydrokinolin-2-karbonsav-származékok előállítása esetén az alapreakcióban kapott reakcióterméket szerves oldószerben (előnyösen tetrahydrofuran vagy toluol) 30-50 °C-on valamely tionező-reagenssel [előnyösen Lawesson-reagenssel, 2,4-bisz-(4-metoxi-fenil)-2,4-ditioxo-1,3,2,4-ditiafoszfetán] reagáltatjuk.

Az R^4 helyén $C(O)NR^{11}R^{12}$ vagy $C(S)NR^{11}R^{12}$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav-származékok előállítása esetén az alapreakcióban kapott reakcióterméket vízben 100 °C-ig terjedő hőmérsékleten kálium-cianáttal vagy kálium-izotiocianáttal reagáltatjuk, illetve valamely alkoholban (előnyösen metanol, etanol vagy izopropanol) a reakcióelegy forráspontjáig terjedő hőmérsékleten valamely szerves izocianáttal vagy izotiocianáttal hozzuk reakcióba.

Az R^4 helyén $C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav-származékok előállítása esetén az alapreakcióban kapott reakcióterméket alkálikus körülmények között 20-50 °C-on O-metil-izokarbamid-dal vagy S-metil-izotio-karbamiddal reagáltatjuk, előnyösen etanosos vagy metanosos nátrium-hidroxid oldat vagy kálium-hidroxid oldat jelenlétében.

Az R^4 helyén $C(O)NR^{11}R^{12}$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav-származékok előállítása esetén az alapreakció során kapott reakcióterméket víz/jégecet elegyben 30-60 °C-on propanon-2-szemikarbazonnal reagáltatjuk.

Az R^4 helyén $C(S)NR^{11}R^{12}$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav-származékok előállítása esetén az alapreakció során kapott reakcióterméket víz/nátrium-hidroxid elegyben 30-60 °C-on szén-diszulfiddal és hidrazinnal reagáltatjuk.

A fentemlített utolsó átalakítási lehetőség szerint az R^4 helyén alkil-, benzil- vagy fenetil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsav-származékok előállítása esetén az alapreakció során kapott reakcióterméket a megfelelő alkilező-halogeniddal, benzil-halogeniddal vagy fenetil-halogeniddal és



valamely megfelelő bázissal (előnyösen nátrium-hidrid vagy kálium-tercier-butilát) oldószerben (pl. etanol) 0-100 °C-on reagáltatjuk [*J. Org. Chem.*, 12, 760 (1947); *Zh. Obshch. Khim.*, 12, 418 (1942)].

A fentiek során alkalmazott számos reakciókörülmények között a hidroxil-, merkaptó- és amino-csoportok nemkívánatos mellékreakciókba léphetnek. Ezért előnyösen oly módon járhatunk el, hogy ezeket a csoportokat védőcsoportokkal megvédjük, vagy az amino-csoportot nitro-csoporttá alakítjuk, majd a végtermékek tisztítása előtt a védőcsoportot eltávolítjuk, illetve a nitro-csoportot amino-csoporttá redukáljuk.

Találmányunk tárgya továbbá ennek megfelelően a találmány szerinti eljárás olyan változata, amely szerint a kiindulási vegyületekben legalább egy hidroxil-csoportot OSi(Ph)₂-tercier-butil-csoporttal, legalább egy merkaptó-csoportot S-p-metoxi-benzil-csoporttal megvédiünk és/vagy legalább egy amino-csoportot nitro-csoporttá alakítunk és a végtermékek tisztítása előtt legalább egy - előnyösen valamennyi - OSi(Ph)₂-tercier-butil-csoportot tetrabutil-ammónium-fluoriddal tetrahidrofuránban lehasítunk és/vagy legalább egy - előnyösen valamennyi - p-metoxi-benzil-csoportot fém-amiddal (előnyösen nátrium-amid) lehasítunk és/vagy legalább egy - előnyösen valamennyi - nitro-csoportot amino-csoporttá redukálunk.

Ezenkívül a karbonsav- vagy tiokarbonsav-csoportok az alkalmazott reakciókörülmények között esetenként nem stabilak és ezért előnyösen járhatunk el oly módon, hogy a reakcióban a metil-észtereket alkalmazzuk, majd a reakcióterméket kálium-hidroxid oldattal vagy nátrium-hidroxid oldattal metanolban 40-60 °C-on elszappanosítjuk.

Találmányunk tárgya továbbá ennek megfelelően a találmány szerinti eljárás olyan változata, amely szerint a reakciótermékben a végtermék tisztítása előtt legalább egy C(O)OCH₃-, OC(O)OCH₃- és/vagy C(S)OCH₃- csoportot kálium-hidroxid oldattal, illetve nátrium-hidroxid oldattal metanolban vagy etanolban, 0-100 °C-on, előnyösen 40-60 °C-on elszappanosítunk.

Az R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok előállítására esetén előnyösen járhatunk el oly módon, hogy az alapeljárásnál R^3 helyén hidrogénatomtól eltérő csoportokat - előnyösen alkil-csoportot, különösen metil- vagy etil-csoportot - tartalmazó (III) általános képletű vegyületeket alkalmazunk. Az alap-eljárás elvégzése, illetve az azután végrehajtandó utólagos átalakítások végrehajtása után a reakcióterméket megfelelő bázissal (előnyösen nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid), etanolban vagy metanolban, 0-100 °C-on, előnyösen 40-60 °C-on elszappanosítjuk [*Organikum*, 418 (1990)].

A sók - különösen a gyógyászatilag alkalmas kationokkal, illetve bázisokkal képezett sók - előállítása esetén a következőképpen járhatunk el:

1 ekvivalens (I) általános képletű vegyületet - előnyösen valamely iminosavat, illetve karbonsavat, különösen R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet - kevés vízben szuszpendálunk és 1 ekvivalens 1 n vizes lúg-oldatot (pl. nátrium-hidroxid- vagy kálium-hidroxid-oldatot) adunk hozzá. Rossz oldhatóság esetén a teljes oldódáshoz biztosításához szükséges mennyiségű metanolt csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük, majd forgóbepárlóban bepároljuk. A visszamaradó oldatot alacsony hőmérsékleten izopropanol/száraz jég elegyben megfagyaszttjuk és fagyaszttva szárítjuk. A sókat - különösen az iminosavak, illetve karbonsavak sóit, előnyösen nátrium- vagy kálium-sóit - általában színtelen szilárd anyagok alakjában kapjuk.

Alternatív módon a kálium- illetve nátrium-sókat kálium- illetve nátrium-trimetil-szilanolát segítségével is előállíthatjuk [E.D. Laganis, B.L. Chenard: *Tetrahedron Letters*, 25, 5831-5834 (1984)]. A kálium- illetve nátrium-trimetil-szilanolátot nitrogén-atmoszférában szerves oldószerben (pl. diklór-metán, toluol, tetrahidrofurán) oldjuk és az észtert, illetve a savat egy részletben hozzáadjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten több órán át keverjük és szűrjük. Az általában színtelen szilárd anyagot mossuk és vákuumban szárítjuk. A kálium- illetve nátrium-sókat szilárd anyag alakjában kapjuk.

A találmány szerinti (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok és sóik toxikológiai szempontból megfelelőek és a gyógyászatban hatóanyagként alkalmazhatók.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyszer, amely hatóanyagként legalább egy találmány szerinti (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékot tartalmaz, a megadott formában vagy savak vagy bázisok vagy sóik, különösen gyógyászatilag alkalmas sóik alakjában, vagy a szolvátok, különösen hidrátok formájában; különösen kationokkal vagy bázisokkal vagy anionokkal vagy savakkal képezett gyógyászatilag alkalmas sóik formájában; adott esetben a racemátok, tiszta sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek formájában, vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszés szerinti arányú keverékei formájában, adott esetben megfelelő adalékanyagokkal és/vagy segédanyagokkal és/vagy adott esetben további gyógyászati hatóanyagokkal együtt.

A találmány szerinti gyógyszerek folyékonyak (pl. injekciós oldatok, cseppek vagy ivófolyadékok) vagy félszilárdak (pl. granulátumok, tabletták, pelletek, tapaszok, kapszulák) vagy aeroszolok lehetnek. A találmány szerinti gyógyszerek legalább (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok és a galenikus formától függően adott esetben hordozóanyagokat, töltőanyagokat, oldószeret, hígítóanyagokat, színezőanyagokat és/vagy kötőanyagokat tartalmaznak. A segédanyagok, illetve mennyiségük megválasztása az adagolás módjától függ. A találmány szerinti gyógyszerek orálisan, perorálisan, parenterálisan, intravénásan, intraperitoneálisan, intradermálisan, intramuszkulárisan, intranazálisan, bukkálisan, rektálisan vagy helyileg (pl. a bőrön, nyálkahártyákon vagy a szemeken fellépő fertőzések esetén) adagolhatók. Orális adagoláshoz előnyösen tablettákat, drázsékat, kapszulákat, granulátumokat, cseppeket, ivófolyadékokat és szirupokat alkalmazhatunk. Parenterális, helyi úton vagy belélegzéssel történő adagoláshoz előnyösen oldatokat, szuszpenziókat, könnyen előállítható szárazkészítményeket, illetve sprayt használhatunk. Perkutáns adagolás esetén a találmány szerinti (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok depotban oldott formában vagy tapaszban, adott esetben a bőrbe történő behatolást elősegítő adalékok jelenlétében alkalmazhatók. A találmány szerinti (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok az orális vagy perkutáns adagolási formákból késleltetve szabadíthatók fel. A betegnek beadandó hatóanyagmennyiség a beteg testtömegétől, az adagolás módjától, az indikációtól és betegség súlyosságától függ. Az (I)

általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok dózisa általában 2-500 mg/kg.

A találmány szerinti (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékokat előnyösen fájdalom - különösen krónikus és neuropátiás fájdalom, továbbá migrén - kezelésére alkalmazhatjuk.

Találmányunk tárgya továbbá ennek megfelelően legalább egy (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származék felhasználása, a megadott formában vagy savak vagy bázisok vagy sóik, különösen gyógyászatilag alkalmas sóik alakjában, vagy a szolvátok, különösen hidrátok formájában; különösen kationokkal vagy bázisokkal vagy anionokkal vagy savakkal képezett gyógyászatilag alkalmas sóik formájában; adott esetben a racémátok, tiszta sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek formájában, vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszés szerinti arányú keverékei formájában; fájdalom - különösen neuropátiás és/vagy krónikus fájdalom és/vagy migrén - kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

Az NMDA-receptorokhoz mutatott affinitásból következően további felhasználási területek adódnak; az NMDA-antagonisták ugyanis ismert módon többek között neuroprotektív hatást fejtenek és ezért neurodegenerálódással illetve -károsodással járó betegségek (pl. Morbus Parkinson és Morbus Huntington stb.) kezelésére jó eredménnyel alkalmazhatók. A találmány szerinti NMDA-antagonisták további indikációi az alábbiak: epilepszia, glaukoma, osteoporosis, ototoxicitás, alkohol- és/vagy kábítószer-visszaéléssel kapcsolatos elvonási tünetek, stroke, valamint ezzel összefüggő agyi iskémiák, agyi infarktusok, agyi ödéma, hypoxia, anexia, továbbá anxiolízisnél és érzéstelenítésnél történő felhasználás.

