

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

000000

Heteroaril helyettesített hidroxilamin-származékok

CIBA-GEIGY AG, Bazel, Svájc

66626

A bejelentés napja: 1992. 07. 09.

Elsőbbsége: 1991. 07. 30. (738 075)

Amerikai Egyesült Államok

K I V O N A T

A találmány (I) általános képletű új vegyületekre, illetve ezeknek a vegyületeknek az előállítására vonatkozik, amely képletben

- R jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, aril-, biaril-csoport, C₃-C₇-cikloalkilcsoport, aril-, kis szénatomszámú alkilcsoport, aril- kis szénatomszámú alkenilcsoport, aril- kis szénatomszámú alkinil-csoport, ariloxi kis szénatomszámú alkilcsoport, ariltio-kis szénatomszámú alkilcsoport, C₃-C₇-cikloalkil-kis szénatomszámú alkilcsoport, biaril-kis szénatomszámú alkilcsoport, aril-C₃-C₇ cikloalkilcsoport, aril-C₃-C₇ cikloalkil-kis szénatomszámú alkil- vagy ariloxi-aril- kis szénatomszámú alkilcsoport, vagy aril-alkenil-, aril-alkinil- vagy aril-C₃-C₇ cikloalkilcsoport, és az arilcsoport karbociklusos vagy heterociklusos arilcsoportot jelent;
- Z jelentése C₁-C₃ alkilén- vagy viniléncsoport, amelyek mindegyike helyettesítetlen vagy kis szénatomszámú alkilcsoporttal helyettesített;

- Y jelentése SO_2 vagy CO;
- A jelentése O, S vagy direkt kémiai kötés;
- B jelentése kis szénatomszámú alkilén-csoport vagy B jelentése kis szénatomszámú alkenilén-csoport, azzal a megkötéssel, hogy A jelentése egy direkt kémiai kötés;
- X jelentése oxigén- vagy kénatom,
- R₁ jelentése hidrogénatom, acil-csoport; kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, amino-karbonil-csoport, mono- vagy di-kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil-csoport, kis szénatomszámú alkenil-amino-karbonil-csoport, kis szénatomszámú alkinil-amino-karbonil-csoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril-kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil-csoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril-amino-karbonil-csoport, C₃-C₇-cikloalkil-amino-karbonil-csoport vagy C₃-C₇-cikloalkil-kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil-csoport;
- R₂ jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport vagy kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-kis szénatomszámú alkil-csoport, C₃-C₇-cikloalkil-csoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril-csoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril-kis szénatomszámú alkil-csoport, C₃-C₇-cikloalkil-kis szénatomszámú alkil-csoport, aminocsoport, mono- vagy di-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, kis szénatomszámú alkenil-aminocsoport, kis szénatomszámú alkinil-aminocsoport;

karbociklusos vagy heterociklusos aril- kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril-aminocsoport, C₃-C₇ cikloalkilaminocsoport, C₃-C₇ cikloalkil-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport vagy kis szénatomszámú alkoxikarbonil-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport;

R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

R_a jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkilcsoport, halogénatom, trifluor-metil- vagy kis szénatomszámú alkoxics csoport.

A találmány tárgyát képezik továbbá az ezeket az aktív gyógyhatású vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények illetve ezeknek a gyógyszerkészítményeknek az előállítási eljárása.

(I) jellemző képlet

+ 3 helyezett

56380-SZE

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

02011

A

2479/92

**ÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

66626

Heteroaril helyettesített hidroxilamin-származékok
CIBA-GEIGY AG, Bázél, Svájc

Feltalálók:

VAN DUZER John H., Asbury

ROLAND Dennis M., Basking Ridge, New Jersey

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1992. 07. 09.

Elsőbbsége: 1991. 07. 30. (738 075)

Amerikai Egyesült Államok

C09D 217/24

279/102

223/16

209/46

401/06

401/12

409/06

AGIK 31/47

31/54

A találmány olyan, a következőkben definiált helyettesített hidroxil-amin-származékokra, valamint azok előállítás eljárására vonatkozik, amelyek főként szelektív lipoxigenáz inhibitorokként alkalmazhatók. A találmány tárgyát képezik továbbá az említett vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, és a lipoxigenázok, különösen az 5-lipoxigenáz működését gátló inhibíciós eljárások, valamint az említett találmány szerinti vegyületek vagy az említett

vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények felhasználásával végzett gyógykezelési eljárások, amelyeket olyan emléksőknél előforduló megbetegedések esetében alkalmazunk, amelyek érzékenyen reagálnak a lipoxigenáz inhibícióra.

A találmány szerinti vegyületek különösen alkalmasak különféle gyulladásos és allergiás állapotok, például bronchiális allergiák és gyulladásos rendellenességek, úgy mint asztma, allergiás nátha/rhinitis (szénanátha); szemmel kapcsolatos allergiák és szemgyulladás; gyulladásos bélbetegség (ide tartozik a Crohn-kór és a colitis ulcerosa) és dermatológiai (bőrgyógyászati) allergiák és gyulladások, úgy mint ekcéma és psoriasis (pikkelysömör) megbetegedések megelőzésre és kezelésére. Reumatikus rendellenességek, úgy mint ízületi gyulladás/arthritis, csont ízületi gyulladás/osteoarthritis és köszvényes ízületi gyulladás kezelésére éppúgy alkalmasak. Felhasználhatók ischaemias állapotok, úgy mint szívizom/myokardialis infarktus és agyi ischaemias és multiplex szklerózis kezelésére is. Endotoxin sokk, vese rendellenességek, úgymint primer nefrotikus szindróma és ciklosporin által indukált vesemérgezés kezelésére szintén felhasználhatók. Bizonyos karcinómák, például tumoros áttétek kezelésére és nem szteroid típusú gyulladásgátló gyógyszerek gyomor (bél) károsító mellékhatásainak megakadályozására úgyszintén felhasználhatók.

Még közelebbről a találmány azokra a (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, amely képletben R jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-,

aril-, biaril csoport, C₃-C₇-cikloalkilcsoport, aril- kis szénatomszámú alkilcsoport, aril- kis-szénatomszámú alkenilcsoport, aril- kis szénatomszámú alkinil-csoport, ariloxi-kisszénatomszámú alkilcsoport, ariltio-kis szénatomszámú alkilcsoport, C₃-C₇-cikloalkil-kis szénatomszámú alkilcsoport, biaril-kis szénatomszámú alkilcsoport, aril-C₃-C₇ cikloalkilcsoport, aril-C₃-C₇ cikloalkil-kis szénatomszámú alkil- vagy ariloxi-aril- kis szénatomszámú alkilcsoport, és az arilcsoport karbociklusos vagy heterociklusos arilcsoportot jelent;

- Z jelentése C₁-C₃ alkilén- vagy vinilén-csoport, amelyek mindegyike helyettesítetlen vagy kis szénatomszámú alkilcsoporttal helyettesített;
- Y jelentése SO₂ vagy CO;
- A jelentése O, S vagy direkt kémiai kötés;
- B jelentése kis szénatomszámú alkiléncsoport vagy B jelentése kis szénatomszámú alkeniléncsoport, azzal a megkötéssel, hogy A jelentése egy direkt kémiai kötés;
- X jelentése oxigén- vagy kénatom,
- R₁ jelentése hidrogénatom, acilcsoport, kis szénatomszámú alkoxi-karbonilcsoport, amino-karbonil-csoport, mono- vagy di-kis szénatomszámú alkil-amino-karbonilcsoport, kis szénatomszámú alkenil-amino-karbonilcsoport, kis szénatomszámú alkinil-amino-karbonilcsoport, karbociklusos vagy hetero-

ciklusos aril- kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil-
-csoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril-
-amino-karbonilcsoport, C₃-C₇-cikloalkil-amino-kar-
bonil-csoport vagy C₃-C₇-cikloalkil-kis szénatomszámú
alkil-amino-karbonilcsoport;

R₂ jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport vagy
kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-kis szénatomszámú
alkilcsoport, C₃-C₇-cikloalkilcsoport, karbociklusos
vagy heterociklusos arilcsoport, karbociklusos vagy
heterociklusos aril- kis szénatomszámú alkilcsoport,
C₃-C₇-cikloalkil-kis szénatomszámú alkilcsoport,
aminocsoport, mono- vagy di-kis szénatomszámú alkil-
aminocsoport, kis szénatomszámú alkenil-amino-
csoport, kis szénatomszámú alkinil-aminocsoport,
karbociklusos vagy heterociklusos aril- kis szénatom-
számú alkil-aminocsoport, karbociklusos vagy hete-
rociklusos aril-aminocsoport, C₃-C₇ cikloalkil-
aminocsoport, C₃-C₇ cikloalkil-kis szénatomszámú
alkil-aminocsoport vagy kis szénatomszámú alkoxi-
-karbonil-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport;

R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy
kis szénatomszámú alkilcsoport;

R_a jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkilcso-
port, halogénatom, trifluor-metil- vagy kis szénatom-
számú alkoxicssoport;

és mindezek gyógyászatilag elfogadható sói.

Az oldallánc A csoport felőli kapcsolódási pontja a

benzingyűrű bármely lehetséges pozíciójában előfordulhat, az oldallánc előnyösen az Y vagy Z csoporthoz viszonyítva meta- illetve para-helyzetben található.

A találmány megvalósítási módjai olyan vegyületekre vonatkoznak, amelyek (I) általános képletében Y jelentése -CO csoport, és azokra, amelyek (I) általános képletében Y jelentése -SO₂ csoport.

A találmány speciális megvalósítási módjai gyűrűrendszereket magukban foglaló vegyületekre vonatkoznak, azaz azokra a vegyületekre, amelyek (I) általános képletében Y jelentése CO és Z jelentése etilén- vagy vinilén-csoport; azokra a vegyületekre, amelyek (I) általános képletében Y jelentése SO₂ és Z jelentése etilén- vagy vinilén-csoport; azokra a vegyületekre, amelyek (I) általános képletében Z jelentése metilén-csoport és Y jelentése CO csoport; azokra a vegyületekre, amelyek (I) általános képletében Z jelentése metilén-csoport és Y jelentése SO₂ csoport; azokra a vegyületekre, amelyek (I) általános képletében Z jelentése 1,3-propilén-csoport és Y jelentése CO csoport; azokra a vegyületekre, amelyek (I) általános képletében Z jelentése 1,3-propilén-csoport és Y jelentése SO₂ csoport.

A találmány további megvalósítási módjai azokra a fent említett komponensekre vonatkoznak, amelyek esetében az (I) általános képletben X jelentése oxigénatom, valamint azokra, amelyek esetében a (I) általános képletben X jelentése kénatom.

A felsorolt vegyületek közül előnyösek azok, amelyek

(I) általános képletében R_1 jelentése hidrogénatom és R_2 jelentése tetszés szerint helyettesített aminocsoport, azaz aminocsoport, mono- vagy di-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, kis szénatomszámú alkenil-aminocsoport, kis szénatomszámú alkinil-aminocsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril- kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril-aminocsoport, C_3 - C_7 cikloalkil-aminocsoport, C_3 - C_7 cikloalkil-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, vagy kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, és a többi vegyjel jelentése megegyezik a fentiekben definiáltakkal.

Az említett vegyületek közül azok is előnyösek, amelyek (I) általános képletében R jelentése biaril-kis szénatomszámú alkilcsoport.

A találmány előnyös megvalósítási módjai a (II) általános képletű vegyületekre vonatkoznak, amely képletben R jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril-kis szénatomszámú alkilcsoport, karbociklusos aril-kis szénatomszámú alkenilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos ariloxi- kis szénatomszámú alkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos ariltio-kis szénatomszámú alkilcsoport, C_3 - C_7 -cikloalkil-kis szénatomszámú alkilcsoport, biaril-kis szénatomszámú alkilcsoport, vagy karbociklusos ariloxi-aril-kis szénatomszámú alkilcsoport;

Y jelentése CO vagy SO_2 ,

- A jelentése oxigénatom, kénatom, vagy egy direkt kémiai kötés;
- B jelentése kis szénatomszámú alkilénecsoport vagy B jelentése kis szénatomszámú alkilénecsoport, azzal a megkötéssel, hogy A jelentése direkt kémiai kötés;
- R₁ jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport;
- R₂ jelentése aminocsoport, mono- vagy di- kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, kis szénatomszámú alkenil-aminocsoport, vagy kis szénatomszámú alkinil-aminocsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril-kis szénatomszámú alkilaminocsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril-aminocsoport, C₃-C₇ cikloalkil-aminocsoport, C₃-C₇ cikloalkil-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, vagy kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport;
- R₃ és R₄ egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport,
- valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói.

A (II) vagy (IV) általános képletek gyűrűrendszerében a pontokkal jelzett vonal azt jelenti, hogy a vegyület ezen kémiai kötése vagy egy egyes, vagy egy kettős-kötés.

A fent említett (II) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyek esetében

Y jelentése CO vagy SO₂,

- A jelentése oxigénatom vagy egy direkt kémiai kötés;
B jelentése 1-4 szénatomos alkilén-csoport;
R jelentése karbociklusos vagy heterociklusos aril-oxi-kis szénatomszámú alkilcsoport; kinolil-kis szénatomszámú alkilcsoport vagy biaril-kis szénatomszámú alkilcsoport;
R₁ és R₄ jelentése hidrogénatom,
R₂ jelentése aminocsoport, mono- vagy di-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, kis szénatomszámú alkenil-aminocsoport, kis szénatomszámú alkinil-aminocsoport, karbociklusos aril-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, karbociklusos aril-amino-csoport vagy C₃-C₇ cikloalkil-aminocsoport;
R₃ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport,

valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói.

A (II) általános képletű vegyületek közül szintén előnyösek, amelyek esetében

- Y jelentése CO vagy SO₂ csoport;
A jelentése egy direkt kémiai kötés;
B jelentése 2 - 4 szénatomos alkenilén-csoport,
R jelentése karbociklusos vagy heterociklusos aril-kis szénatomszámú alkilcsoport, biaril-kis szénatomszámú alkilcsoport vagy ciklohexil-kis szénatomszámú alkilcsoport;
R₁ és R₄ jelentése hidrogénatom;
R₂ jelentése aminocsoport, mono- vagy di-kis szénatom-

számú alkil-aminocsoport, kis szénatomszámú alkenil-aminocsoport, kis szénatomszámú alkinil-amino-csoport, karbociklusos aril- kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, karbociklusos aril-aminocsoport vagy C₃-C₇ cikloalkil-aminocsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;

valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói.

Másfelől előnyösek a (III) általános képletű vegyületek, amelyek esetében

R jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, biaril-kis szénatomszámú alkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril-C₁-C₄ alkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos ariloxi-C₁-C₄ alkilcsoport, karbociklusos ariloxi-aril-C₁-C₄ alkilcsoport, karbociklusos aril-C₃ vagy C₄ alkenilcsoport vagy ciklohexil-C₁-C₄ alkilcsoport;

m és n egymástól függetlenül 1, 2 vagy 3;

R₁ jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;

R₅ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport vagy monociklikus karbociklusos arilcsoport,

valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói.

Különösen előnyösek azok a (IV) általános képletű vegyületek, amelyek esetében

- R jelentése biaril- kis szénatomszámú alkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril- C_1 - C_4 alkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos ariloxi- C_1 - C_4 alkilcsoport, karbociklusos ariloxi-aril- C_1 - C_4 alkilcsoport, karbociklusos aril- C_3 vagy C_4 alkenilcsoport vagy ciklohexil- C_1 - C_4 alkilcsoport;
- n értéke 1, 2 vagy 3,
- R_1 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport;
- R_3 jelentése hidrogénatom vagy C_1 - C_4 alkilcsoport;
- R_5 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkilcsoport vagy monociklikus karbociklusos arilcsoport, valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói.

A (IV) általános képletű vegyületek közül különösen érdekesek azok, ahol a benzingyűrűhöz a szénlánc 6- vagy 7-helyzetben kapcsolódik, azok a vegyületek szintén, ahol R_1 jelentése hidrogénatom, valamint az említett (IV) általános képletű vegyületek közül azok is, ahol a pontozott vonal hiányzik, valamint mindezek gyógyászatilag elfogadható sói.

A találmány egy előnyös megvalósítási módját képezik azok a (IVa) általános képletű vegyületek, amelyek esetében

- R jelentése biaril- C_1 - C_4 alkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril- C_1 - C_4 alkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos ariloxi- C_1 - C_4 -alkilcsoport, karbociklusos ariloxi-aril- C_1 - C_4 alkilcsoport, karbociklusos aril- C_3 vagy C_4 alkenilcsoport vagy ciklohexil- C_1 - C_4 -alkilcsoport;
- n értéke 1, 2 vagy 3;

R_1 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport;
 R_3 jelentése hidrogénatom vagy C_1 - C_3 -alkilcsoport;
 R_5 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkilcsoport vagy monociklikus karbociklusos arilcsoport;
valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói.

Az említett (IVa) általános képletű vegyületek közül előnyösek továbbá azok, amelyek esetében R jelentése biaril- C_1 - C_4 -alkilcsoport, ahol biaril 4-bifenilil-csoportot vagy kis szénatomszámú alkilcsoporttal, halogénatommal vagy trifluor-metilcsoporttal helyettesített 4-bifenilil-csoportot jelent,
 n értéke 1 vagy 2;

R_1 és R_3 jelentése hidrogénatom;
 R_5 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport,
valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói.

A találmány előnyös megvalósítási módjai azokra a (I) általános képletű vegyületekre is vonatkoznak, amelyek esetében Z jelentése etiléncsoport; Y jelentése CO vagy SO_2 , A jelentése oxigénatom; B jelentése 1 - 4 szénatomos alkiléncsoport; R jelentése kinolil- C_1 - C_4 alkilcsoport vagy biaril- C_1 - C_4 -alkilcsoport; R_a , R_1 , R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom; és R_2 jelentése amino- vagy mono- kis szénatomszámú alkilaminocsoport, és azok gyógyászatilag elfogadható sói.

Az itt általánosan használt fogalmak a jelen találmány oltalmi körén belül az alábbi jelentéstartalommal rendelkeznek:

A fentiekben és ezt követően a szerves gyökökkel vagy vegyületekkel kapcsolatosan használt "kis szénatomszámú" meghatározás minden esetben egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 7 szénatomos, előnyösen legfeljebb 4 szénatomos és még előnyösebben 1 vagy 2 szénatomból álló láncot jelent.

A kis szénatomszámú alkilcsoportok körébe előnyösen az 1 - 4 szénatomot, még előnyösebben az 1 - 3 szénatomot tartalmazó alkilcsoportok tartoznak, ezek között szerepelnek például az etil-, a propil- és a butilcsoportok, vagy legelőnyösebben a metilcsoport.

A kis szénatomszámú alkenilcsoport, mint a kis szénatomszámú alkenil-aminocsoportban előnyösen egy telített szénatomján keresztül kapcsolódik. Ide tartoznak előnyösen a 3 - 7 szénatommal rendelkező, még előnyösebben a 3 vagy 4 szénatomos csoportok, például az allilcsoport.

A kis szénatomszámú alkinilcsoport, mint a kis szénatomszámú alkenil-aminocsoportban, előnyösen egy telített szénatomján keresztül kapcsolódik. Ide tartoznak előnyösen a 3 - 7 szénatommal rendelkező, még előnyösebben a 3 vagy 4 szénatomos csoportok, például a propenilcsoport.

A kis szénatomszámú alkoxi-(vagy alkil-oxi)-csoport előnyösen 1 - 4 szénatomot tartalmaz, még előnyösebben 1 - 3 szénatomból áll, és ide tartozik például a metoxi-, etoxi-, propoxi- vagy izopropoxics csoport.

A halogénatomok előnyösen klór- vagy fluoratomok lehetnek, azonban bróm- vagy jódatomok szintén előfordul-

hatnak.

Arilcsoport alatt karbociklusos vagy heterociklusos arilcsoportot, előnyösen karbociklusos arilcsoportot értünk.

A karbociklusos arilcsoport monociklusos vagy biciklusos arilcsoportot jelent, például fenilcsoportot vagy 1 vagy 2 kis szénatomszámú alkilcsoporttal, kis szénatomszámú alkoxicssoporttal, halogénatommal, ciano- vagy trifluor-metil-csoporttal mono- vagy diszubsztituált fenilcsoportot vagy 1- vagy 2-naftil-csoportot jelent. Előnyösen fenil- vagy halogénatommal vagy trifluor-metil-csoporttal monoszubsztituált fenilcsoport.

A heterociklusos arilcsoportok sorába tartoznak a monociklusos vagy biciklusos heteroarilok, például piridil-, kinolil-, izokinolil-, benztienil-, benzofuranil-, benzopiranil-, benzotiopiranil-, dihidrobenzopiranil-, dihidrobenzotiopiranil-, furanil-, pirrolil- vagy tienilcsoport, vagy az említett gyökök kis szénatomszámú alkilcsoporttal vagy halogénatommal helyettesített származékai. Piridilcsoport alatt 2-, 3- vagy 4-piridilcsoportokat, előnyösen 2- vagy 3-piridilcsoportot értünk. Tienilcsoportok alatt 2- vagy 3-tienil-, előnyösen 2-tienilcsoportot értünk. Kinolilcsoportok sorába tartoznak előnyösen a 2-, 3- vagy 4-kinolilok, előnyösen a 2-kinolil. Az izokinolilok közé tartoznak például az 1-, 3- vagy 4-izokinolilok. A benzopiranilok közül előnyösen a 3-benzopiranil-, míg a benzotiopiranilok közül előnyösen a 3-benzotiopiranil fordul elő.

Például az R jelentését képező kis szénatomszámú

alkenil-csoporttal helyettesített karbociklusos arilcsoportok közé tartoznak előnyösen az egyenes vagy elágazó láncú aril-C₃ vagy C₄ alkenilek, amelyek kettős kötése nem kapcsolódik nitrogénatomhoz; ugyanez jellemző a kis szénatomszámú alkinilcsoporttal helyettesített karbociklusos arilcsoportokra.

A kis szénatomszámú alkilcsoportokkal helyettesített karbociklusos arilcsoportok sorába tartoznak előnyösen az egyenes vagy elágazó láncú aril-C₁-C₄-alkilcsoportok, amelyek esetében a karbociklusos arilcsoport jelentése azonos a fentiekben definiáltakkal, például benzil- vagy fenil-(etil-, propil- vagy butil)-csoport, amelyek mindegyike helyettesített vagy helyettesítetlen a fenilgyűrűn, ahogyan azt a karbociklusos arilcsoport kapcsán a fentiekben meghatároztuk.

A karbociklusos alkilcsoportokkal helyettesített heterociklusos arilcsoportok sorába tartoznak előnyösen az egyenes vagy elágazó láncú heterociklusos aril-C₁-C₄ alkilcsoportok, amelyek esetében a heterociklusos arilcsoport meghatározás azonos a fentiekben definiáltakkal, ide tartoznak például a 2-, 3- vagy 4-piridil-metil- vagy (2-, 3- vagy 4-piridil)-(etil-, propil- vagy butil)-csoport; vagy 2- vagy 3-tienil-metil- vagy (2- vagy 3-tienil)-(etil-, propil- vagy butil)-csoport; 2-, 3- vagy 4-kinolil-metil- vagy (2-, 3- vagy 4-kinolil)-(etil-, propil- vagy butil)-csoport és hasonló.

A biaril-csoportok előnyösen karbociklusos biarilok,

például bifenil, pontosabban 2, 3 vagy 4-bifenil, előnyösen 4-bifenil, amelyek mindegyike tetszőlegesen helyettesített, például kis szénatomszámú alkilcsoporttal, kis szénatomszámú alkoxics csoporttal, halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal vagy cianocsoporttal.

Hasonlóképpen a karbociklusos aril-, a heterociklusos aril-, a kis szénatomszámú alkilcsoport, a kis szénatomszámú alkenil-, a kis szénatomszámú alkinil-csoport meghatározás megegyezik a fentiekben definiáltakkal azoknak a csoportoknak az esetében, ahol ezek a meghatározások feltűnnek, például ariloxi, aril- kis szénatomszámú alkoxi és ehhez hasonló.