Találmányunk tárgya továbbá ennek megfelelően az (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok felhasználása, a megadott formában vagy savak vagy bázisok vagy sóik, különösen gyógyászatilag alkalmas sóik alakjában, vagy a szolvátok, különösen hidrátok formájában; különösen kationokkal vagy bázisokkal

vagy anionokkal vagy savakkal képezett gyógyászatilag alkalmas sóik formájában; adott esetben a racemátok, tiszta sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek formájában, vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszés szerinti arányú keverékei formájában epilepszia, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, glaukoma, ototoxicitás, alkohol- és/vagy kábítószer-visszaélésnél jelentkező elvonási tünetek, stroke, agyi iskémiák, agyi infarktuszok, agyi ödéma, hypoxia, anoxia kezelésére és/vagy megelőzésére felhasználható gyógyszerek előállítására, illetve anxiolízisnél és/vagy érzéstelenítésnél.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a találmány szerinti (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok további indikációkban is felhasználhatók, különösen vizelet-inkontinencia, viszketési inger, Tinnitus aurium és/vagy hasmenés kezelésére.

Találmányunk tárgya továbbá ennek megfelelően a találmány szerinti (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok felhasználása a megadott formában vagy savak vagy bázisok vagy sóik, különösen gyógyászatilag alkalmas sóik alakjában, vagy a szolvátok, különösen hidrátok formájában; különösen kationokkal vagy bázisokkal vagy anionokkal vagy savakkal képezett gyógyászatilag alkalmas sóik formájában; adott esetben a racemátok, tiszta sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek formájában, vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszés szerinti arányú keverékei formájában vizelet-inkontinencia, viszketési inger, Tinnitus aurium és/vagy hasmenés kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

A találmány szerinti vegyületek további indikációkban is hatékonyak.

Találmányunk tárgya továbbá ennek megfelelően a találmány szerinti (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok felhasználása a megadott formában vagy savak vagy bázisok vagy sóik, különösen gyógyászatilag alkalmas sóik alakjában, vagy a szolvátok, különösen hidrátok formájában; különösen kationokkal vagy bázisokkal vagy anionokkal vagy savakkal képezett gyógyászatilag alkalmas sóik



formájában; adott esetben a racemátok, tiszta sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek formájában, vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszés szerinti arányú keverékei formájában skizofrénia, Morbus Alzheimer, megnövekedett aminosav-szinttől függő pszichózisok, AIDS-demencia, enkefalomyelitis, Tourette-szindróma, perinatális asfixia, gyulladós és allergiás reakciók, depressziók, kábítószer- és/vagy alkohol-visszaélés, gastritis, diabétesz, kardiovaszkuláris megbetegedések, légúti megbetegedések, köhögés és/vagy lelki betegségek kezelésére/megelőzésére alkalmas gyógyszer előállítására.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás nem-humán emlősállatok vagy ember kezelésére oly módon, hogy a kezelésre rászoruló egyénnek gyógyászati lag hatékony mennyiségben valamely (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékot a megadott formában vagy savak vagy bázisok vagy sóik, különösen gyógyászati lag alkalmas sóik alakjában, vagy a szolvátok, különösen hidrátok formájában; különösen kationokkal vagy bázisokkal vagy anionokkal vagy savakkal képezett gyógyászati lag alkalmas sóik formájában; adott esetben a racemátok, tiszta sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek formájában, vagy a sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek tetszés szerinti arányú keverékei formájában vagy azt tartalmazó gyógyszert beadunk.

Találmányunk tárgya különösen eljárás fájdalom, különösen neuropátiás és/vagy krónikus fájdalom és/vagy migrén kezelésére; és/vagy eljárás vizelet-inkontinencia, vizketési inger, Tinnitus aurium és/vagy hasmenés kezelésére; és/vagy eljárás epilepszia, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, glaukoma, osteoporosis, ototoxicitás, alkohol- és/vagy kábítószer-visszaélésnél jelentkező elvonási tünetek, stroke, agyi iskémiák, agyi infarktuszok, agyi ödémák, hypoxia és/vagy anoxia kezelésére/megelőzésére; és/vagy anizolízisre és/vagy érzéstelenítésre; és/vagy eljárás skizofrénia, Morbus Alzheimer, megnövekedett aminosav-szinttel járó pszichózisok, AIDS-demencia, enkefalomyelitis, Tourette-szindróma, perinatális asfixia, gyulladós és allergiás reakciók, depressziók, kábítószer- és/vagy alkohol-visszaélés, gastritis, diabétesz, kardiovaszkuláris megbetegedések, légúti megbetegedések, köhögés és/vagy lelki betegségek kezelésére/megelőzésére.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoznánk.

Példák

A példákra vonatkozó általános ismertetés

A felhasznált vegyszerek és oldószeres a kereskedelmi forgalomban a szokásos szállítótól (Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI stb.) beszerezhetők vagy a szakember által általánosan ismert eljárásokkal szintetizálhatók. Különösen néhány felhasznált vegyület az alábbiak-ban ismertetésre kerülő alapszintézis segítségével szintézis-építőkként ismert szintézis előírásokkal állítható elő.

A vékonyrétegkromatográfiás vizsgálatokat a E. Merck cég (Darmstadt) Kieselgel 60 F 254 HPTLC-készlemezei segítségével végezzük el.

Az előállított vegyületek kitermelését nem optimalizáltuk.

Az analízist ESI-tömegspektroszkópiával végeztük el.

A vegyületeket az előállítási példa számával azonosítjuk.

0. példa

Alap-eljárás

a) 1-1 ekvivalens anilin-származékot és trifluor-ecetsavat 6 ml/millimól acetonitrilben keverés közben szobahőmérsékleten oldunk, majd 1,1 ekvivalens etil-glioxalátot (50 %-os toluolos oldat), illetve 1,1 ekvivalens glioxálsav-monohidrátot adunk hozzá. Az elegyhez 10 perc múlva 3 ekvivalens olefin-komponenst adunk; a reakció előrehaladását vékonyrétegkromatográfiával követjük nyomon (futtató rendszer: 1:1 arányú dietil-éter/hexán elegy). A reakció 2 óra elteltével véget ér (vékonyrétegkromatográfiás ellenőrzés). A reakcióelegyet fölös mennyiségű telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal elegyítjük és a szerves fázist dietil-éterrel háromszor extraháljuk. A szerves fázist vízzel semle-



gesre mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, dietil-éterrel mossuk, majd bepárlás után a terméket átkristályosítással, illetve kovasavgélen végzett kromatografálással izoláljuk. Az 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok jellemzését ESI-tömegspektrometriával végezzük el.

b) A szabad 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsavak opcionális utólagos előállítása
1 ekvivalens, az előzőek szerint előállított 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-észtert 4 ml/millimól etanolban oldunk, majd keverés közben szoba-hőmérsékleten 1,2 ekvivalens vizes 6 n nátrium-hidroxid oldattal elegyítjük. Az észter-elszappanosítás lejátszódását vékonyrétegekromatografálással követjük nyomon (futtató rendszer: 1:1 arányú dietil-éter/hexán elegy); az elszappanosítás 30 perc után véget ér (vékonyrétegekromatográfia ellenőrzés). A reakcióelegyet forgóbepárlón bepároljuk, a maradékot kb. 10 ml vízben felvesszük és a pH-t 32 %-os sósavval 1-re állítjuk be. A vizes oldatot dietil-éterrel ötször extraháljuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd bepároljuk.

Automatizált eljárás

Üvegből készült csavarmenetes gömblombikot (átmérő 16 mm, hosszúság 125 mm) keverővel látunk el és csavarmenetes fedéllel lezárunk. A gömblombikot 20 °C-ra temperált keverőblokkba állítjuk, majd egymásután az alábbi reagenseket pipettázzuk hozzá:

- 1 ml acetonitriles oldat, amely 0,1 M trifluor-ecetsavat és 0,1 M anilin-komponenst tartalmaz;
- 1 ml 0,11 M acetonitriles aldehyd-oldat;
- 1 ml 0,3 M acetonitriles olefin-oldat.

A reakcióelegyet egy keverőblokkban 10 órán át 20 °C-on keverjük, majd leszűrjük. A gömblombikot 2x1,5 ml 7,5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal átöblítjük.

A reakcióelegyet vortexeren 2 ml etil-acetáttal elegyítjük és kirázzuk. A fázishatár kialakítása céljából centrifugában rövid időn át centrifugáljuk. A fázishatárt optikailag detektáljuk és a szerves fázist kipipettázzuk. A következő lépésben a vizes fázist ismét 2 ml



etil-acetáttal elegyítjük, rázatjuk, centrifugáljuk és a szerves fázist kipipettázzuk. Az egyesített szerves fázisokat 2,4 g granulált magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd az oldószert vákuumcentrifugában eltávolítjuk.

A szabad 1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karbonsavak vagy -észterek azonosítását ESI-tömegspektrometriával végezzük el.

Az R³ helyén hidrogénatomtól eltérő csoportot tartalmazó vegyületek esetében mind a normál, mind az automatizált alap-eljárás után a szakember által ismert elszappanosítást végezhetünk el. A reakciót pl. kálium-hidroxid oldattal vagy nátrium-hidroxid oldattal metanolban vagy etanolban 0-100 °C-on, előnyösen 40-60 °C-on hajthatjuk végre.

Az 1- . példában az (I) általános képletű vegyületeknek a 0. példa szerinti "alap-eljárás-sal" történő előállítását mutatjuk be, majd a találmány szerinti sókat képezzük.

1. példa

Az (1) képletű 7,9-diklór-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-ciklopenta[c]kinolin-4-karbonsav (1)

Az (1) képletű vegyületet 20,0 ml etanolban 1,0 ml 6 n vizes nátrium-hidroxid oldattal elszappanosítjuk. Az etanolos oldatot forgóbepárlón bepároljuk. A maradékot vízben felvesszük, 6 n sósavval elegyítjük és a vizes oldatot éterrel háromszor extraháljuk. A szerves fázist vízzel semlegesre mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és forgóbepárlón bepároljuk.

Az anyag jellemzéséhez ESI-MS felvételt készítünk:

MS (EI) m/z: 284 (M⁺).

2. példa

A (2) képletű 8-klór-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-ciklopenta[c]kinolin-4-karbonsav

A (2) képletű vegyületet 20,0 ml etanolban 1,0 ml 6 n vizes nátrium-hidroxid oldattal elszappanosítjuk. Az etanolos oldatot forgóbepárlón bepároljuk. A maradékot vízben felvesszük, 6 n sósavval elegyítjük és a vizes oldatot éterrel háromszor extraháljuk. A szerves fázist vízzel semlegesre mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és forgóbepárlón bepároljuk.