Az acilcsoport meghatározás tetszőlegesen jelenthet helyettesített kis szénatomszámú alkanoil- vagy aroil-csoportot.

A tetszőlegesen helyettesített kis szénatomszámú alkanoilcsoport előnyösen C_2-C_4 alkanoilcsoportot jelent, mint például acetil- vagy propionil-, illetve kis szénatomszámú alkoxi-karbonilcsoporttal helyettesített C_2-C_4 -alkanoilcsoport.

Az aroilcsoportok sorába előnyösen a benzoil-, illetve egy vagy két gyökkel mono- vagy diszubsztituált benzoilcsoportok tartoznak, a szubsztituenseket az alábbiak közül választjuk ki: kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-csoport, halogénatom, cianocsoport és trifluor-metilcsoport, illetve 1- vagy 2-naftoil-csoport.

A kis szénatomszámú alkoxi-karbonilcsoport előnyö-

sen C_1 - C_4 -alkoxi-karbonilcsoportot jelent, például etoxi-csoportot.

A helyettesített aminocsoportok sorába előnyösen a mono- vagy di-kis szénatomszámú alkil-aminocsoportok vagy a mono-karbociklusos aril-aminocsoportok tartoznak.

A C_3 - C_7 -cikloalkil-csoport jelentése ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptil-, előnyösen ciklopropil-, ciklohexil- vagy ciklopentil-csoport.

Az aril- C_3 - C_7 -cikloalkil-kis szénatomszámú alkilcsoport jelentése például 2-fenil-ciklopropil-metilcsoport.

A kis szénatomszámú alkilén-csoport vagy egyenes, vagy elágazó szénláncú 1 - 7 szénatomos alkilén-csoportot, előnyösen pedig egyenes szénláncú, 1 - 4 szénatomos alkilén láncot jelent, például metilén-, etilén-, propilén- vagy butilén-láncot, illetve C_1 - C_3 alkilcsoporttal (előnyösen metilcsoporttal) monoszubsztituált vagy C_1 - C_3 -alkilcsoporttal (előnyösen metilcsoporttal) ugyanazon vagy különböző szénatomon diszubsztituált metilén-, etilén-, propilén- vagy butilén-láncot jelent, amikor is az össz szénatomszám legfeljebb 7 lehet.

A kis szénatomszámú alkenilén-csoportok sorába tartoznak az egyenes vagy elágazó láncú 2 - 7 szénatomszámú alkenilén-csoportok, előnyösen az egyenes szénláncú 2 - 4 szénatomos alkenilén-csoportok, például a C_1 - C_3 -alkilcsoporttal (például metilcsoporttal) monoszubsztituált vagy a C_1 - C_3 -alkilcsoporttal (például metilcsoporttal) ugyanazon

vagy különböző szénatomon diszubsztituált vinilén, propenilén, butenilén vagy a fent említett lánchosszúságú csoportok.

A találmány szerinti savas vegyületek (kivétel mikor az R_1 csoport jelentése hidrogénatom) gyógyászatilag elfogadott sóit bázisokkal történő reagáltatás útján állítjuk elő, ezek konkrétan kationos sók, mint például alkáli- vagy alkáliföldfém-sók, mint például nátrium, lítium, kálium, kalcium-, magnézium-sók, azonban ammónium-sók, mint például ammónium-, trimetil-ammónium-, dietil-ammónium- valamint trisz-(hidroxi-metil)-metil-ammónium-sók éppúgy előállíthatók.

Az ásványi savakkal képzett sókhoz hasonlóan megfelelők a szerves karbociklusos és a szerves szulfonsavakkal képzett sók is, például a hidroklórsavval, a metánszulfonsavval, a maleinsavval történő sóképzés éppúgy lehetséges, azzal a megkötéssel, hogy egy bázikus csoport, mint például a piridil, a molekulaszervezet részét képezi.

A találmány szerinti vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek emlősök betegségeinek kezelésére, különösen pedig szelektív 5-lipoxigenáz inhibitorokként alkalmazhatók, például gyulladásos, allergiás és ischaemias állapotok kezelésére.

A fent említett tulajdonságok bemutatására in vitro és in vivo vizsgálatok szolgálnak, amelyek céljaira előnyösen emlősöket, például patkányokat, tengerimalacokat, kutyákat, nyulakat használunk fel, illetve izolált szerve-

ket, szöveteket és azok enzim preparátumait éppúgy, mint emlősökből izolált folyadékokat, így emberi vért alkalmazunk. Az említett vegyületek in vitro körülmények között oldatok formájában, például vizes oldatok alakjában alkalmazhatóak, míg in vivo esetben enterálisan, emésztőcsatornán keresztül, vagy parenterálisan, azaz a gyomor és bélrendszer megkerülve, előnyösen szájon át, például szuszpenzió vagy vizes oldat formájában adhatóak. A gyógyhatású vegyület hatásos adagja körülbelül 10^{-5} mól és 10^{-8} mól koncentrációtartományba eshet. In vivo körülmények között a beadagolás útjától függően körülbelül 0,05 mg/kg és 30 mg/kg közötti tartományba eshet szokásos adagja.

Az 5-HETE és a különböző leukotrién termékek arachidonsavból 5-lipoxigenáz enzim felhasználásával kerülnek előállításra. A leukotriének (LTs) B_4 , C_4 , D_4 és E_4 , leukocitákat kémiaiilag hatékonyan vonzó, simaizom összehúzó és az erek áteresztőképességét fokozó (értágító) tulajdonságokkal rendelkező közvetítők egy csoportja. Az LTB_4 a leghatékonyabb leukocitákat vegyileg vonzó (leukocitákkal szemben leginkább kemotaktikus) szerként ismert. Az LTC_4 , LTD_4 és LTE_4 az "anaphylaxis állományának (SRS-A) lassan reagáló" vegyületei, és a hörgő összehúzódás hatékony előidézői, amelyek a tüdőben egy antigén aktiválódási folyamat közben szabadulnak fel. A leukotriének a leukocita és simaizom működéssel járó érrendszeri és tüdő rendellenességek számos változatának körfejlődésében szerepet játszanak. Miután ezek a termékek az arachidonsav (AA) biotranszformációjából

származnak, 5-lipoxigenázon keresztül, az 5-lipoxigenáz inhibíciója elfojthatja a leukotriének bioszintézisét a leukocitákban és egyéb különböző szervrendszerekben.

A technika állásából általánosan ismert farmakológiai vizsgálatok során a találmány szerinti vegyületek jótékony hatása konkrét számértékekben jut kifejezésre, amely vizsgálatok közül néhányat példaként a következőkben bemutatunk.

Az 5-lipoxigenáz inhibícióját például oly módon határozzuk meg, hogy A-23187 stimulált tengerimalac polimorfonukleális leukocitákban meghatározzuk az 5-HETE [(5S)-5-hidroxi-6,8,11,14-eikozatetraénsav] és a B₄ leukotrién (LTB₄, 5,12-dihidroxi-6,8,10,14-eikozatetraénsav) százalékos inhibícióját lényegében radiometrikus vékonyrétegekromatográfiás módszerrel, amelyet Walker és Dawson a J. Pharm. Pharmacol. 31: 778, 1979 irodalmi helyen, valamint Jackschik és Lee a Nature 287, 51, 1980 szakirodalmi helyen ismerttetett a ¹⁴C-arachidonsavból képződött 5-HETE és LTB₄-szerű termékek mérésére. A teszt komponens koncentrációjának grafikusan meghatározott IC₅₀ értékei azok, amelyeknél az 5-HETE és az LTB₄-szerű termékek keletkezése az összehasonlító kontroll értékeihez képest 50 %-osra csökken.

Az LTB₄ képződésének inhibícióját összetett kutya-vérben in vitro körülmények között éppúgy meghatározhatjuk. Egy 1 ml-es vérmintát 37 °C hőmérsékleten 5 percig preinkubálunk a teszt komponens kívánt koncentrációját tartalmazó 10 µl dimetil-szulfoxid oldattal együtt. Ezt követően az

LTB₄ szintézisét A-23187 és N-formil-met-leu-phe (f-MLP) hozzáadásával stimuláljuk. Az LTB₄ mennyiségét az elválasztott plazma frakcióban radioimmuno vizsgálattal mérjük meg. A tesztkomponens koncentrációjának grafikusán meghatározott IC₅₀ értékei azok, amelyek az összetett vér ellenőrzése során a képződött LTB₄ 50 %-os csökkenését okozták.

Mindezekén túlmenően az 5-lipoxigenáz enzim inhibíciójának mértéke meghatározható azt követően, hogy szájon át vagy intravénásan patkányok vagy kutyák szervezetébe juttatjuk a tesztkomponenseket, majd ex vivo megmérjük az A-23187 stimulálta LTB₄ képződés csökkenését, és összevetjük a nem kezelt kontroll állatok esetében mért értékekkel.

Patkánykísérletek segítségével a vegyületeket szájon át beadva azok gyulladásgátló képessége ödéma gátló hatásuk és polimorfo-nukleáris (PMN's), valamint mononukleáris leukociták (monociták és makrofágok) befolyását gátló hatásuk mérésével demonstrálható, amikoris első lépésben carrageenin (hínár tengerimoszatfajta) mellhártya üregbe történő beinjektálásával mellhártyagyulladást idézünk elő, például A.P. Almeida és munkatársai által a J. Pharmacol. Exp. Therap. 214, 74 (1980) szakirodalmi helyen publikált módszer szerint, leginkább a carrageenan-által indukált mellhártyagyulladás késői szakaszában.

A találmány szerinti vegyületek bronchiális effektusai, mint például asztma elleni hatás tengerimalacoknál végzett antigén indukálta hörgő összehúzódás vizsgálatok segítségével igazolható, ahogyan azt Anderson és munkatársai

a Br. J. Pharmacol. 1983, 78, 67-74. szakirodalmi helyen leírják.

A trinitro-benzolszulfonsav által indukált krónikus colitis (vastagbélgyulladás) patkánykísérletekben történő vizsgálata, ahogyan azt például Wallace és munkatársai a Gastroenterology 1989, 96, 29-36. irodalmi hivatkozás szerint is végezték, felhasználható a vegyületek különböző gyulladásos bélbetegség típusok kezelése során kifejtett hatásának kiértékelésére.

Például Young és munkatársainak a J. Invest. Dermatol. 1984, 82, 367-371. szakirodalmi helyen publikált módszere, az arachidonsav által egerekben indukált fül ödéma vizsgálat használható fel arra, hogy felbecsüljük a találmány szerinti vegyületeknek az olyan dermatológiai (bőrgyógyászati) rendellenességek, mint a psoriasis (pikkelysömör) kezelése során kifejtett hatását.

A találmány szerinti 1(f) magyarázó példában szereplő vegyület, a 2-(3-fenil-propil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-1-on megakadályozza az 5-HETE [(5S)-5-hidroxi-6,8,11,14-eikosa-tetranonsav] és a B₄ leukotrién (LTB₄, 5,12-dihidroxi-6,8,10,14-eikozatetraénsav) képződését az A-23187-stimulált tengerimalac polimorfonukleáris leukocitákban körülbelül 0,5 μ mól IC₅₀ értéknél. Az említett vegyület az LTB₄ képződését is számottevően meggátolja, ahogyan azt enantiomer vivo kísérlet során igazoltuk, amikor körülbelül 1,0 mg/kg-nyi adagját adtuk be perorálisan kutyáknak.

A találmány szerinti vegyületek ily módon felhasználhatók különösen emlősök, ideértve az embert is, olyan állapotainak és betegségeinek enyhítésére és kezelésére, amelyek a lipoxigenáz aktiválás vagy leukocita (például neutrofilok) akkumulálódása révén alakulnak ki, különösen allergiás és gyulladásos rendellenességek, például tüdő (pulmonális) allergiák és gyulladásos rendellenességek (úgy mint asztma), dermatológiai allergiák és gyulladásos rendellenességek, úgymint psoriasis (pikkelysömör) esetében, de ízületi gyulladásos rendellenességek, mint például reumatikus arthritis és oszteoarthritis (csontízületi gyulladás), szemmel kapcsolatos allergiák és gyulladásos rendellenességek, gyomor- és bélgyulladás okozta rendellenességek, mint például gyulladásos bélcsatorna rendellenességek éppúgy, mint ischaemias állapotok, úgymint szívizom (myocardialis) infarktus kezelésére szintén alkalmas.

A találmány szerinti vegyületeket az alábbi szintézis folyamattal állíthatjuk elő:

(a) a (V) általános képletű hidroxil-amin-származékot - amely képletében R , R_1 , R_3 , R_4 , R_a , A , B , Z és Y jelentése azonos a fentiekben definiáltakkal, a (VI) általános képletű vegyülettel vagy annak funkcionálisan reaktív származékával, ahol R_2' jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-kis szénatomszámú alkilcsoport, C_3 - C_7 -cikloalkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos arilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril- kis szénatomszámú alkilcsoport, C_3 - C_7 -cikloalkil-

kis szénatomszámú alkilcsoport vagy di-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, kondenzálószer jelenlétében kondenzáltatjuk a fent említett (I) általános képletű vegyületeket kapva eredményül, amelyekben X jelentése oxigénatom és R_2 jelentése az R_2' jelentésének felel meg; vagy

(b) a (V) általános képletű fenti vegyületet foszfénnel vagy tiofoszfénnel, majd ezt követően a (VII) általános képletű aminnal, ahol R_2'' jelentése aminocsoport, mono- vagy di-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, kis szénatomszámú alkenil-aminocsoport, kis szénatomszámú alkinil-aminocsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril-aminocsoport, C_3 - C_7 -cikloalkil-aminocsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril- kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, C_3 - C_7 -cikloalkil-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport vagy kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, kondenzáltatjuk a fent említett (I) általános képletű vegyületeket nyerve, amelyek esetében az R_2 jelentése R_2'' jelentésének felel meg; vagy

(c) a (V) általános képletű fenti vegyületet egy a (VIII) általános képletű izocianáttal vagy izotiocianáttal kondenzáltatjuk, amely képletében X jelentése oxigén- vagy kénatom, R_5 jelentése egy védőcsoport (mint például tri-kis szénatomszámú alkil-szililcsoport), vagy R_5 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, kis szénatomszámú alkenilcsoport, kis szénatomszámú alkinil-csoport, karbociklusos vagy heterociklusos arilcsoport, C_3 - C_7 -cikloalkil-csoport, C_3 - C_7 -cikloalkil-kis szénatomszámú alkilcsoport, karbociklu-

szos vagy heterociklusos aril- kis szénatomszámú alkilcsoport vagy kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-kis szénatomszámú alkilcsoport; és ha szükséges, a védőcsoport, így például a tri-kis szénatomszámú alkil-szililcsoport eltávolításával, abban az esetben, ha az R_5 például tri-kis szénatomszámú alkil-szililcsoport, a fent említett (I) általános képletű vegyületeket állítva elő, amelyek esetében az R_2 jelentése megfelel az R_5NH képletnek, ahol R_5 jelentése hidrogénatom, vagy egyéb, a fentiekben R_5 -ként definiált csoport.

A fentiekben idézett eljárások során, noha az említett reakciók végrehajtásra kerülnek, amennyiben szükséges, átmenetileg az egymással reakcióba lépő csoport(ok) valamelyikét levédjük, és azt követően a kapott találmány szerinti vegyületet felszabadítjuk, és kívánt esetben a kapott találmány szerinti vegyületet egy másik találmány szerinti vegyületté alakítjuk, és/vagy kívánt esetben az eljárás eredményeként kapott szabad vegyületet sóvá alakítjuk, vagy a kapott sót alakítjuk át szabad vegyületté, illetve egy másik sóvá; és/vagy amennyiben izomerek keverékeihez vagy racémátokhoz jutunk, azokat különálló izomerekre vagy racémátokra választjuk szét, és/vagy amennyiben kívánatos, a racémátokat optikailag rezolváljuk.

Azokban a kiindulási vegyületekben és intermedierekben, amelyeket az itt ismertetésre került módon alakítunk a találmány szerinti vegyületté, a jelenlévő olyan funkciós csoportok, mint az aminok és hidroxik csoportok tetszés szerint levédhetők hagyományos, a preparatív szerves

kémiában szokásos védőcsoportokkal. A védőcsoporttal ellátott amino- és hidroxicsoportok enyhe körülmények között szabad amino- és hidroxicsoportokká alakíthatók anélkül, hogy a molekula váza megsérülne, vagy egyéb, nem kívánt mellékreakciókra kerülne sor.

A védőcsoportok bevitelének célja, hogy megvédje az egyes funkciós csoportokat attól, hogy nemkívánt reakciókba lépjenek az egyes reagensekkel azok között a reakciókörülmények között, amelyeket a kívánt kémiai átalakítás kivitelezése során tartunk fenn. A védőcsoportok szükségességének megítélése és a védőcsoportok kiválasztása az egyes kémiai reakciók esetében a technika állása alapján szakember számára ismert és kézenfekvő, és a levédésre kerülő funkciós csoportok természetétől (hidroxí, amino, stb. csoportok) és annak a molekulának a kémiai szerkezetétől és stabilitásától, amelynek a szubsztituens részét képezi, valamint a reakciókörülményektől függően meghatározható.

Azok a jól ismert védőcsoportok, amelyek ezeknek a feltételeknek megfelelnek, valamint azok bevezetése és eltávolítása például J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973, T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York, 1984 szakirodalmi publikációkban fellelhetők.

Az itt hivatkozott eljárások során felhasznált funkcionálisan reaktív karbonsav-származékok sorába tartoznak például az anhidridek, a savhalogenidek, a savazidok, a kis

szénatomszámú alkil-észterek és ezek aktivált észter-származékai. A keverék anhidridek előnyösen pivalosavból vagy karbonsav, kis szénatomszámú alkil (etil, izobutil) hemiészteréből állnak; a savhalogenidek sorába tartoznak például a savkloridok vagy savbromidok; aktivált észterek közül például a szukcinimido, ftálimido vagy 4-nitrofenil-észtereket említjük meg. Kis szénatomszámú alkil-észterek közé tartoznak például a metil- vagy etil-észterek.

Az említett eljárások valamelyike során szintén felhasznált alkoholok reaktív észterszármazékai közé tartoznak az erős savakkal, különösen egy olyan erős szervetlen savval, mint például a halogén-hidrogénsavak, főként a hidrogén-klorid, a hidrogén-bromid vagy a hidrogén-jodid, illetve kénsav, képezett észterek, illetve az erős szerves savakkal, különösen valamely olyan erős szerves szulfonsavval, mint például az alifás vagy aromás szulfonsav, például metánszulfonsav, 4-metil-benzolszulfonsav vagy 4-bróm-benzolszulfonsav. Az említett reaktív észterezett származékok különösen halogén, például klór-, bróm- vagy jód-származékok, illetve alifás vagy aromás csoportokkal szubsztituált szulfonil-oxi-származékok, például metán-szulfonil-oxi-, 4-metil-benzolszulfonil-oxi (tozil-oxi) vagy trifluor-metilszulfonil-oxi-származékok.

A találmány szerinti vegyületek előállítására szolgáló fent említett eljárások a hidroxil-amin-származékok előállítását célzó, a technika állásából általánosan jól ismert módszer szerint hajthatók végre.

A találmány szerinti vegyületek előállítási eljárása (a) eljárásváltozatának megfelelően a (VI) általános képletű karbonsavnak vagy funkcionálisan reaktív származékának és a (V) általános képletű hidroxil-amin-származéknak (a hidroxicsoporthat tetszőlegesen védett, amikor R_1 jelentése hidrogénatom) kondenzációja valamely kondenzálószer, például dietil-foszfocianidát, 1,1'-karbonil-diimidazol vagy karbo-diimidek, és valamely inert poláros oldószer, például dimetil-formamid vagy diklór-metán jelenlétében hajtható végre.

A találmány szerinti vegyületek előállítási eljárása (a) eljárásváltozatának megfelelően az előbb említett (VI) általános képletű karbonsav funkcionálisan szelektív származékának, például savkloridjának vagy keverék anhidridjének egy (V) általános képletű tetszőlegesen hidroxicsoporthat védett hidroxil-amin-származékkal vagy annak sójával végzett kondenzációja valamely bázis, mint például trietil-amin jelenlétében, előnyösen körülbelül $-78 - +75$ °C közötti hőmérséklettartományban, valamely inert szerves oldószer, mint például diklór-metán vagy toluol jelenlétében hajtható végre.

A (V) általános képletű vegyületek, ahol R_1 jelentése hidrogénatom, 2 mól ekivalens vagy feleslegben lévő (VI) általános képletű vegyületek funkcionálisan reaktív származékával történő acilezése során az (I) általános képletű vegyületek N,O-bisz-acilezett vegyületeihez jutunk, névszerint azokhoz, amelyek képletében R_1 jelentése COR_2 csoport. Az

(I) általános képletű N,O-diacilezett vegyületek esetében például R_2 jelentése kis szénatomszámú alkil- vagy di-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, és R_1 jelentése a megfelelő COR_2 csoport, amely bázikus körülmények között például vizes lítium-hidroxiddal szelektíven O-deacilezhető a megfelelő (I) általános képletű vegyületet állítva elő, ahol R_1 jelentése hidrogénatom.

A (b) és (c) eljárásváltozatok a karbamid-származékok előállítását célozzák, mégpedig a (V) általános képletű hidroxil-aminokból, olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását, ahol R_2 jelentése amino- vagy helyettesített aminocsoport.

A (b) eljárásváltozat szerinti reakció a (V) általános képletű vegyület hidroxil-amin-származékának, adott esetben védett hidroxil-csoportot tartalmazó formájának, foszfénnel vagy tiofoszfénnel inert oldószerben, például toluolban történő reagáltatása útján hajtható végre, amelyet a megfelelő aminnal körülbelül $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+150\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten végzett kondenzáció követ.

A (c) eljárásváltozat szerinti reakció során (V) általános képletű hidroxil-amint, adott esetben védett hidroxilcsoportot tartalmazó formáját, vagy annak sóját, például egy izocianáttal valamely inert oldószerben, úgy mint toluol, acetonitril vagy dioxán, $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és a reflux hőmérséklet közötti hőmérsékleten kondenzáltatunk.

Az olyan (V) általános képletű vegyületet reagáltatva 2 mól (VIII) általános képletű vegyülettel, amely

esetében R_1 jelentése hidrogénatom, az eljárás eredményeként olyan (I) általános képletű vegyületet kaphatunk, ahol R_1 jelentése COR_2 .

A fent említett eljárásokban a (V) általános képletű hidroxil-aminok levédett formái közé tartoznak azok, ahol a hidroxilcsoportot például benzil-éter vagy tetrahidropiranyl-étercsoport védi. Az említett védőcsoportok eltávolítása a technika állásából jól ismert módszerek szerint, például külön-külön hidrogenolízis vagy savas hidrolízis segítségével történhet.

A (VI) általános képletű karbonsavak és azok reaktív származékai a technika állásából ismertek vagy a technika állásából jól ismert módszerekkel előállíthatók; hasonlóképpen a (VII) általános képletű aminok és a (VIII) általános képletű izocianátok vagy izotiocianátok is ismertek a technika állásából, illetve a technika állása szerinti módszerekkel előállíthatók.

A következőkben ismertetésre kerülő (V) általános képletű kiindulási anyagokhoz vezető intermedierek azok, ahol R_a jelentése hidrogénatom. Mindamellett ez a definíció nem értelmezhető a találmány szerinti vegyületek körének korlátozásaként, mivel a módszerek azokban az esetekben is alkalmazhatók, amikor R_a jelentése hidrogénatomtól eltérő.