A jellemzéshez ESI-MS felvételt készítünk:

MS (EI) m/z: 250 (M⁺).

**3. példa**

A (3) képletű 6-klór-7-(trifluor-metil)-4-(2,4,6-trimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

A (3) képletű vegyületet az alap-eljárás szerint 5,0 millimól 4-klór-4-(trifluor-metil)-anilinből, 5,5 millimól glioxálsav-monohidrátból és 15,0 millimól 2,4,6-trimetil-sztirolból 30 ml acetonitrilben állítjuk elő.

A jellemzéshez ESI-MS felvételt készítünk:

MS (EI) m/z: 398,1 (M^+).

4. példa

A (4) képletű 4-(2-hidroxi-etoxi)-6-(trifluor-metoxi)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

A (4) képletű vegyületet az automatizált eljárás szerint 4-(trifluor-metoxi)-anilinből, glioxilsavból és etilén-glikol-monovinil-éterből állítjuk elő.

5. példa

Az (5) képletű 6-jód-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

Az (5) képletű vegyületet az automatizált eljárás szerint 4-jód-anilinből, glioxilsavból és transz-anetolból állítjuk elő.

6. példa

A (6) képletű 5,7-diklór-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

A (6) képletű vegyületet az alap-eljárás szerint 5,0 millimól 3,5-diklór-anilinből, 5,5 millimól 50 %-os toluolos etil-glioxalát-oldatból, 15,0 millimól sztirolból és 5,0 millimól trifluor-ecetsavból 30,0 ml acetonitrilben állítjuk elő. Az utólagos elszappanosítást 20,0 ml etanolban 1,0 ml 6 n vizes nátrium-hidroxid oldattal végezzük el.

A jellemzéshez ESI-MS felvételt készítünk:

MS (EI) m/z: 315 (M^+).

7. példa

A (7) képletű 5,7-diklór-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

A (7) képletű vegyületet az alap-eljárás szerint 5,0 millimól 3,5-diklór-anilinből, 5,5 millimól 50 %-os toluolos etil-glioxalát-oldatból, 15,0 millimól 3-metil-sztirolból és 5,0 millimól trifluor-ecetsavból 30,0 ml acetonitrilben állítjuk elő. Az utólagos elszappanosítást 20,0 ml etanolban 1,0 ml 6 n vizes nátrium-hidroxid oldattal végezzük el.

A jellemzéshez ESI-MS felvételt készítünk:

MS (EI) m/z: 335 (M^+).

8. példa

A (8) képletű 5,7-diklór-4-p-tolil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

A (8) képletű vegyületet az alap-eljárás szerint 5,0 millimól 3,5-diklór-anilinből, 5,5 millimól 50 %-os toluolos etil-glioxalát-oldatból, 15,0 millimól 4-metil-sztirolból és 5,0 millimól trifluor-ecetsavból 30,0 ml acetonitrilben állítjuk elő. Az utólagos elszappanosítást 20,0 ml etanolban 1,0 ml 6 n vizes nátrium-hidroxid oldattal végezzük el.

A jellemzéshez ESI-MS felvételt készítünk:

MS (EI) m/z: 335 (M^+).

9. példa

A (9) képletű 5,7-diklór-4-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

A (9) képletű vegyületet az alap-eljárás szerint 5,0 millimól 3,5-diklór-anilinből, 5,5 millimól 50 %-os toluolos etil-glioxalát-oldatból, 15,0 millimól 2,4-dimetil-sztirolból és 5,0 millimól trifluor-ecetsavból 30,0 ml acetonitrilben állítjuk elő. Az utólagos elszappanosítást 20,0 ml etanolban 1,0 ml 6 n vizes nátrium-hidroxid oldattal végezzük el.

A jellemzéshez ESI-MS felvételt készítünk:

MS (EI) m/z: 349 (M^+).

10. példa

A (10) képletű 5,7-diklór-4-(2-fluor-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

A (10) képletű vegyületet az alap-eljárás szerint 5,0 millimól 3,5-diklór-anilinből, 5,5 millimól 50 %-os toluolos etil-glioxalát-oldatból, 15,0 millimól 2-fluor-sztirolból és 5,0 millimól trifluor-ecetsavból 30,0 ml acetonitrilben állítjuk elő. Az utólagos elszappanosítást 20,0 ml etanolban 1,0 ml 6 n vizes nátrium-hidroxid oldattal végezzük el.

A jellemzéshez ESI-MS felvételt készítünk:

MS (EI) m/z: 339 (M^+).

11. példa

A (11) képletű 5,7-diklór-4-(3-fluor-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

A (11) képletű vegyületet az alap-eljárás szerint 5,0 millimól 3,5-diklór-anilinből, 5,5 millimól 50 %-os toluolos etil-glioxalát-oldatból, 15,0 millimól 3-fluor-sztirolból és 5,0 millimól trifluor-ecetsavból 30,0 ml acetonitrilben állítjuk elő. Az utólagos elszappanosítást 20,0 ml etanolban 1,0 ml 6 n vizes nátrium-hidroxid oldattal végezzük el.

A jellemzéshez ESI-MS felvételt készítünk:

MS (EI) m/z: 340 (M^+).

12. példa

A (12) képletű 5,7-diklór-4-(4-fluor-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

A (12) képletű vegyületet az alap-eljárás szerint 5,0 millimól 3,5-diklór-anilinből, 5,5 millimól 50 %-os toluolos etil-glioxalát-oldatból, 15,0 millimól 4-fluor-sztirolból és 5,0 millimól trifluor-ecetsavból 30,0 ml acetonitrilben állítjuk elő. Az utólagos elszappanosítást 20,0 ml etanolban 1,0 ml 6 n vizes nátrium-hidroxid oldattal végezzük el.

A jellemzéshez ESI-MS felvételt készítünk:

MS (EI) m/z: 340 (M^+).

13. példa

A (13) képletű 5,7-diklór-4-(2-klór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

A (13) képletű vegyületet az alap-eljárás szerint 5,0 millimól 3,5-diklór-anilinből, 5,5 millimól 50 %-os toluolos etil-glioxalát-oldatból, 15,0 millimól 2-klór-sztirolból és 5,0 millimól trifluor-ecetsavból 30,0 ml acetonitrilben állítjuk elő. Az utólagos elszappanosítást 20,0 ml etanolban 1,0 ml 6 n vizes nátrium-hidroxid oldattal végezzük el.

A jellemzéshez ESI-MS felvételt készítünk:

MS (EI) m/z: 356 (M^+).

14. példa

A (14) képletű 4-(3-bróm-fenil)-5,7-diklór-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

A (14) képletű vegyületet az alap-eljárás szerint 5,0 millimól 3,5-diklór-anilinből, 5,5 millimól 50 %-os toluolos etil-glioxalát-oldatból, 15,0 millimól 3-bróm-sztirolból és 5,0 mil-

limól trifluor-ecetsavból 30,0 ml acetonitrilben állítjuk elő. Az utólagos elszappanosítást 20,0 ml etanolban 1,0 ml 6 n vizes nátrium-hidroxid oldattal végezzük el.

A jellemzéshez ESI-MS felvételt készítünk:

MS (EI) m/z : 401 (M^+).

15. példa

A (15) képletű 4-(4-bróm-fenil)-5,7-diklór-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

A (15) képletű vegyületet az alap-eljárás szerint 5,0 millimól 3,5-diklór-anilinből, 5,5 millimól 50 %-os toluolos etil-glioxalát-oldatból, 15,0 millimól 4-bróm-sztirolból és 5,0 millimól trifluor-ecetsavból 30,0 ml acetonitrilben állítjuk elő. Az utólagos elszappanosítást 20,0 ml etanolban 1,0 ml 6 n vizes nátrium-hidroxid oldattal végezzük el.

A jellemzéshez ESI-MS felvételt készítünk:

MS (EI) m/z : 401 (M^+).

16. példa

A (16) képletű 7,8-diklór-4-(2-klór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

A (16) képletű vegyületet az automatizált eljárás szerint 2,3-diklór-anilinből, glioxilsavból és 2-klór-sztirolból állítjuk elő.

17. példa

A (17) képletű 6-ciano-4-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

A (17) képletű vegyületet az automatizált eljárás szerint 4-amino-benzonitrilből, glioxilsavból és 2,3,4-trimetoxi-sztirolból állítjuk elő.

18. példa

A (18) képletű 6,8,9-triklór-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-furo[3,2-c]kinolin-4-karbonsav

A (18) képletű vegyületet az automatizált eljárás szerint 2,4,5-triklór-anilinből, glioxilsavból és 2,3-dihidrofuránból állítjuk elő.

19. példa

A (19) képletű 8-metoxi-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

A (19) képletű vegyületet az automatizált eljárás szerint 2-metoxi-anilinből, glioxilsavból és transz-anetolból állítjuk elő.

20. példa

A (20) képletű 5,6,8-triklór-4-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

A (20) képletű vegyületet az automatizált eljárás szerint 2,3,5-triklór-anilinből, glioxilsavból és 2-propenil-fenolból állítjuk elő.

21. példa

A (21) képletű 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-8-jód-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

A (21) képletű vegyületet az automatizált eljárás szerint 2-jód-anilinből, glioxilsavból és 3,4-dimetoxi-sztirolból állítjuk elő.

22. példa

A (22) képletű 6-jód-4-(4-metilszulfanil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

A (22) képletű vegyületet az automatizált eljárás szerint 4-jód-anilinből, glioxilsavból és 1-metilszulfanil-4-vinil-benzolból állítjuk elő.

23. példa

A (23) képletű 4-(4-etoxi-3-metoxi-fenil)-6-fenoxi-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

A (23) képletű vegyületet az automatizált eljárás szerint 4-fenoxi-anilinből, glioxilsavból és 1-etoxi-2-metoxi-4-vinil-benzolból állítjuk elő.

24. példa

A (24) képletű 4-(2-etoxi-naftalin-1-il)-6-jód-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

A (24) képletű vegyületet az automatizált eljárás szerint 4-jód-anilinből, glioxilsavból és 2-etoxi-1-vinil-naftalinból állítjuk elő.

25. példa

A (25) képletű 8-klór-4-(4-propoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

A (25) képletű vegyületet az automatizált eljárás szerint 2-klór-anilinből, glioxilsavból és 4-propoxi-sztirolból állítjuk elő.

26. példa

A (26) képletű 4-(2,4-dimetoxi-3-metil-fenil)-6-fenoxi-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

A (26) képletű vegyületet az automatizált eljárás szerint 4-fenoxi-anilinből, glioxilsavból és 2,4-dimetoxi-3-metil-sztirolból állítjuk elő.

27-49. példa

A 27-49. példa szerinti vegyületeket a fenti eljárással analóg módon állítjuk elő.