A kiindulási (V) általános képletű hidroxil-amin származékok a (IX) általános képletű alkoholok megfelelő reaktív származékaiból, így például a megfelelő bromidból, jodidból, tozilát vagy mezilát származékából állíthatók elő,

ahol R , R_3 , R_4 , A , B , Y és Z jelentése megegyezik a fentiekben definiáltakkal, egy hidroxil védőcsoportot tartalmazó hidroxil-amin-származékkal, például az N,O -bisz(tercier-butoxi-karbonil)-hidroxil-ammal történő kondenzáltatás útján, amelyet a védőcsoportnak például trifluor-acetáttal végzett eltávolítása követ.

Egy alternatív megvalósítási mód szerint azok a (V) általános képletű hidroxilaminok, amelyek esetében az R_3 és R_4 csoportok legalább egyike hidrogénatomot jelent, a megfelelő (X) általános képletű aldehidekből vagy ketonokból állíthatók elő, ahol R , R_3 , A , B , Z és Y jelentése megegyezik a korábbiakban definiáltakkal; először az említett aldehidet vagy ketont alakítjuk át ismert módszer szerint például hidroxil-amin-hidrokloriddal oximmá, majd ezt követi a savas közegben végzett, például borán-piridin komplexszel vagy nátrium-ciano-borohidriddel történő átalakítása hidroxil-ammá.

A (IX) általános képletű alkoholok a megfelelő karbonsavból és származékaiból, aldehidekből vagy ketonokból állíthatók elő a technika állásából jól ismert eljárások szerint, például a megfelelő redukálószeres felhasználásával, vagy például egy, az R_3 és/vagy R_4 -nek megfelelő alkilgyököt tartalmazó Grignard-reagenssel kondenzáltatva azokat, abban az esetben, mikor R_3 és R_4 nem hidrogénatomot jelent.

A kiindulási (X) általános képletű aldehidek vagy ketonok közül azok a vegyületek, ahol A jelentése oxigén- vagy kénatom, például egy megfelelőképpen helyettesített, a

(XI) általános képletű fenol vagy tiofenolnak, ahol R, Z és Y jelentése azonos a fentiekben definiáltakkal és A jelentése oxigén- vagy kénatom,

(a) a (XII) általános képletű láncvégi alkenil-alkohol reaktív észterezett származékával, mint például halogenid vagy alkil-szulfonil-oxi-származékával, amely képletben R_3 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport, B jelentése pedig kis szénatomszámú alkilén-csoport, valamely bázis, például kálium-karbonát jelenlétében történő kondenzáltatása útján állíthatók elő. Az eljárás eredményeként kapott alkenil-származékot ezt követően ózonnal kezeljük, hogy a megfelelő (X) általános képletű aldehidet vagy ketont kapjuk, ahol A jelentése kén- vagy oxigénatom és B jelentése kis szénatomszámú alkilén-csoport; vagy

(b) a (XIII) általános képletű védőcsoportot tartalmazó aldehidek vagy ketonok reaktív észterezett származékával, amely képletben R_3 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport, B jelentése pedig kis szénatomszámú alkilén-csoport, és ahol az aldehid vagy keton funkciós csoport acetál- vagy ketál alakban kerül levédésre, például azok halogenid vagy alkil-szulfonil-oxi-származéka formájában, valamely bázis, például kálium-karbonát vagy cézium-karbonát jelenlétében történő kondenzáltatása útján állítható elő, a (X) általános képletű aldehidet vagy ketont az acetál vagy ketál vizes savval végzett kezelésének eredményeként szabadítjuk fel.

Azok a kiindulási (X) általános képletű aldehidek vagy ketonok, amelyek esetében A jelentése direkt kémiai kötés és B jelentése kis szénatomszámú alkenilén-csoport, és amely a gyűrűrendszerrel közvetlenül szomszédos kettős-kötéssel rendelkezik, a (XIV) általános képletű vegyületnek, ahol R, Z és Y jelentése megegyezik a fentiekben definiál-takkal és R_6 jelentése például bróm- vagy trifluor-metil-szulfoniloxi-csoport, egy a (X) általános képletben szereplő $B-COR_3$ molekularésznek megfelelő telítetlen aldehiddel vagy ketonnal történő kondenzációja útján állíthatók elő ($B-COR_3$ csoportban szereplő B jelentése egy láncvégi kis szénatom-számú alkenilcsoport és R jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport), amelyekben a karbonil funkciós csoport acetál- vagy ketál-alakban került levédésre, például az akrolein (akrilsav-aldehid) dietil-acetál előállítására a Heck reakció körülményei között, például palládium-acetát, trifenil-foszfin és trietil-amin jelenlétében, majd ezt követően a (X) általános képletű ketont vagy aldehidet vizes savval felszabadítjuk.

A megfelelő (X) általános képletű kiindulási anyagok, ahol A jelentése egy direkt kémiai kötés és B je-lentése kis szénatomszámú alkilén-csoport, a megfelelő (X) általános képletű vegyületek, ahol B jelentése kis szénatom-számú alkilén-csoport, hidrogénezésével állíthatók elő.

A (XI) és (XIV) általános képletű kiindulási anyagok vagy ezeken kívüli prekursorok, ahol Y jelentése CO és Z je-lentése etilén-csoport vagy tetszőlegesen kis szénatomszámú

alkilcsoporttal helyettesített 1,3-propiléncsoport vagy önmagukban ismertek, vagy a technika állásához tartozó ismert módszerek szerint előállíthatók, például a megfelelő indanon vagy tetralon gyűrű laktámmá történő kiterjesztésével.

Például a Schmidt-reakciót alkalmazva, például nátrium-azid metánszulfonsavas oldatával kezeljük a (XV) általános képletű ketont, amely képletében R_7 jelentése például halogénatom, kis szénatomszámú alkoxi- vagy benziloxi-csoport és n értéke 1 vagy 2, amely eljárás eredményeként a (XVI) általános képletű vegyülethez jutunk, amelyben R_7 és n jelentése megegyezik a (XV) általános képletű vegyületek kapcsán fentiekben definiáltakkal. Ezt követi egy erős bázis, mint például nátrium-hidrid jelenlétében egy reaktív észterezett $R-OH$ származékkal végzett N -szubsztitúció, valamint, abban az esetben, ha R_7 például kis szénatomszámú alkoxi- vagy benziloxi-csoport, egy azt követő ismert módszer szerinti (például hidrogénezés vagy BBr_3) védőcsoport eltávolítás; minekutána az R_7 hidroxicsoporthoz lesz, és az eljárás a (XI) vagy (XIV) általános képletű kiindulási anyagot eredményezi, ahol Y jelentése CO .

A (XVI) általános képletű laktámot a (XV) általános képletű keton oximjából Beckmann-féle átrendeződéssel is előállíthatjuk, például foszfor-pentoxid és metánszulfonsav jelenlétében.

A (XV) általános képletű ketonok a technika állásából ismertek illetve a technika állásából ismert módon a

megfelelően helyettesített fenilalkanoil savak Friedel-Crafts ciklizációjával előállíthatók például foszforoxiklorid és foszfor pentoxid elegyének segítségével.

A (XVI) általános képletű laktám-származékok és azok N-szubsztituált származékai, amelyek esetében n értéke 0, 1 vagy 2 és R₇ jelentése például halogénatom, kis szénatomszámú alkoxi- vagy benziloxicsoportot jelent, a megfelelő (XVII) általános képletű uretán ciklizálásával szintén előállítható, ez utóbbi képletben R jelentése megegyezik a korábbiakban definiáltakkal, R₈ jelentése például kis szénatomszámú alkilcsoport; n értéke 0, 1 vagy 2; és R₇ jelentése halogénatom, kis szénatomszámú alkoxicsoport vagy benziloxicsoport, és előnyösen meta-pozícióban helyezkedik el. Az eljárást Lewis-savak, mint például polifoszforsav/polifoszfát-észter felhasználásával a J. Het. Chem. 13, 1329 (1976) szakirodalmi helyen ismertetett módszerhez hasonlóan végezzük. A kiindulási uretánok valamely megfelelő R₇-helyettesített fenil-C₁-C₃-alkil-amin klór-hangyasav kis szénatomszámú alkil-észterével történő reagáltatása útján állítható elő.

A (XVI) általános képletű laktám-intermedierek egy másik lehetséges előállítási módja egy megfelelően helyettesített orto-(amino-metil, amino-etil vagy amino-propil)-benzoesav-származék ciklizációjából áll, amelyhez másfelől a megfelelő orto-(ciano, cianometil vagy cianoetil)-benzoesav-származék redukálásával juthatunk.

Az (XVI) általános képletű laktámok N-szubsztituált

származékainak előállítási eljárása esetében, ahol n jelentése 0 (izoindolonok, 1-oxo-1,3-dihidrobenzo[c]pirrolok) első lépésként valamely megfelelően helyettesített benzamidot egy alkil-lítium reagenssel, például N-butil-lítiummal kezelünk, amelyet dimetil-formamiddal végzett kondenzáció követ, így módon az eljárás eredményeként megfelelően helyettesített 3-(hidroxizoiindolont) állítva elő, amelyet például katalitikus hidrogénezéssel izoindolonná redukálunk.

Azokat a (XI) vagy (XIV) általános képletű kiindulási anyagokat, amelyek esetében Y jelentése CO és Z jelentése metilénecsoport, a technika állásából ismert reakciókörülmények között a megfelelő ftálimidek szelektív redukciójával szintén előállíthatjuk, így lítium-alumínium-hidriddel vagy katalitikus hidrogénezéssel.

Azokat a (XI) és (XIV) általános képletű kiindulási anyagokat, amelyek esetében Y jelentése CO és Z jelentése vinilénecsoport, jódn jelenlétében magas forráspontú oldószerben, mint például diklór-benzolban oldott, megfelelően szubsztituált cinnamoil-azid melegítésével szintén előállíthatjuk, az eljárás eredményeként a megfelelő helyettesített (XVIa) általános képletű izokarbonsztiril-származékhoz jutunk, ahol R_7' jelentése halogénatom vagy R_7' például kis szénatomszámú alkoxi- vagy benziloxicsoportot jelent, ez utóbbi esetben azonban a termék (XI) általános képletű vegyületté alakítható, ahol Z jelentése vinilénecsoport, A jelentése oxigénatom és Y jelentése CO.

Azok a kiindulási anyagok, amelyekben Y jelentése SO_2 , a technika állásából általánosan ismert módszerekkel állíthatók elő.

Például azok a (XI) általános képletű vegyületek, ahol Y jelentése SO_2 és Z jelentése C_1 - C_3 -alkiléncsoportot jelent, az alábbi módszer szerint állíthatók elő:

A (XVIII) általános képletű vegyület valamely észterét, amely képletben R_7 jelentése például kis szénatomszámú alkoxi- vagy benziloxicsoport, melyek előnyösen meta-helyzetben helyezkednek el, és n értéke 0, 1 vagy 2, klórszulfonsavval majd ezt követően ammóniával vagy R-NH_2 -vel kezeljük, ily módon a (XIX) általános képletű észter-vegyülethez jutva.

Erős bázissal, például toluolban oldott nátrium-metoxiddal létrehozott bázikus körülmények között ezt ciklizáljuk, ily módon (XX) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_7 jelentése kis szénatomszámú alkoxi- vagy benziloxicsoport, és n, valamint R jelentése megegyezik a fentiekben definiáltakkal. Az amid karbonilcsoportját ezt követően diboránnal redukáljuk, majd a megfelelő (XI) általános képletű fenollá alakítjuk, ahol A jelentése oxigénatom.

Az arra alkalmas N-szubsztituálatlan intermedierek az R-OH alkoholok valamely reaktív észterezett származékával történő kezelés útján alakíthatók a megfelelő N-szubsztituált vegyületekké valamely erős bázis, mint például nátrium-hidrid jelenlétében a technika állásából jól ismert

módszernek megfelelően és az itt leírtak alapján.