Példa sorszám	Kémiai név
27.	4-Antracén-9-il-6-klór-8-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav
28.	6-szekunder-Butil-4-naftalin-1-il-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav
29.	4-(4-Hidroxi-fenil)-3-metil-8-fenoxi-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav
30.	8-Klór-6-fluor-4-naftalin-2-il-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav
31.	4-(4-Metoxi-fenil)-3-metil-6-fenoxi-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav
32.	6-Klór-8-fluor-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav
33.	8-Klór-6-fluor-4-m-tolil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav
34.	4-(4-Bróm-fenil)-6-klór-8-fluor-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav
35.	7,8-Diklór-4-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav
36.	6-Klór-4-(4-klór-fenil)-7-(trifluor-metil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav
37.	4-(2-Klór-fenil)-6-ciano-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav
38.	6-Bróm-8-klór-4-(2,4-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav
39.	6-Bróm-4-(2-bróm-fenil)-8-klór-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav
40.	4-(4-Hidroxi-3-metoxi-fenil)-3-metil-6-metilszulfanil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav
41.	6-Ciano-3,4-bisz-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav
42.	8-Klór-6-fluor-3,4-bisz-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok
43.	5,7-Diklór-4-(4-klór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav
44.	5,7-Diklór-4-(3-klór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav
45.	5,7-Diklór-4-(4-klór-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav

Példa sorszám	Kémiai név
46.	1,3-Diklór-5,6,6a,7,8,12b-hexahidro-benzo[k]fenantridin-6-karbonsav
47.	1,3-Diklór-5,6a,7,11b-tetrahidro-6H-indeno[2,1-c]kinolin-6-karbonsav
48.	5,7-Diklór-4-(3,5-dimetil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav
49.	7,9-Diklór-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-ciklopenta[c]kinolin-4-karbonsav

50. példa

Receptor-kötődés (az NMDA-receptorcsatorna glicin-kötődési helye)

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeknek az NMDA-receptorcsatorna glicin-kötődési helyéhez mutatott aktivitását agymembrán-homogenizátumon (Wistar törzshez tartozó hím patkányok agyából nyert Cortex- és Hippocampus-terület homogenizátum) vizsgáljuk [B.M. Baron, B.W. Siegel, B.L. Harrison, R.S. Gross, C. Hawes és P. Towers: *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 279, 62 (1996)].

A teszt elvégzése céljából frissen vett patkányanyagból a Cortexet és Hippocampust izoláljuk és 5 millimól/liter TRIS-acetát-pufferben [0,32 mól/liter szacharóz, pH 7,4 (10 ml/g friss tömeg)] Potter-homogenizátor segítségével (BraunT/Melsungen cég, 10 dugattyúlöket percenkénti 500 fordulat mellett) és jégűtés közben homogenizáljuk, majd 1000 g mellett 4 °C-on 10 percen át homogenizáljuk. Az első felülúszót összegyűjtjük és az üledéket ismét 5 millimól/liter TRIS-acetát pufferben [0,32 mól/liter szacharóz, pH 7,4 (5 ml/g eredeti friss tömeg)] Potter-homogenizátorral (10 dugattyúlöket percenkénti 500 fordulat mellett) jégűtés közben homogenizáljuk, majd 1000 g mellett 4 °C-on 10 percen át centrifugáljuk. A kapott felülúszót az első centrifugálási művelet felülúszójával egyesítjük és 4 °C-on 20 percen át 17 000 g mellett centrifugáljuk. E centrifugálási művelet felülúszóját elöntjük és a membrán-üledéket 5 millimól/liter TRIS-acetát pufferben [pH 8,0 (20 ml/g eredeti friss tömeg)] felvesszük és 10 dugattyúlöket mellett percenkénti 500 fordulattal homogenizáljuk. A membrán-homogenizátumot 4 °C-on 1 órán át inkubáljuk, majd 50 000 g mellett 4 °C-on 30 percen át centrifugáljuk. A felülúszót elöntjük és a membrán-üledéket tartalmazó centrifuga-csővecskét parafilmmel lezárjuk és -20 °C-on 24 órán keresztül fagyasztyjuk. A membrán-üledéket másnap felengedjük, 5 millimól/liter jéghideg TRIS-acetát pufferben [0,1 tömeg/térfogat% szaponin, pH 7,0 (10 ml/g eredeti friss

tömeg)] felvesszük, 10 dugattyúlökettel percenkénti 500 fordulat mellett homogenizáljuk, majd 50 000 g mellett 4 °C-on 20 percen át centrifugáljuk. A kapott felülúszót elöntjük és az üledéket kis térfogatú 5 millimól/liter TRIS-acetát pufferben (pH 7,0; kb. 2 ml/g eredeti friss tömeg) felvesszük és 10 dugattyúlökettel percenkénti 500 fordulat mellett ismét homogenizáljuk. A fehérjetartalom meghatározása után a membrán-homogenizátumot 5 millimól/liter TRIS-acetát pufferrel (pH 7,0) 10 mg fehérje/ml értékre állítjuk be és a teszt elvégzéséhez aliquot részeket megfagyasztunk.

A receptor-kötődési teszthez az aliquot részeket felengedjük, 5 millimól/liter TRIS-acetát pufferrel (pH 7,0) 1:10 arányban hígítjuk, Potter-homogenizátorban 10 dugattyúlökettel percenkénti 500 fordulat mellett (10 dugattyúlöket percenkénti 500 fordulat) jégűtés közben homogenizáljuk, majd 55 000 g mellett 4 °C-on 60 percen át centrifugáljuk. A felülúszót dekantáljuk és a membrán-üledéket 50 millimól/liter jéghideg TRIS-acetát pufferrel (pH 7,0) 1 mg/ml fehérje-koncentráció értékre állítjuk be, majd 10 dugattyúlökettel percenkénti 500 fordulat mellett ismét homogenizáljuk és mágneses keverővel végzett keverés közben jégfürdőn szuszpenzióban tartjuk. A receptorkötődési teszthez ebből a membrán-homogenizátumból 1-1 ml elegyre számítva 100-100 µl mennyiséget alkalmazunk (0,1 mg fehérje/ml a végső elegyben). A kötődési tesztben pufferként 50 millimól/liter TRIS-acetát puffert (pH 7,0), és radioaktív ligandként 1 nmól/liter (³H)-MDL 105.519-t (B.M. Baron és tsai, 1996) alkalmazunk. A nem-specifikus kötődés arányát 1 millimól/liter glicin jelenlétében határozzuk meg.

A találmány szerinti vegyületeket további elegyekben koncentráció-sorozatban adjuk hozzá és meghatározzuk a radioaktív ligandnak a glicin-kötődési helyhez mutatott specifikus kötődéséből való leszorítását. A háromszoros ismétlésben vizsgált elegyeket 120 percen át 4 °C-on inkubáljuk, majd a membrán-homogenizátumhoz kötődött radioaktív ligand meghatározása céljából üvegszálás szűrőn (GF/B) történő szűréssel összegyűjtjük. Az üvegszálás szűrőn visszatartott radioaktivitást szcintillátor hozzáadása után β-számlálóban mérjük.

A találmány szerinti vegyületeknek az NMDA-receptorcsatorna glicin-kötődési helyéhez mutatott affinitását IC₅₀ érték formájában a tömeghatás törvénye alapján nem-lineáris

regresszió segítségével számítjuk ki (IC_{50} értéknek a teszt-vegyület azon koncentrációját tekintjük, amely a radioaktív ligand 50 %-át leszorítja a specifikus kötődésből). Az IC_{50} értéket az 1. táblázatban a Cheng-Prussoff-egyenlettel történő átszámítás után K_i -érték formájában adjuk meg (három egymástól független kísérlet középértéke), vagy a specifikus kötődésből $10 \mu\text{mol/liter}$ találmány szerinti teszt-vegyület által leszorított korábban megkötött radioaktív ligand százalékában fejezzük ki.

1. táblázat

Példa sorszáma	NMDA-receptorcsatorna glicin-kötődési helye	
	K_i ($\mu\text{mol/l}$)	Leszorítás (% , $10 \mu\text{mol/l}$)
2.	0,3	100

51. példa

NMDA/glicin által indukált ionáramlás RNS-befecskendezett *Xenopus* oocitákon

Az NMDA-receptorcsatorna (I) általános képletű vegyület által előidézett funkcióváltozásának meghatározásához délafrikai *Xenopus laevis* béka oocitáit alkalmazzuk. A teszthez neuronális NMDA-receptorcsatornákat patkányagyból származó RNS-ek oocitákba való befecskendezésével képezünk, majd NMDA és glicin együttes alkalmazásával kiváltott ionáramokat mérjük.

Az V és VI stádiumban levő *Xenopus* oocitákba [Dumont J.N.: *Journal of Morphology*, 136 (1972)] kifejlett patkányok agyszövetéből nyert össz-RNS-t befecskendezünk ($100\text{-}130 \text{ ng/sejt}$) és 10 napon táptalajban 20°C -on tartunk [a táptalaj összetétele millimól/liter-ben: $88,0 \text{ NaCl}$, $1,0 \text{ KCl}$, $1,5 \text{ CaCl}_2$, $0,8 \text{ MgSO}_4$, $2,4 \text{ NaHCO}_3$, 5 HEPES , 100 uI/ml penicillin, $100 \mu\text{g/ml}$ sztreptomycin, pH 7,4]. A transzmembrán ionáramokat hagyományos két-elektrodos feszültségtechnika segítségével, -70 mV potenciál mellett regisztráljuk [P. Bloms-Funke, M. Madeja, U. Mußhoff, E.-J. Speckmann: *Neuroscience Letters*, 205, 115 (1996)]. Az adatfeljegyzés és a kísérleti berendezés szabályozásához

OTC-Interface-t és Software Cellworks-t alkalmazunk (npi, FRG). A találmány szerinti vegyületeket nominális Mg^{2+} -mentes táptalajhoz adjuk [összetétel millimól/liter-ben: 89,0 NCl, 1,0 KCl, 1,8 $CaCl_2$, 2,4 $NaHCO_3$, 5 HEPES, pH 7,4] és a teszt-vegyületet koncentrációtartományban szisztémásan adagoljuk (npi, FRG). A teszt-vegyületnek az NMDA-receptorcsatorna glicin B-kötődési helyén keresztül közvetített hatásának meghatározása céljából a glicin-dózis hatásgörbét a teszt-vegyület jelenlétében és anélkül jegyezzük fel. E célból NMDA-t 100 $\mu\text{mol/liter}$ állandó koncentrációban és glicint emelkedő koncentrációkban (0-100 $\mu\text{mol/liter}$) kumulatíván együttesen adagolunk. Ezután a kísérletet azonos módon, azonban a találmány szerinti vegyület állandó koncentrációjának alkalmazásával megismételjük. Az NMDA- versus AMPA-receptorcsatornák szelektivitásának értékeléséhez a találmány szerinti vegyületek (10 $\mu\text{mol/liter}$) hatását AMPA (100 $\mu\text{mol/liter}$) által kiváltott ionáramon is vizsgáljuk. Az áramamplitudókat NMDA (100 $\mu\text{mol/liter}$) és glicin (10 $\mu\text{mol/liter}$) együttes alkalmazására adott kontroll-válaszra szabályozzuk. Az adagok elemzését Igor-Pro (Version 3.1, WaveMetrics, USA) szoftver segítségével végezzük el. Minden eredményt legalább két békából származó különböző oocitákon végzett, legalább három kísérlet középértékeként (\pm szórás) adunk meg. A páratlan mérési eredmények szignifikanciáját a Mann-Whitney U-teszt, míg a páros mérési eredmények szignifikanciáját Wilcoxon-teszt (Sysstat, SPSS Inc., USA) segítségével adjuk meg. Az EC_{50} értékeket az alábbi képlet segítségével számítjuk ki:

$$Y = Y_{\min} + (Y_{\max} - Y_{\min}) / (1 + (X/EC_{50})^{-p})$$

ahol

Y_{\min} = minimális teszt-érték;

Y_{\max} = maximális teszt-érték;

Y = relatív áramamplitudó;

X = a teszt-vegyület koncentráció;

p = lejtőfaktor.