Az említett R-OH alkoholok a szakirodalomból ismertek, vagy a technika állásából ismert eljárások szerint előállíthatók. Például azok, amelyeknél R jelentése biaril- kis szénatomszámú alkilcsoport, úgy mint az alkoholok általában, a megfelelő karbonsavak vagy észterek redukciójával állíthatók elő. Másfelől, a savak vagy észterek például valamely tetszőlegesen helyettesített fenil-bórsavnak valamely halogénatommal vagy (alkil- vagy aril)-szulfonil-oxi-csoporttal helyettesített benzoe- vagy fenil-alkanoil-sav észterrel történő lánc kapcsolási reakcióval kerülnek előállításra a technika állásából ismert reakciókörülmények között.

A fentiekben ismertetett kémiai reakciók a standard kémiai eljárásoknak megfelelően kerülnek végrehajtásra. Ennek megfelelően végrehajthatjuk azokat oldószer jelenlétében vagy távollétében, előnyösen azok a reagensekkel nem lépnek kémiai reakcióba, de oldják azokat. A reakciók során alkalmazhatunk katalizátorokat, kondenzáló vagy egyéb más említett ágenseket és/vagy inert gázatmoszférát. A reakciókat végezhetjük alacsony hőmérsékleten, szobahőmérsékleten vagy emelt hőmérsékleten (előnyösen az oldószer forráspontjához közeli vagy azzal megegyező hőmérsékleten), valamint atmoszférikus vagy szuperatmoszférikus nyomáson. Az előnyös oldószerek, katalizátorok és reakciókörülmények a csatolt találmány bemutatására szolgáló példákban kerülnek ismertetésre.

A találmány magában foglalja továbbá mindazokat az

eljárásváltozatokat, amelyek valamely lépésében egy olyan köztiterméket kaphatunk, amely a találmány szerinti vegyületek kiindulási anyagaiként kerülnek felhasználásra, és a maradék reakciólépést kell csupán elvégezni, vagy az eljárás valamely lépésénél megszakad, vagy amelyeknél az adott reakciókörülmények között a találmány szerinti vegyületek kiindulási anyagai képződnek, vagy ahol a reakciókomponensek sóik alakjában vagy optikailag tiszta formájukban (enantiomorf alakban) kerülnek felhasználásra.

Azoknak a kiindulási anyagoknak a felhasználása előnyös az említett reakciók során, amelyek a fentiek során előnyösként megjelölt vegyületek képződéséhez vezetnek.

A találmány szerinti vegyületek önmagukban általánosan ismert és/vagy az itt bemutatásra került módszerekkel egymásba is átalakíthatók.

Például azok a (I) általános képletű vegyületek, ahol X jelentése oxigénatom és R_1 jelentése acilcsoport, Lawesson-reagens segítségével olyan megfelelő vegyületekké alakíthatók, amelyekben X jelentése kénatom. Azok a (I) általános képletű vegyületek, ahol például B jelentése alkenilén-csoport vagy Z jelentése viniléncsoport, a kettőskötésnek például szénhordozós palládium katalizátorral történő hidrogénezésével olyan megfelelő (I) általános képletű vegyületek állíthatók elő, ahol B jelentése alkiléncsoport vagy Z jelentése etiléncsoport.

Azok a (I) általános képletű vegyületek, ahol R_1 jelentése hidrogénatom, egy arra alkalmas acilezőszerrel,

például savhalogeniddel, például acetil-kloriddal történő kezeléssel olyan megfelelő vegyületekké alakíthatók, ahol R_1 jelentése acilcsoport.

Az ily módon átalakított (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R_1 jelentése acilcsoport, például vizes bázis, mint például lítium-hidroxid vagy nátrium-hidroxid segítségével a megfelelő, R_1 csoport helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületté hidrolizálhatók.

A találmány éppúgy vonatkozik az új kiindulási anyagokra és azok előállítási eljárásaira is.

A kiindulási anyagok kiválasztásától és az előállítási eljárás módszerétől függően ezek az új vegyületek előfordulhatnak lehetséges izomerjeik vagy azok keverékei formájában, például optikai izomerek (enantio-morfok), racemátok vagy azok keverékei formájában. Ezek az említett izomerek vagy azok keverékei szintén a találmány oltalmi köréhez tartoznak.

A kapott izomerkeverékek mindegyike összetevőik különböző fizikai-kémiai tulajdonságai alapján szétválasztható tiszta izomerekre, diasztereoizomerekre, racemátokra, például kromatográfiás úton és/vagy frakcionált kristályosítással.

A kapott végtermékek vagy intermedierek racemát-jainak mindegyike optikailag tiszta enantiomerekre bontható önmagában ismert módon, például azok diasztereoizomer sóinak elválasztásával, amelyeket egy optikailag aktív sav vagy bázis segítségével kapunk, majd az optikailag aktív savas

vagy bázisos vegyületet felszabadítjuk. Ennek megfelelően a hidroxámsavak (amelyekben R_1 jelentése hidrogénatom) enantiomerjeikre bonthatók például d- vagy 1-(alfa-metil)-benzilamin, cinkonidin, cinkonin, kinin, kinidin, efedrin, dehidro-abietil-amin, brucin vagy sztrichnin)-sók frakcionált kristályosításával.

Végeredményben a találmány szerinti savas vegyületeket szabad sav formájában vagy azok sóiként nyerjük ki.

A találmány szerinti savas vegyületek gyógyászatilag elfogadott bázisokkal, például vizes alkálifém-hidroxiddal sókká konvertálhatók, előnyösen ezt a sóképzést éteres vagy alkoholos oldószer, mint például kis szénatomszámú alkanol jelenlétében hajtjuk végre. Ez utóbb említett oldatból a sót éterrel, például dietil-éterrel csaphatjuk ki. Az eljárás eredményeként kapott sókat savas kezeléssel szabad komponensekké alakíthatjuk. Ezek vagy egyéb más sók is felhasználhatók a kapott vegyületek tisztítására.

A bázikus csoportokkal rendelkező találmány szerinti vegyületek savaddíciós sókká, különösen gyógyászatilag elfogadható sókká alakíthatók. Ezek közül a savak közül például az alábbiakat említjük meg: szervetlen savak, úgy mint ásványi savak, például kénsav, foszforsav vagy halogén-hidrogénsavak, illetve szerves karbonsavak, úgy mint (C_1-C_4)-alkánkarbonsavak, amelyek például helyettesítetlenek vagy halogénatommal helyettesítettek, ide tartozik például az ecetsav; úgy mint telített vagy telítetlen dikarbonsavak, például az oxálsav, borostyánkősav, maleinsav vagy fumársav,

úgy mint hidroxikarbonsavak, például glikolsav, tejsav, almasav, borkősav vagy citromsav, úgy mint aminosavak, például aszparaginsav vagy glutaminsav, illetve szerves szulfonsavak, úgy mint (C₁-C₄-)alkán- vagy aril-szulfonsavak, amelyek helyettesíthetetlenek vagy például halogénatommal helyettesítettek, például metánszulfonsav. Az előállítható sók közül a hidrogén-halogenidekkel, a metánszulfonsavval és a maleinsavval képzett sók előnyösek.

Tekintettel a szabad vegyületek és a só alakban lévő vegyületek szoros kapcsolatára, amikor szabadalmi leírásunkban egy vegyületre hivatkozunk, annak megnevezése egyúttal megfelelő sóját is jelenti, amennyiben ez lehetséges, vagy az adott körülményeknek megfelel.

A vegyületek - ideértve azok sóit is - hidrátok alakjában szintén előállíthatók, illetve kristályosításukhoz használt egyéb oldószereket is tartalmazhatnak.

Azok a találmány szerinti gyógyszerkészítmények, amelyek enterálisan, így szájon át vagy végbélen át, bőrön keresztül és parenterálisan beadva emlősöknek, idertve az embert is, a lipoxigenázok, különösen az 5-lipoxigenáz enzim működésének megakadályozásra és ezáltal azoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmasak, amelyeket ez utóbbiak okoznak, a találmány tárgyát képező farmakológiailag aktív vegyületek hatásos mennyiségét önmagukban vagy egy vagy több gyógyászati lag elfogadható hordozóval együtt tartalmazzák.

A találmány szerinti farmakológiailag aktív vegyületek olyan gyógyászati készítmények előállítására használ-

hatók fel, amelyek azok hatásos mennyiségét vagy enterális vagy parenterális alkalmazásra megfelelő kötőanyagokkal vagy hordozókkal elegyítve tartalmazzák. Előnyösen a tabletták és zselatin kapszulák az aktív hatóanyagokat a) oldószerekkel, például laktózzal, dextrózzal, szacharózzal, mannitollal, szorbitollal, cellulózzal és/vagy glicinnel együtt; b) kenő-/sikosítóanyagokkal, például szilícium-dioxiddal, talkummal, sztearinsavval, vagy azok magnézium- vagy kalcium-sóival és/vagy polietilén-glikollal együtt tartalmazzák; tabletták esetében c) kötőanyagokat, például magnézium-alumínium-szilikátot, keményítő pasztát, zselatint, tragantmézgát, metil-cellulózt, nátrium-karboxi-metil-cellulózt és/vagy polivinil-pirrolidont is tartalmaznak; kívánt esetben d) dezintegrátorokat, például keményítőket, agart, alginsavat vagy annak nátriumsóját, illetve a tabletták szétesését segítő keverékeket adunk hozzá; és/vagy e) abszorbeálószerkeket, színezőanyagokat, ízesítő és édesítőszerkeket keverünk hozzá. Az injektálható kompozíciók előnyösen vizes izotóniás oldatokból vagy szuszpenziókból állnak, a kúpokat pedig előnyösen zsír emulziókból vagy szuszpenziókból állítjuk elő. Az említett készítmények sterilizálhatók és/vagy az előbb említetteken kívül adalékanyagként tartósítószer, stabilizálószer, nedvesítőszer vagy emulgeálószer, oldat promotorokat, az ozmózis nyomás és/vagy pufferek beállítására szolgáló sókat tartalmazhatnak. Ezen túlmenően egyéb, gyógyhatását tekintve értékes anyagokat is tartalmazhatnak. A felsorolt készítmények a hagyományos keve-

rési, granulálási vagy bevonási (például száraz drazsírozás) eljárásoknak megfelelően készülnek, és körülbelül 0,1 - 75 tömeg %, előnyösen körülbelül 1 - 50 tömeg % aktív hatóanyagot tartalmaznak.

Transzdermális kezelés céljaira alkalmas készítmények a találmány szerinti vegyületek hatásos mennyiségét a megfelelő hordozóval együtt tartalmazzák. Az előnyös hordozók sorába az abszorbeálható (jól felszívódó) farmakológiai elfogadott oldószerek tartoznak, segítve ezáltal a hatóanyagnak a betegség hordozójának bőrén keresztül történő átjutását. A transzdermális eszközök jellegzetes módon valamely kötőszerszerű formájában kerülnek kiszerezésre, amelyek egy hátlap részt, egy a vegyületet adott esetben a hordozóval együtt tartalmazó tárolót és a beteg bőrére juttatott gyógyászati készítmény mennyiség kontrollálására szolgáló válaszfalat tartalmaznak, amely mennyiséget hosszú időtartam alatt ellenőrizve és előre meghatározott arányban juttatjuk a bőrfelületre, továbbá egy olyan eszközzel vannak ellátva, amely a kötszert a bőrhez rögzíti.

A gyógyszerkészítmények a találmány szerinti vegyületek lipoxigenáz enzimek inhibíciójához elegendő mennyiséget tartalmazzák, amint azt a korábbiakban is említettük, önmagukban vagy egyéb, terápiás szerekekkel kombinálva azokat, ezek közé az egyéb gyógyhatású szerekek közé tartoznak például a ciklooxygenáz inhibíciós aktivitással rendelkező gyulladásgátló szerekek, a leukotrién receptor antagonisták, a tromboxán szintézis inhibitora, egy tromboxán receptor anta-

gonista, egy antihisztamin, egy platelet (vérlemezke) aktiváló faktor (PAF) antagonistája, és egy szerotonin receptor antagonistája. Mindezeket a szakirodalom által közölt hatásos terápiás adagokban alkalmazzuk.

Ezek és ehhez hasonló terápiás szerek a technika állásából jól ismertek.

A ciklooxygenáz inhibitor aktivitással rendelkező gyulladásgátló szerek közé tartoznak például a diclofenac, a naproxen, az ibuprofen és ehhez hasonlóak.

A leukotrién antagonisták közé tartoznak például az LY-223982, SC-41930, ICI-204219, L-660711 és ehhez hasonlóak.

Tromboxán szintézis inhibitorok például az ozagrel (OKY-046), pirmagrel (CGS 13080), CGS 12970, CGS 15435) és ehhez hasonlóak.

Tromboxán receptor antagonisták például a solutroban, ICI-192605, GR-32191, SQ-30741, L-655240 és ehhez hasonlóak.

Tromboxán szintézis inhibitorok/tromboxán receptor antagonisták kombináltan például a CGS 22652 (5 025 025 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) és ehhez hasonlóak.

Az antihisztamin szerek körébe tartoznak például az astemizol, a loratidin, a terfanidin, a klór-feniramin és ehhez hasonlóak.

A platelet (vérlemezke) aktiváló faktor (PAF) antagonisták közé tartoznak például a BN-52063, WEB-2086,

CV-3988, RP-48740, L-652731 és ehhez hasonlók.

A szerotonin antagonisták közül például a ketanserint, a cinanserint, az irindalont és ehhez hasonlókat említhetjük meg.

Egyéb aktív hatóanyagokkal együtt a találmány szerinti vegyület beadható vagy egyidejűleg, az egyéb aktív összetevők előtt vagy után, vagy külön, ugyanolyan vagy különböző beadási módot választva, illetve együttesen egy gyógyászati készítmény formájában kisserelve.

Továbbá, a találmány tárgyát képezi az emlősök, ideértve az embert is, 5-lipoxigenáz enzimjének működését gátló, azaz inhibíciós eljárás, valamint azoknak a betegségeknek és állapotoknak, főleg gyulladásos megbetegedéseknek és allergiás állapotoknak a kezelése, amelyekért ez az enzim felelős, az eljárás során az arra rászoruló emlősöknek a találmány szerinti vegyületet vagy az említett vegyületet egy vagy több gyógyászatilag elfogadható hordozóval együtt tartalmazó gyógyászati készítményt a lipoxigenáz inhibíciójához elegendő mennyiségben beadjuk.

Azok a betegségek és állapotok, amelyek a lipoxigenáz inhibícióra érzékenyen reagálnak, azaz amelyekért ezek az enzimek felelősek, a következők:

a) allergiás állapotok, mint például a szénanátha (allergiás rhinitis), bőralergiák, allergiás bélbetegségek (ide tartozik a genuin coeliakia), az allergiás szembetegségek, mint például az allergiás kötőhártyagyulladás;

b) gyulladásos állapotok közé tartozó gyulladásos

bélbetegségek, mint például az irritációs bélszindróma, a nyákos vastagbélgyulladás, a fekélyes vastagbélgyulladás, a Crohn-kór, a gyomorhurut/gyomor nyálkahártya gyulladás, nyelőcső gyulladás és a hepatitis;

c) szív- és érrendszeri állapotok, mint például a myocardialis ischaemia, az agyi ischaemia, az érelmeszesedés, mellkasi fájdalmak és a vese vérellátási zavara;

d) tüdőbetegségek, mint például külső és belső asztma, hörgőasztma és cisztikus fibrosis;

e) mozgásszervi, ízületi rendellenességek, mint például a reumás arthritis/ízületi gyulladás, reumás gerincbántalmak, köszvény, osteoarthritis és ehhez hasonló;

f) bőrbetegségek, mint például psoriázis vagy pikkelysömör, ekcéma és bőrgyulladás;

g) multiple sclerosis, különböző aetiológiák/kórok arteriosclerósis és sokk, mint például endotoxin sokk; valamint

h) tumoros áttétek.

Az aktív komponensek adagja függ attól, hogy a melegvérű állatok (emlősök) milyen fajba tartoznak, függ azok testtömegétől, korától és egyéni állapotától, valamint a beadagolás módjától. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények egységnyi adagja körülbelül 50 - 70 kg testtömegű emlősöknek beadva körülbelül 10 és 200 mg közötti mennyiségű aktív hatóanyagot tartalmaz.

Az alábbi példák a találmány szerinti megoldás szemléltetésére szolgálnak a találmány oltalmi körének

korlátozási szándéka nélkül. A hőmérsékleteket °C-ban adjuk meg. Amennyiben azt másképp nem említjük, valamennyi bepárlás csökkentett nyomáson kerül végrehajtásra, előnyösen körülbelül 15 és 100 Hgmm nyomáson. A végtermékeket, a köz-titermékeket és a kiindulási anyagokat standard analitikai módszerekkel, például mikroanalízissel és spektroszkópiai jellemzőik (például MS, IR, NMR) segítségével azonosítottuk. A használt rövidítések a technika állásához tartozó szakirodalomban szokásosak.

Kiviteli példák

1. Példa

(a) 3,0 g (8,4 mmól) 2-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-6-[2-(N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint 100 ml dioxánban oldunk, és az oldat állandó keverése közben 1,06 g, 9,2 mmól trimetil-szilil-izocianátot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán keresztül kevertetjük, majd ezt követően 350 ml vízre öntjük. A kapott szuszpenziót 1 x 500 ml-es EtOAc-vel extraháljuk, és a szerves fázist 1 x 250 ml 2 mólos sósavval, 5 x 500 ml vízzel és 2 x 500 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban betöményítjük. Az eljárás eredményeképpen kapott anyagot hexánnal porrá őröljük, és EtOAc-ből átkristályosítjuk. Ily módon 2-[3-(4-fluor-fenil-propil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinhoz jutunk, melynek olvadáspontja 138-140 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

30 g (185 mmól) 5-metoxi-1-indanont 96 ml $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ -ban és 100 ml CH_2Cl_2 -ben oldjuk, majd az oldathoz 24 g (370 mmól) NaN_3 -at adunk kisebb adagokra osztva fél óra időtartam alatt. Két óra elteltével a reakcióelegyet 0°C -ra lehűtjük, majd ezt követően 200 ml 5 N-os NaOH oldattal és telített NaHCO_3 oldattal semlegesítjük. Az így kapott keveréket 3 x 200 ml EtOAc -val extraháljuk. Az összetett szerves fázist 3 x 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, Na_2SO_4 -en szárítjuk, és vákuumban betöményítjük. Az eljárás eredményeként kapott barna színű szilárd anyagot 2 x 100 ml hexánnal mossuk, ily módon sárgásbarna szilárd 6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint nyerve, amelynek olvadáspontja $128-130^\circ\text{C}$.

31,3 g (177 mmól) 6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin 300 ml CH_2Cl_2 -os oldatához -78°C hőmérsékleten 33,4 ml (353 mmól) BBr_3 -at adunk. A reakcióelegyet hagyjuk a környezeti hőmérsékletre felmelegedni és 12 órán keresztül kevertetjük. Ennek az időnek elteltét követően a reakcióelegyet 0°C -ra lehűtjük, majd ezt követően 150 ml 5 N-os NaOH oldattal és NaHCO_3 oldattal semlegesítjük. A kapott csapadékot 4 x 500 ml forró acetonnal extraháljuk, és az összetett szerves fázist vákuumban betöményítjük. Ily módon a 6-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint állítunk elő.

23,8 g (164 mmól) 6-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin 350 ml-es acetonos oldatához 34,6 g (219 mmól) K_2CO_3 -at és 19,3 g (161 mmól) allil-bromidot adunk. A

reakcióelegyet ezt követően 24 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt melegítjük. Ennek az időnek az elteltével az oldatot szűrjük, majd ezt követően vákuumban betöményítjük. Az eljárás eredményeként kapott anyagot 1 x 200 ml hexánnal és 1 x 100 ml Et₂O-val mossuk, így módon sárgásbarna színű szilárd 6-alliloxi-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-1-ont kapva, melynek olvadáspontja 105-107 °C.

10,6 g (52 mmól) 6-allil-oxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin és 17 g (78 mmól) 1-bróm-3-(4-fluor-fenil)-propán és 430 mg (2,6 mmól) KI 125 ml dimetil-formamidos (DMF-es) oldatához 3,1 g (78 mmól) nátrium-hidridet adunk. 4 óra elteltével a reakcióelegyet 500 ml vízre öntjük, és a kapott szuszpenziót 3 x 300 ml EtOAc-cal extraháljuk. Az összetett szerves extraktumokat 5 x 200 ml vízzel, 2 x 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékot kromatográfiás úton (szilícium-dioxid-gél, 1:1 EtOAc/hexán) tisztítjuk, barna olajszerű 2-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-6-alliloxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint állítva elő.

3,24 g (9,5 mmól) 2-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-6-alliloxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint 200 ml mennyiségű 1:1 arányú CH₂Cl₂ és MeOH-ból álló oldószerben oldjuk, az oldatot -78 °C-ra hűtjük, és a reakcióelegyet tartalmazó lombikon ózont buborékoltatunk keresztül mindaddig, amíg annak feleslegét az oldat állandó sötétkék színe nem jelzi. Ezt követően nitrogént buborékoltatunk a reakcióelegyen keresztül az ózonfelesleg eltávolítása céljára.

ból. 1,77 g (28,5 mmól) dimetil-szulfidot adunk a reakcióelegyhez, majd a kapott oldatot szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni. Az oldószert vákuum desztillációval eltávolítjuk, és az eljárás eredményeképpen kapott α -{2-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-6-il-oxi}-acetaldehidet további tisztítás nélkül használjuk fel a reakció következő lépésében.

Körülbelül 9,5 mmól aldehidből, 0,79 g $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ -ből (11,4 mmól) és 100 ml etanolból álló oldathoz 50 ml piridint adunk. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 24 órán keresztül kevertetjük. Ennek az időnek az elteltével a reakcióelegyet 500 ml vízre öntjük, és a vizes fázist 1 x 500 ml EtOAc-val extraháljuk. A szerves fázist 3 x 500 ml-nyi 2 N-os sósavval, 1 x 500 ml-nyi vízzel, 1 x 500 ml-nyi telített NaHCO_3 oldattal és 2 x 500 ml telített NaCl oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldatot vákuumban betöményítjük. Az eljárás eredményeképpen kapott oximot további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakciólépéshez.

Ennek az oximnak 3,13 g-ját (8,8 mmól) 10 ml jeges AcOH -ban és 20 ml CH_2Cl_2 -ben oldjuk, majd ehhez az oldathoz 0 °C-os hőmérsékleten 0,66 g (10,6 mmól) NaCNBH_3 -at adunk. A jeges fürdőt eltávolítjuk, és a reakcióelegyet 10 percig kevertetjük. Ez idő eltelte után az oldatot 0 °C-ra hűtjük vissza, majd ezt követően 5 N nátrium-hidroxid és telített NaHCO_3 oldattal semlegesítjük. A kapott szuszpenziót ezt követően 1 x 500 ml EtOAc-val extraháljuk. A szerves fázist

2 x 250 ml telített NaHCO_3 oldattal és 2 x 500 ml telített NaCl oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Az eljárás eredményeként kapott 2-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-6-[2-(N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint további tisztítás nélkül használjuk fel.