A glicin-dózis hatásgörbe jobbratolódásánál a Schild-regresszió alapján a találmány szerinti vegyületek pA_2 -értékét grafikusán határozzuk meg. A koncentrációviszonyokat az EC_{50} -értékek alapján számítjuk, amelyeket minden dózis-hatásgörbére egymástól függetlenül számítunk ki.

Az 1. példa szerinti vegyületnél a glicin-dózis hatásgörbe jobbratolódását tapasztaljuk [relatív amplitudó: áramamplitudó, az NMDA/glicin (100/10 $\mu\text{mol/liter}$) beadására adott válasza szabályozzuk]. A kiválasztott találmány szerinti vegyületekkel kapott eredményeket, illetve e vegyületeknek a glicin-dózis hatásgörbére, valamint az AMPA által indukált ionáramokra kifejtett hatását a 2. táblázatban tüntetjük fel.

2. táblázat

Találmány szerinti vegyületek hatása az NMDA/glicin és AMPA által kiváltott ionáramokra, RNS-el befecskendezett oocitákon

Példa sorszama	NMDA/glicin által indukált ionáramok pA2-érték, illetve glicin-dózis hatásgörbe	AMPA által indukált ionáramok, gátlás a találmány szerinti vegyületek 10 $\mu\text{mol/liter}$ dózisánál
1.	6,40	5,4 % (n=2)

52. példa

Formalin-teszt patkányon

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek antinociceptív hatását a formalin-teszt segítségével hím patkányokon (Sprague-Dawley, 150-170 g) határozzuk meg. A formalin-teszt során az első (korai) fázist (0-15 perccel a formalin-injekció beadása után) és a második (késői) fázist (15-60 perccel a formalin-injekció beadása után) különböztetjük meg [D. Dubuisson, S.G. Dennis, *Pain*, 4, 161-174 (1977)]. A korai fázis a formalin-injekcióra adott közvetlen reakció formájában az akut fájdalom modelljének szolgál, míg a késői fázist a megmaradó (krónikus) fájdalom modelljének tekintjük [T.J. Coderre, J. Katz, A.L. Vaccarino, R. Melzack: *Pain*, 52, 259 (1993)]. A találmány szerinti vegyületek krónikus/gyulladásos fájdalom terén mutatott hatásának meghatározása céljából a formalin-teszt második fázisát vizsgáljuk.

A patkányok jobb hátsó lábának hátsó oldalába egyszeri szubkutáns formalin-injekciót (50 µl, 5 %-os) fecskendezünk és ily módon a szabadon mozgó kísérleti állatokon nociceptív reakciót indukálunk, amelyet az alábbi viselkedési paraméterekkel határozunk meg: a sérült láb felemelése és fenntartása (egy pont); a sérült láb rázogatósa és kirántása (kettő pont); a sérült láb nyaldosása és harapdálása (három pont). A kísérleti állatokon a formalin-injekció alapján kiváltott különböző viselkedést a formalin-teszt késői fázisában folyamatosan feljegyezzük és különbözőképpen súlyozzuk. 0 pontszámnak tekintjük a normál viselkedést, amikor az állatok mind a négy lábukat egyformán terhelik. A teszt-vegyület adagolásának időpontját a formalin-injekció beadása előtt az adagolás módjától függően választjuk meg (intraperitoneális adagolásnál 15 perc; intravénás adagolásnál 5 perc). A teszt-vegyület beadása után a formalin-tesztben antinociceptív hatást kifejtő vegyületek hatására a fentiekben leírt viselkedésmód (egy-három pont) csökken, sőt akár meg is szűnik. Összehasonlításként a formalin beadása előtt hordozóval (oldószer) kezelt kontroll-állatokat alkalmazunk. A nociceptív viselkedést az ún. fájdalomérték (Pain-Rate, PR) formájában számítjuk ki. A különböző viselkedési paraméterek eltérő értékelést kapnak (0, 1, 2, 3 faktor). A számítást három perces részüidőkben az alábbi egyenlet segítségével végezzük el:

$$PR = [(T_0 \times 0) + (T_1 \times 1) + (T_2 \times 2) + (T_3 \times 3)] / 180$$

ahol

T_0 , T_1 , T_2 és T_3 azt a másodpercekben kifejezett időt jelenti, amelyben az állatok 0, 1, 2, illetve 3 viselkedésmódot mutattak. Mind a teszt-vegyület csoport, mind a kontroll (hordozóval kezelt) csoport $n = 10$ állatból áll. A teszt-vegyületek hatását a PR-számítások alapján a kontrollhoz viszonyított százalékos változásban fejezzük ki. Az ED_{50} értékek számítását regressziós analízissel végezzük el.

A formalin által kiváltott nocicepció gátlása terén valamennyi vizsgált találmány szerinti vegyület közepesen erőstől erősig terjedő gátlást mutatott.

A találmány szerinti vegyületek egyes képviselőinek patkányon a formalin-tesztben mutatott nociceptív hatását a 3. táblázatban tüntetjük fel.

3. táblázat

Teszt-vegyület példa sorszáma	Adagolás módja	Dózis (mg/kg)	Formalin által indukált nocicepció %-os gátlása
1.	i.p.	21,5	64,5

53. példa

A találmány szerinti sók előállításának általános módszere az 1-49. példa szerinti vegyületekből

1 ekvivalens, az 1-49. példa bármelyike szerinti vegyületet (előnyösen valamely iminosavat, illetve karbonsavat) kevés vízben szuszpendálunk és 1 ekvivalens 1 normál vizes lúg-oldatot (előnyösen nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid oldat) adunk hozzá. Rossz oldhatóság esetén a teljes oldódás fellépéséhez szükséges mennyiségű metanolt csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd forgóbepárlón bepároljuk. A visszamaradó oldatot -60°C -on izopropanol/száraz jég elegyben fagyaszttjuk és fagyasztva szárítjuk. A sókat (különösen az iminosavak sóit, előnyösen nátrium- vagy kálium-sókat) általában színtelen szilárd anyag alakjában kapjuk.

A kálium- illetve nátrium-sókat alternatív módon kálium- illetve nátrium-trimetil-szilanolát segítségével is előállíthatjuk [E.D. Laganis, B.L. Chenard: *Tetrahedron Letters*, 25, 5831-5834 (1984)]. A kálium- illetve nátrium-trimetil-szilanolátot nitrogén-atmoszférában szerves oldószerben (diklór-metán, toluol, tetrahydrofuran) oldjuk és az észtert, illetve savat egy részletben hozzáadjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd szűrjük. Az általában színtelen szilárd anyagot dietil-éterrel mossuk és vákuumban szárítjuk. A kálium- illetve nátrium-sókat szilárd anyag alakjában kapjuk.

54. példa

Az (54) képletű 7,9-diklór-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-ciklopenta[c]kinolin-4-karboxilát-nátrium-só

A (49) képletű 7,9-diklór-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-ciklopenta[c]kinolin-4-karbonsavat a . példa szerint kezeljük. Az (54) képletű 7,9-diklór-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-ciklopenta[c]kinolin-4-karboxilát-nátrium-sót kapjuk.

55. példa

Az (55) képletű 7,9-diklór-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciklopenta[c]kinolin-4-karboxilát-nátrium-só

Az 1. példa szerint előállított (1) képletű vegyületet az 53. példában leírt módon reagáltatjuk. A kapott terméket az (55) képletű 7,9-diklór-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciklopenta[c]kinolin-4-karboxilát-nátrium-só.

ESI-MS számított tömeg: 284,14 g/mól; mért tömeg: 282,3 (M-H), 238,4 (M-CO₂).

¹H-NMR (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 2,15-2,40 ppm (m, 2H, CH₂), 3,35 ppm (q, 1H, CH); 3,50 ppm (m, 1H, CH); 4,05 ppm (dd, 1H, CH); 5,60 ppm (m, 1H, olefin-H); 5,70 ppm (m, 1H, NH); 5,80 ppm (M, 1H, olefin-CH); 6,60 ppm (d, 1H, aril-CH); 6,85 ppm (d, 1H, aril-CH).

56. példa

A találmány szerinti sók receptor-kötődése az NMDA-receptorcsatorna glicin-kötődési helyéhez

Az (54) és (55) képletű vegyület receptorkötődését az 50. példában leírt módon határozzuk meg.

4. táblázat

Példa sorszáma	NMDA-receptorcsatorna glicin-kötődési helye	
	K _i (μmól/l)	Leszorítás (% , 10 μmól/l)
54.		97
55.	0,35	90

57. példa

Formalin-teszt

Az (55) képletű vegyület hatását az 52. példában leírt formalin-teszt segítségével határozzuk meg.

5. táblázat

Teszt-vegyület példa sorszáma	Adagolás módja	Dózis (mg/kg)	Formalin által indukált nocicepció %-os gátlása
55.	i.v.	68,1	56

58. példa

Parenterális gyógyszerforma

38,5 g (55) képletű vegyületet szobahőmérsékleten 1 liter injekciós célokra alkalmas vízben oldunk, majd injekciós célokra alkalmas vízmentes glükóz hozzáadásával izotóniás körülményeket alakítunk ki.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származékok,

gyógyászatilag alkalmas kationokkal, illetve bázisokkal képezett sóik formájában; adott esetben a racemátok, tiszta sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek, vagy a sztereoizomerek - különösen enantiomerek vagy diasztereomerek - tetszés szerinti arányú keverékei formájában

[mely képletben

R^1 és R^2 együtt helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyette-

sített

$-(CH_2)_n-$ (ahol n értéke 3-10)

$-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$,

$-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$,

$-CH_2-CH=CH-CH_2-$,

$-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-$,

$-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$,

$-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-$,

$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$,

$-CH_2-O-CH_2-$,

$-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-CH_2-$,

(A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H) vagy (I) általános képletű csoportot képez (ahol X jelentése oxigén- vagy kénatom);

R^3 jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-18 szénatomos alkil-, 2-18 szénatomos alkenil- vagy 2-18 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus, amelynek a gyűrűjében legalább az egyik szénatom helyén nitrogén-, kén- vagy oxigénatom van jelen; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített alkil-aril- vagy alkil-heteroaril-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport;

R^4 jelentése R^{4a} vagy ZR^{4a} általános képletű csoport; ahol

Z jelentése egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil- vagy 2-6 szénatomos alkinil-csoport;

R^{4a} jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-12 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkenil- vagy 2-12 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus, amelynek a gyűrűjében legalább az egyik szénatom helyén kén-, oxigén- vagy nitrogénatom van jelen; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport;

$C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(S)R^9$, $C(S)OR^9$ illetve $S(O_2)R^9$; ahol

R^9 jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus, amelynek a gyűrűjében legalább az egyik szénatom helyén kén-, oxigén- vagy nitrogénatom van jelen; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített alkil-aril- vagy alkil-heteroaril-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport; különösen fenetil-, 1-adamantil-, 2-adamantil-, 1-naftil- vagy 2-naftil-, 2-, 3- vagy 4-piridil- vagy tiazolil-csoport;

SR^{10} ; ahol

R^{10} jelentése helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport;

$C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, $C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$, $C(S)NR^{11}R^{12}$ vagy $C(S)NR^{11}NR^{12}R^{13}$; ahol

R^{11} , R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-18 szénatomos alkil-, 2-18 szénatomos alkenil- vagy 2-18 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus, amelynek a gyűrűjében

legalább az egyik szénatom helyén kén-, oxigén- vagy nitrogénatom van jelen; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített alkil-aril- vagy alkil-heteroaril-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport;

R^5 , R^6 , R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport;

OR^{14} , $OC(O)R^{14}$, $OC(S)R^{14}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, $C(S)R^{14}$, $C(S)OR^{14}$, SR^{14} , $S(O)R^{14}$ illetve $S(O)_2R^{14}$; ahol

R^{14} jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus, amelynek a gyűrűjében legalább az egyik szénatom helyén kén-, oxigén- vagy nitrogénatom van jelen; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített alkil-aril- vagy alkil-heteroaril-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport;

$NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $C(NR^{15})NR^{16}R^{17}$, $NR^{15}C(S)R^{16}$, $C(S)NR^{15}R^{16}$ vagy $C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ vagy $S(O)_2NR^{15}R^{16}$; ahol

R^{15} , R^{16} és R^{17} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; oxigénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-18 szénatomos alkil-, 2-18 szénatomos alkenil- vagy 2-18 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus, amelynek a gyűrűjében legalább egyik szénatom helyén kén-, oxigén- vagy nitrogénatom van jelen; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített alkil-aril- vagy alkil-heteroaril-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport; vagy

R^{15} és R^{16} vagy R^{16} és R^{17} együtt telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoportot, illetve

egy megfelelő heterociklust képez, amelynek a gyűrűjében legalább egyik szénatom helyén kén-, oxigén- vagy nitrogénatom van jelen; vagy

R^5 és R^6 , R^6 és R^7 vagy R^7 és R^8 együtt $=CR^{18}-CH=CH-CH=$ vagy $=CH-CR^{18}=CH-CH=$ képletű gyűrűt képez; ahol

R^{18} jelentése H, F, Cl, Br, I, OH; vagy egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport;

azzal a feltétellel, hogy

ha R^1 és R^2 együtt $-CH=CH-CH_2-$ vagy (G) képletű csoportot képez és R^3 jelentése (-)-p-mentan-3-ol, különösen mentol vagy borneol, úgy egyidejűleg nem lehet R^7 klóratom és R^5 , R^6 és R^8 hidrogénatom;

ha R^1 és R^2 együtt $-CH=CH-CH_2-$ képletű csoportot képez és R^3 jelentése metil-csoport, úgy nem lehet egyidejűleg R^7 hidrogénatom, klóratom vagy metoxi-csoport és R^5 , R^6 és R^8 hidrogénatom;

ha R^{1b} és R^{2a} együtt $-CH=CH-CH_2-$ képletű csoportot képez és R^3 jelentése hidrogénatom, úgy nem lehet egyidejűleg R^7 metoxi- vagy karbamoil-csoport és R^5 , R^6 és R^8 hidrogénatom, R^5 és R^7 metil-csoport és R^6 és R^8 hidrogénatom, vagy R^5 metoxi-csoport és R^6 , R^7 és R^8 hidrogénatom;

ha R^{1b} és R^{2a} együtt (G) vagy $-O-CH_2-CH_2-$ képletű csoportot képez és R^3 jelentése etil-csoport, úgy nem lehet egyidejűleg R^7 hidrogénatom, klóratom, metil-, metoxi- vagy nitro-csoport és R^5 , R^6 és R^8 hidrogénatom, vagy R^5 nitro-csoport és R^6 , R^7 és R^8 hidrogénatom.

2. Az 1. igénypont szerinti ammónium-sók, mono- vagy di-kálium-sók, magnézium- vagy kalcium-sók, különösen ammónium-sók.

3. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike szerinti sók, amelyekben

R^4 jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport;

$C(O)R^9$; ahol

R^9 jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport; különösen fenetil-, 1-adamantil-, 2-adamantil-, 1-naftil- vagy 2-naftil-, 2-, 3- vagy 4-piridil- vagy tiazolil-csoport.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti sók, amelyekben

R^4 jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített fenil-csoport; előnyösen hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport, különösen hidrogénatom.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti sók, amelyekben

R^3 jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus, amelyben a gyűrű legalább egyik szénatomja helyén nitrógén- vagy oxigénatom van jelen; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített alkil-aril-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti sók, amelyekben

R^3 jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített fenil-, benzil- vagy fenetil-csoport; előnyösen hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport, különösen hidrogénatom.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti sók, amelyekben

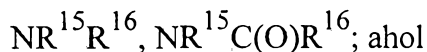
R^1 és R^2 együtt $-O-CH_2-CH_2-$, $(-CH_2-)_n$ (ahol n értéke 3-6, előnyösen 3 vagy 6), $-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, (F), (A), (C), (E), (K) vagy (L) képletű csoportot; előnyösen $-CH=CH-CH_2-$ vagy $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ képletű csoportot, különösen előnyösen $-CH=CH-CH_2-$ képletű csoportot képez.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben

R^5 , R^6 , R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport;



R^{14} jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport; telített vagy telítetlen, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 3-8 szénatomos cikloalkil-csoport, illetve egy megfelelő heterociklus, amelyben a gyűrű legalább egyik szénatomja helyén kén-, oxigén- vagy nitrogénatom van jelen; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített alkil-aril- vagy alkil-heteroaril-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril- vagy heteroaril-csoport;



R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; oxigénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-10 szénatomos alkil-, 2-10 szénatomos alkenil- vagy 2-10 szénatomos alkinil-csoport.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti sók, amelyekben

R^5 , R^6 , R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil- vagy 2-6 szénatomos alkinil-csoport;



R^{14} jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril-csoport;

előnyösen R^5 , R^6 , R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, I, CN;

egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoport;

OR¹⁴ vagy SR¹⁴; ahol

R^{14} jelentése egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril-csoport;

különösen előnyösen R^5 , R^6 , R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, I, CN; metil-, trifluor-metil-, tercier-butil-, izobutil-, metoxi-, trifluor-metoxi-, metil-tio- vagy -O-fenil-csoport.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti sók, amelyekben

R^5 , R^6 , R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, CF₃;

egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil- vagy 2-6 szénatomos alkinil-csoport;

OR¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴ vagy SR¹⁴; ahol

R^{14} jelentése hidrogénatom; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril-csoport;

előnyösen R^5 , R^6 , R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃; egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoport;

OR¹⁴ vagy SR¹⁴; ahol

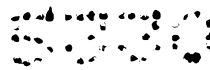
R^{14} jelentése egyenes- vagy elágazóláncú, helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített 1-4 szénatomos alkil-csoport; helyettesítetlen vagy egyszeresen vagy többszörösen helyettesített aril-csoport;

különösen előnyösen R^5 , R^6 , R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H, F, Cl, Br, I, CN; metil-, trifluor-metil-, tercier-butil-, izobutil-, metoxi-, trifluor-metoxi-, metil-

-tio- vagy fenoxi-csoport.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti sók, amelyekben R^5 , R^6 és R^8 jelentése hidrogénatom és R^7 jelentése klóratom; vagy R^5 és R^7 jelentése hidrogénatom és R^6 és R^8 jelentése klóratom.
12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti alábbi helyettesített 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsav-származék-sók:
- 7,9-diklór-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciklopenta[c]kinolin-4-karbonsav;
 8-klór-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciklopenta[c]kinolin-4-karbonsav;
 6,8,9-triklór-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-furo[3,2-c]kinolin-4-karbonsav;
 1,3-diklór-5,6,6a,7,8,12b-hexahidro-benzo[k]fenantridin-6-karbonsav;
 1,3-diklór-5,6a,7,11b-tetrahidro-6H-indeno[2,1-c]kinolin-6-karbonsav;
 7,9-diklór-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-ciklopenta[c]kinolin-4-karbonsav;
- előnyösen
- 7,9-diklór-3,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciklopenta[c]kinolin-4-karboxilát-nátrium-só; vagy
 7,9-diklór-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-ciklopenta[c]kinolin-4-karboxilát-nátrium-só,
- különösen
- 7,9-diklór-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciklopenta[c]kinolin-4-karboxilát-nátrium-só.
13. Eljárás az 1. igénypont szerinti, R^4 helyén hidrogénatomot tartalmazó sók előállítására, *azzal jellemezve, hogy* valamely (II) általános képletű anilin-származékot (mely képletben R^5 , R^6 , R^7 és R^8 jelentése az 1. igénypontban megadott vagy valamely védőcsoporttal védett csoport) valamely (III) általános képletű glioxálsav-észterrel vagy adott esetben glioxálsavval és valamely (IV) általános képletű olefinnel (ahol R^1 , R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül az 1. igénypontban megadott vagy valamely védőcsoporttal védett csoport) és trifluor-ecetsavval 0-100 °C-on reagáltatunk; adott esetben az alap-eljárásnál keletkező vegyületben levő észter-csoportot elszappanosítunk és/vagy adott esetben az alap-eljárásnál keletkező terméket sóképzés céljából a kívánt kationt adott esetben tartalmazó erős bázissal reagáltatjuk.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* a reakciót 0,25-12 órán át, előnyösen legfeljebb 2 órán keresztül végezzük; a reakciót 20-40 °C-on, előnyösen szobahőmérsékleten hajtjuk végre; és/vagy a reakciót "egykészülékes" eljárás formájában végezzük el.
15. Eljárás az 1. igénypont szerinti, R^4 helyén hidrogénatomtól eltérő csoportot tartalmazó sók előállítására, *azzal jellemezve, hogy* a 13. igénypont szerinti reakció elvégzése után a kapott, R^4 helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületet önmagában ismert módon R^4 helyén hidrogénatomtól eltérő, az 1. igénypont szerinti csoportot tartalmazó vegyületté alakítjuk.
16. A 13-15. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* az eljárásnál olyan kiindulási vegyületet alkalmazunk, amely legalább egy hidroxil-csoport helyén $OSi(Ph)_2$ -tercier-butil-csoportot, legalább egy merkaptó-csoport helyén S-p-metoxi-benzil-csoportot és/vagy legalább egy amino-csoport helyén nitro-csoportot tartalmaz és a végtermék tisztítása előtt legalább egy - előnyösen valamennyi - $OSi(Ph)_2$ -tercier-butil-csoportot tetrahidrofuránban tetrabutil-ammónium-fluoriddal lehasítunk és/vagy legalább egy - előnyösen valamennyi - p-metoxi-benzil-csoportot valamely fém-amiddal, előnyösen nátrium-amiddal lehasítunk és/vagy legalább egy - előnyösen valamennyi - nitro-csoportot amino-csoporttá redukálunk.
17. A 13-16. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* a végtermék tisztítása előtt egy reakcióterméket, amely legalább egy $C(O)OCH_3$ - és/vagy $C(S)OCH_3$ - csoportot vagy R^3 helyén 1-4 szénatomos alkil-csoportot, különösen R^3 helyén metil- vagy etil-csoportot tartalmaz, kálium-hidroxid oldattal, illetve nátrium-hidroxid oldattal metanolban vagy etanolban 0-100 °C-on, előnyösen 40-60 °C-on elszápanyosítunk.
18. Gyógyszer, amely hatóanyagként legalább egy, az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti só-t tartalmaz, adott esetben a racemátok, tiszta sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek, vagy a sztereoizomerek, különösen az enantiomerek vagy diasztereomerek tetszés szerinti arányú keverékei formájában, adott esetben adalékanyagokkal és/vagy segédanyagokkal és/vagy adott esetben további hatóanyagokkal együtt.



19. Legalább egy, az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti só felhasználása, adott esetben a racemátok, tiszta sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek, vagy a sztereoizomerek, különösen az enantiomerek vagy diasztereomerek tetszés szerinti arányú keverékei formájában, fájdalom, különösen neuropátiás és/vagy krónikus fájdalom és/vagy migrén kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.
20. Legalább egy, az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti só felhasználása, adott esetben a racemátok, tiszta sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek, vagy a sztereoizomerek, különösen az enantiomerek vagy diasztereomerek tetszés szerinti arányú keverékei formájában, vizelet-inkontinencia, viszketési inger, Tinnitus aurium és/vagy hasmenés kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.
21. Legalább egy, az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti só felhasználása, adott esetben a racemátok, tiszta sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek, vagy a sztereoizomerek, különösen az enantiomerek vagy diasztereomerek tetszés szerinti arányú keverékei formájában, epilepszia, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, glaukoma, osteoporosis, ototoxicitás, alkohol- és/vagy kábítószer-visszaéléssel kapcsolatos elvonási jelenségek, stroke, agyi iskémiák, agyi infarktuszok, agyi ödémák, hypoxia vagy anoxia kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerek és/vagy aniolízisnél és/vagy érzéstelenítésnél felhasználható gyógyszerek előállítására.
22. Legalább egy, az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti só felhasználása, adott esetben a racemátok, tiszta sztereoizomerek, különösen enantiomerek vagy diasztereomerek, vagy a sztereoizomerek, különösen az enantiomerek vagy diasztereomerek tetszés szerinti arányú keverékei formájában, skizofrénia, Morbus Alzheimer, megnövekedett aminosav-szinttől függő pszichózisok, AIDS-demencia, enkefalomyelitis, Tourette-szindróma, perinatális asfixia, gyulladós és allergiás reakciók, depressziók, kábítószer- és/vagy alkohol-visszaélés, gastritis, diabétesz, kardiovaszkuláris megbetegedések, légúti megbetegedések, köhögés és/vagy lelki betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyszer előállítására.

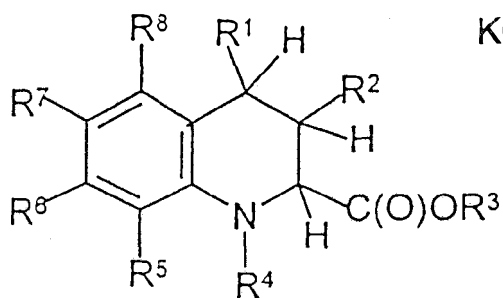
+ 6 lap rajz

Kezeltető: Dr. J. J.

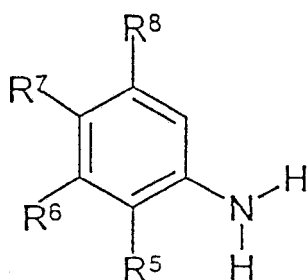
A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

Dr. Jalsovszky Györgyné
ügyvéd
1093 Budapest, Közraktár u. 24.
Tel.: 218-4148 Fax: 218-4506

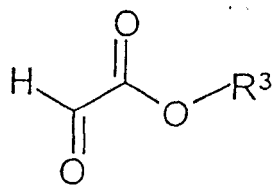
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



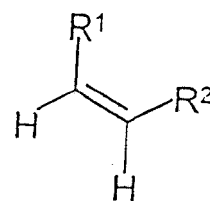
(I)



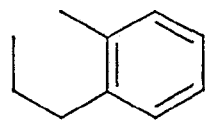
(II)



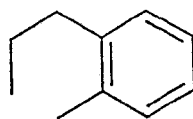
(III)



(IV)



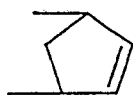
(A)



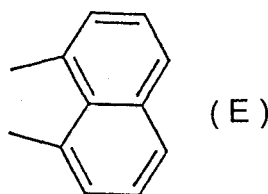
(B)



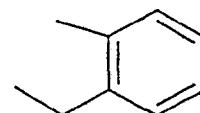
(C)



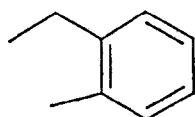
(D)



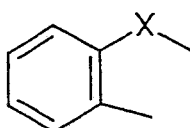
(E)



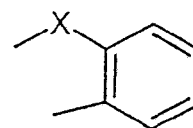
(F)



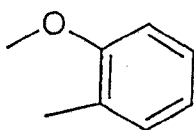
(G)



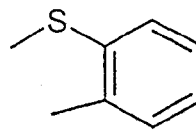
(H)



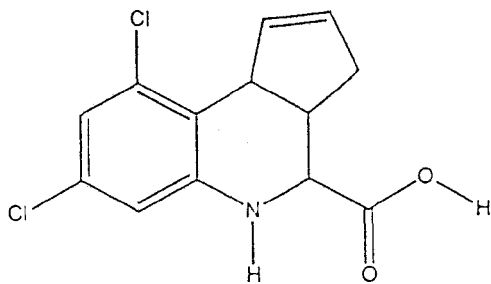
(I)



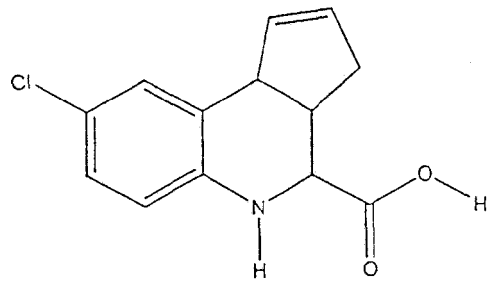
(K)



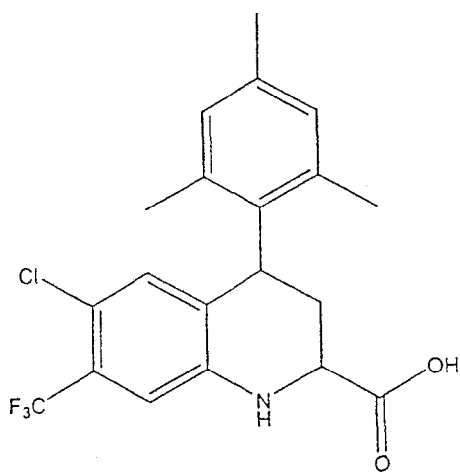
(L)



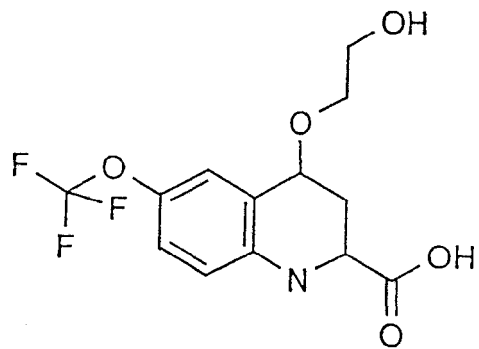
(1)



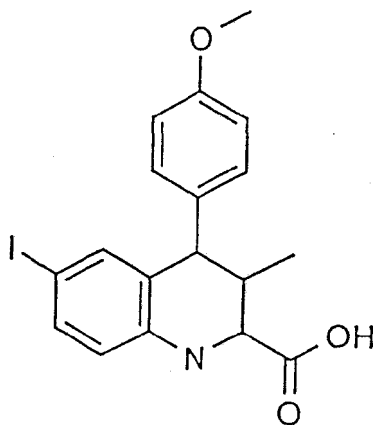
(2)



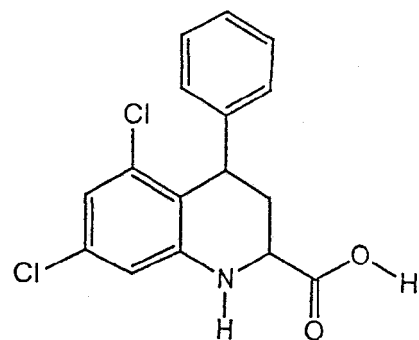
(3)



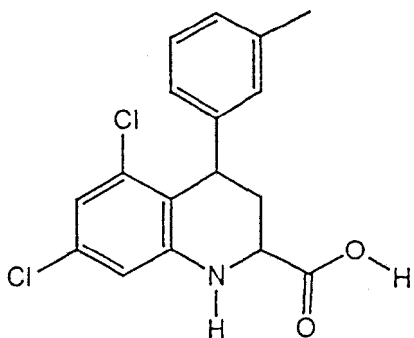
(4)



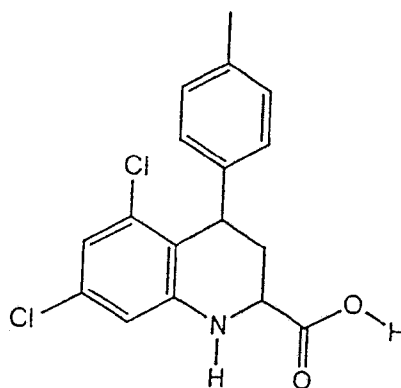
(5)



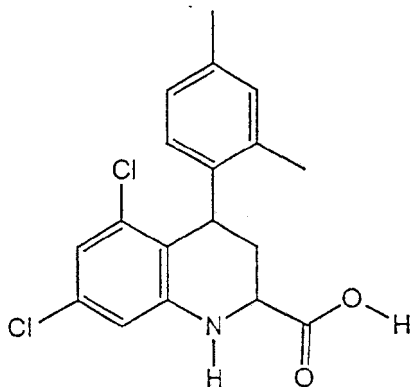
(6)



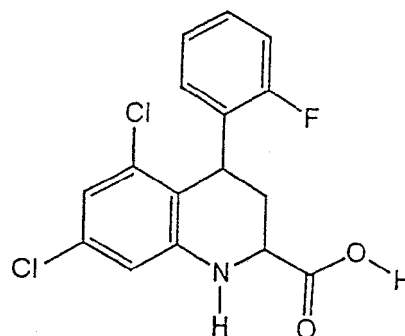
(7)



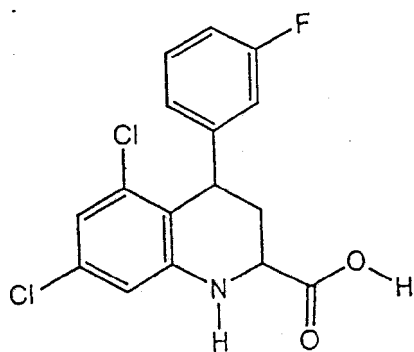
(8)



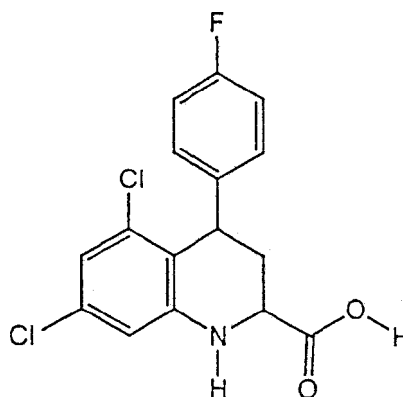
(9)



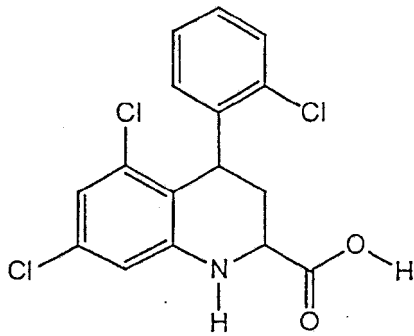
(10)



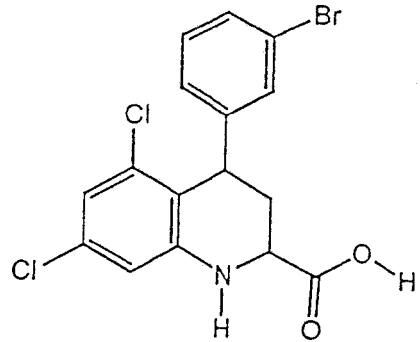
(11)



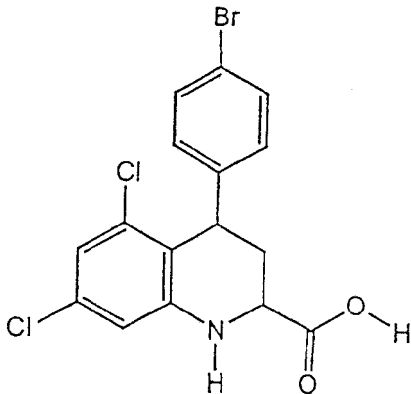
(12)



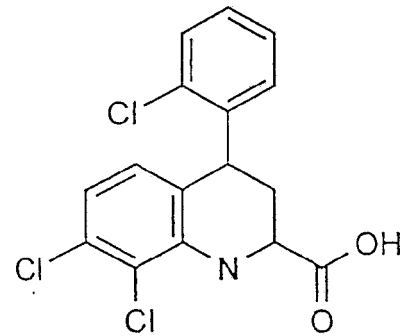
(13)



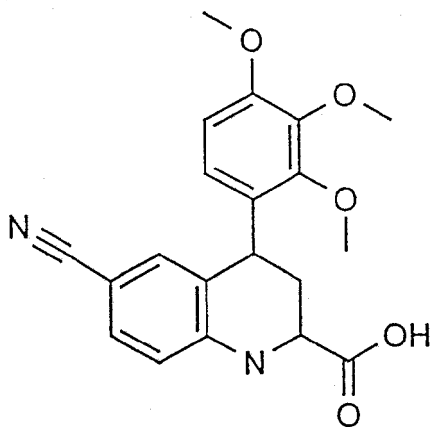
(14)



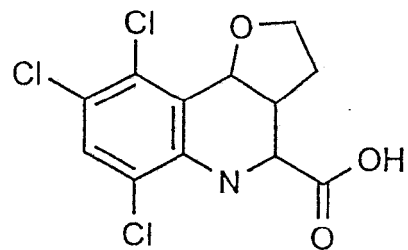
(15)



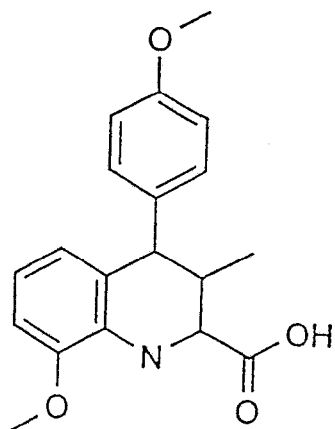
(16)



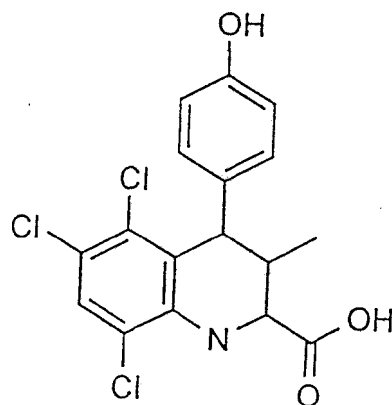
(17)



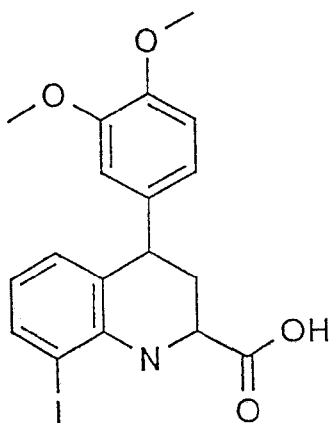
(18)



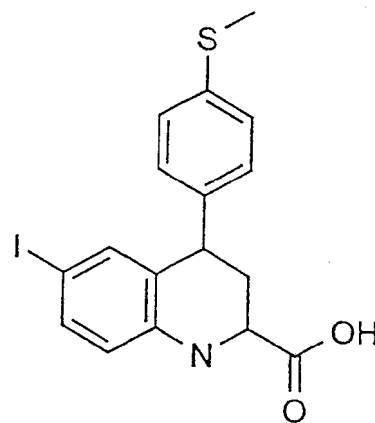
(19)



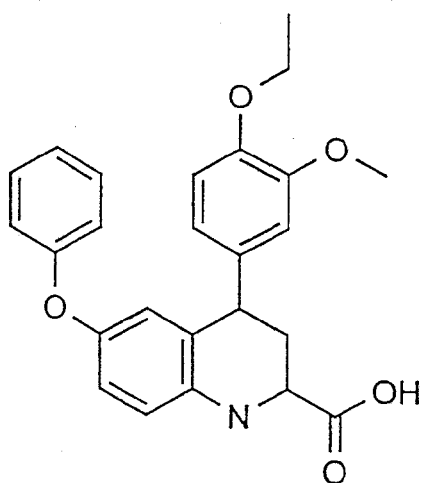
(20)



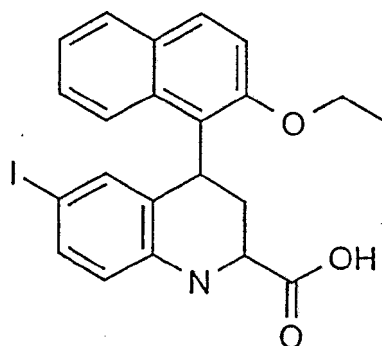
(21)



(22)

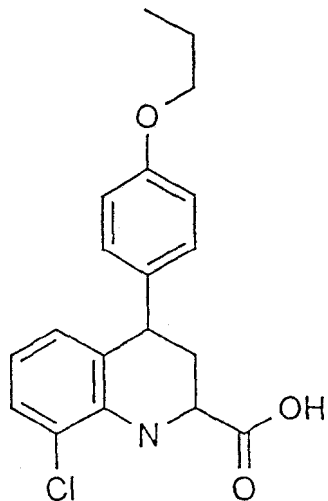


(23)

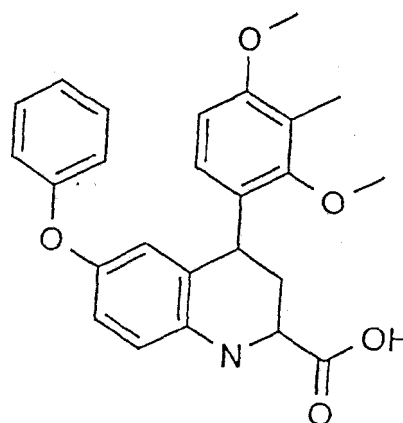


(24)

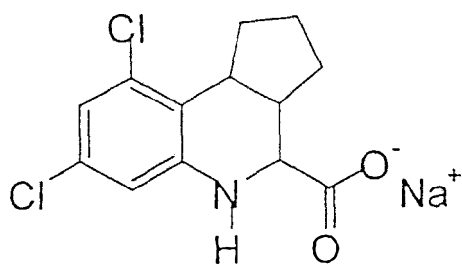
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



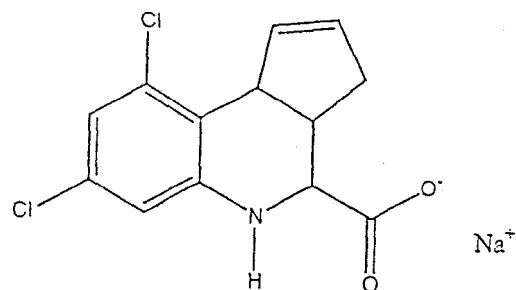
(25)



(26)



(54)



(55)