Az alábbi vegyületek hasonlóképpen állíthatók elő:

(b) 2-benzil-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,
o.p.: 130-131 °C;

(c) 2-(4-fluor-benzil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,
o.p.: 138-140 °C;

(d) 2-(3-fluor-benzil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,
o.p.: 123-124 °C;

(e) 2-ciklohexil-metil-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,
o.p.: 182-183 °C;

(f) 2-(3-fenil-propil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,
o.p.: 138-139 °C;

(g) 2-(3-ciklohexil-propil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,
o.p.: 140-142 °C;

(h) 2-[3-(3-fluor-fenil)-propil]-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-

izokinolin,

o.p.: 123-128 °C;

(i) 2-[3-(2-fluor-fenil)-propil]-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoksi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,

o.p.: 141-145 °C;

(j) 2-[3-(4-klór-fenil)-propil]-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoksi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,

o.p.: 157-158 °C;

(k) 2-[3-(3-klór-fenil)-propil]-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoksi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,

o.p.: 85 -87 °C;

(l) 2-[3-(4-metoksi-fenil)-propil]-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoksi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,

o.p.: 130-134 °C;

(m) 2-[3-(3-metoksi-fenil)-propil]-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoksi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,

o.p.: 135-137 °C;

(n) 2-[3-(2-metoksi-fenil)-propil]-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoksi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,

o.p.: 135-137 °C;

(o) 2-[3-(4-tolil)-propil]-6-[2-(N-amino-karbonil-N-

-hidroxi-amino)-etoksi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,
o.p.: 142-146 °C;

(p) 2-[3-(4-izopropil-fenil)-propil]-6-[2-(N-amino-
-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoksi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-
-izokinolin,
o.p.: 142-146 °C;

(q) 2-(2-fenoksi-etil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-
-hidroxi-amino)-etoksi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,
o.p.: 158-159 °C;

(r) 2-[(2-metoksi-fenil)-etil]-6-[2-(N-amino-
-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoksi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-
-izokinolin,
o.p.: 153-154 °C;

(s) 2-(4-fenil-butil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-
-hidroxi-amino)-etoksi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,
o.p.: 46 - 50 °C;

(t) 2-[4-(4-fluor-fenil)-butil]-6-[2-(N-amino-
-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoksi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-
-izokinolin,
o.p.: 156-159 °C;

(u) 2-(3-fenoksi-propil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-
-hidroxi-amino)-etoksi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,
o.p.: 166-169 °C;

(v) 2-(5-fenil-pentil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-
-hidroxi-amino)-etoksi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,
o.p.: 122-128 °C;

(w) 2-[3-(3-bróm-fenil)-propil]-6-[2-(N-amino-

-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-
-izokinolin,

o.p.: 95 - 97 °C;

(x) 2-[3-(3,4-difluor-fenil)-propil]-6-[2-(N-amino-
-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-
-izokinolin,

o.p.: 133-135 °C;

(y) 2-[3-(3,5-difluor-fenil)-propil]-6-[2-(N-amino-
-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-
-izokinolin,

o.p.: 90 - 92 °C;

(z) 2-(4-fenoxi-benzil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-
-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,

o.p.: 155-157 °C;

(aa) 2-[2-(4-fluor-fenoxi)-etil]-6-[2-(N-amino-
-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-
-izokinolin,

o.p.: 157-158 °C;

(bb) 2-(3-fenil-propil)-7-[2-(N-amino-karbonil-N-
-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,

o.p.: 109-110 °C, 6-metoxi-1-indanonból kiindulva;

(cc) 2-(3-fenoxi-benzil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-
-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,

o.p.: 141-142 °C;

(dd) 2-[3-(3-piridil)-propil]-6-[2-(N-amino-
-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-
-izokinolin,

o.p.: 146-147 °C; (bomlás);

(ee) 2-[3-fenil-2-propen-1-il]-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,

o.p.: 133-134 °C;

(ff) 2-(2-kinolil-metil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,

o.p.: 172-173 °C; hidroklorid só, o.p.: 189-191 °C; hemifumarát só, o.p.: 155-157 °C;

(gg) 2-[2-(3-piridil-oxi)-etil]-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,

o.p.: 150-152 °C;

(hh) 2-[3-(4-fluor-fenoxi)-benzil]-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,

o.p.: 128-130 °C;

(ii) 2-[4-(4-fluor-fenoxi)-benzil]-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,

o.p.: 154-155 °C;

(jj) 2-{3-[3-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-propil}-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,

o.p.: 52 - 56 °C;

(kk) 2-{3-[4-(4-fluor-fenoxi)-fenil]-propil}-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-

-tetrahidro-izokinolin,

o.p.: 164-167 °C;

(ll) 2-(2-naftil-metil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,
o.p.: 148-150 °C;

(mm) 2-(4-bifenilil-metil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,
o.p.: 165-166 °C;

(nn) 2-[2-fenil-ciklopropil-metil]-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin.

2. Példa

(a) Az 1,2-(3-fenil-propil)-6-[3-(N-hidroxi-amino)-1-propen-1-il]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint az 1. példában leírt eljáráshoz hasonlóan alakítjuk 131-133 °C olvadáspontú 2-(3-fenil-propil)-6-[3-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-1-propen-1-il]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinné.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

6,71 g (33,55 mmól) m-bróm-fenetil-amin és 7 ml (50,32 mmól) Et₃N 100 ml diklór-metánnal készült oldatát 0 °C hőmérsékletre hűtjük és 4 ml (50,32 mmól) etil-klór-szénsav-észtert adunk hozzá. Az addíciós reakció befejeződését követően a kapott elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és az oldószert vákuum desztillációval eltávolítjuk. A maradékot ezt követően 200 ml EtOAc-ban oldjuk és a szerves fázist 1 x 250 ml 2 N-os sósavval, 1 x 200 ml

vízzel, 1 x 200 ml telített NaHCO_3 oldattal és 1 x 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. Az eljárás eredményeként N-etoxi-karbonil-m-bróm-fenetil-amint kapunk.

6,87 g (25,25 mmól) N-etoxi-karbonil-m-bróm-fenetil-amin 50 ml polifoszforsavval készült szuszpenzióját visszafolyató hűtő alatt 5 percig melegítjük. Miután az elegy kihűlt, vizet adunk hozzá és a kapott oldatot 1 x 300 ml EtOAc-cal extraháljuk. A szerves fázist megszáritjuk és vákuumban betöményítjük, majd a maradékot kromatográfiás úton tisztítjuk (szilikagél, EtOAc), 6-bróm-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint állítva elő.

2,82 g (12,5 mmól) 6-bróm-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin 80 ml DMF-vel készült oldatát 2,89 ml (18,75 mmól) 1-bróm-3-fenil-propán, 200 mg (1,25 mmól) KI és 600 mg (25 mmól) NaH-t adunk. A reakcióelegyet 3 órán keresztül kevertetjük, majd ezt követően 300 ml vízre öntjük. A kapott emulziót 2 x 150 ml EtOAc-cal extraháljuk, és a szerves fázist 1 x 200 ml 2 N-os sósavval, 1 x 200 ml vízzel, 1 x 200 ml telített NaHCO_3 oldattal és 2 x 200 ml telített NaCl oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban betöményítjük. A maradékot kromatográfiás úton tisztítjuk (szilikagél, 9:1 hexán/EtOAc), az eljárás eredményeként 2-(3-fenil-propil)-6-bróm-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint kapva.

Légmentesen zárható készülékbe töltünk 1,6 g (4,65 mmól) 2-(3-fenil-propil)-6-bróm-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-

izokinolint, 8 ml CH_3CN -t, 3,4 ml (23,25 mmól) 1,1-diacetoxi-2-propént, 84 mg (0,37 mmól) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -t, 113 mg (0,37 mmól) $\text{P}(\text{o-tolil})_3$ -t és 0,78 ml (5,58 mmól) Et_3N -t. Ezt követően a reakcióedényt légmentesen zárjuk és az elegyet 48 órán keresztül 120 °C hőmérsékleten tartjuk. Miután a reakcióelegy a környezeti hőmérsékletre lehűlt, 150 ml EtOAc -ban oldjuk és Celiten keresztül szűrjük. A szerves fázist 2 x 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk, ezt követően vákuumban betöményítjük. A maradékot kromatográfiás úton tisztítva (szűrlet, 9:1 hexán/ EtOAc , 1:1 hexán/ EtOAc , 1:1 hexán/ EtOAc) 2-(3-fenil-propil)-6-(3,3-diacetoxi-1-propén-1-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint kapunk.

330 mg (79 mmól) 2-(3-fenil-propil)-6-(3,3-diacetoxi-1-propén-1-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint 10 ml tetrahidrofuranban (THF) oldunk, és 20 ml 6 N-os sósavat adunk hozzá. A kapott oldatot 45 percig kevertetjük, majd ezt követően telített NaHCO_3 oldattal semlegesítjük. Ezt követően a vizes fázist 100 ml EtOAc -val extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, vákuumban betöményítjük, így módon 3-[2-(3-fenil-propil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-kinolin-6-il]-akroleint állítva elő, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel, és az 1. példában szereplő eljárásnak megfelelően alakítjuk át oximmá, majd ezt követően 2-(3-fenil-propil)-6-[3-(N-hidroxí-amino)-1-propén-1-il]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinná.

Hasonlóan előállítható vegyületek:

(b) 2-benzil-6-[3-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-1-propen-1-il]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin.

(c) 2-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-6-[3-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-1-propen-1-il]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin.

3. Példa

(a) 2-(3-fenil-propil)-6-[2-(N-hidroxi-amino)-propil-oxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint az 1. példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan alakítjuk 170-172 °C-os olvadáspontú 2-(3-fenil-propil)-6-[2-N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-propil-oxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinná.

A kiindulási anyagokat az alábbiak szerint állítjuk elő:

Az 1. példa szerinti 6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint az 1. példában ismertetett N-alkilezés körülményei között 1-bróm-3-fenil-propánnal kondenzáltatjuk, így módon 6-metoxi-2-(3-fenil-propil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint állítva elő.

Az 1. példában leírt reakciókörülmények között végrehajtott BBr₃-mal történő kezelés a 6-hidroxi-2-(3-fenil-propil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint eredményezi.

1,5 g (5,34 mmól) 6-hidroxi-2-(3-fenil-propil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin 80 ml acetonnal készült oldatához 8 ml (8,01 mmól) 3-klór-2-metil-propént, Cs₂CO₃-at és katalitikus mennyiségű kálium-jodidot adunk. A reakció-

elegyet ezt követően 24 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt refluxáltatjuk. Ennek az időnek az elteltével a reakcióelegyet a környezeti hőmérsékletre hűtjük és szűrjük. A szűrletet 3 x 50 ml-nyi acetonnal mossuk és az összetett szerves fázist vákuumdesztillációval betöményítjük. A maradékot kromatográfiás úton tisztítjuk (szilikagél, 1:4 arányú EtOAc/hexán), 6-(2-metil-2-propenil-oxi)-2-(3-feil-propil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint állítva elő.

6-(2-metil-2-propenil-oxi)-2-(3-feil-propil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinnak az 1. példában ismertett ózonozási körülmények között végzett ózonos kezelésével 6-(2-oxo-propil-oxi)-2-(3-fenil-propil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint kapunk.

Oximmá történő konverzióval és az oxim redukciójával az 1. példában ismertetett eljárás szerint járva el jutunk a 2-(3-fenil-propil)-6-[2-(N-hidroxi-amino)-propil-oxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinhoz.

4. Példa

(a) 2-benzil-6-[3-(N-hidroxi-amino-1-propen-1-il)]-1-oxo-1,2-dihidroizokinolint az 1. példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan alakítjuk 172-174 °C-os olvadáspontú 2-benzil-6-[3-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-1-propén-1-il]-1-oxo-1,2-dihidro-izokinolinná.

A kiindulási anyagokat az alábbiak szerint állítjuk elő:

5 g (22 mmól) 3'-bróm-fahéjsav 0 °C hőmérsékletű 50 ml diklór-metánnal képzett oldatához 2,9 ml (38 mmól)

oxalil-kloridot és egy csepp dimetil-formamidot (DMF) adunk. A reakcióelegyet hagyjuk a szobahőmérsékletre felmelegedni, és vákuumban betöményítjük, amikor a gázképződés megszűnik. A maradékot 10 ml dioxánban újra feloldjuk, és a kapott elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük. 4,29 g (66 mmól) NaN_3 dioxán/víz (1:1,25 ml) folyadékeleggyel készített oldatát adjuk hozzá ezt követően, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni. A kapott oldatot 100 ml vízben oldjuk és a vizes fázist 2 x 100 ml Et_2O -val extraháljuk. Az összetett szerves fázist 1 x 250 ml telített NaHCO_3 oldattal és 1 x 250 ml telített NaCl oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban betöményítjük. Ily módon 3'-bróm-fahéjsav-azidot állítunk elő.

5,42 g (21,5 mmól) fenti acil-azid és néhány jódkristályt 20 ml 1,2-diklór-benzolban oldunk, és a kapott elegyet 24 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt melegítjük. Ez idő elteltével az oldatot 0 °C-ra hűtjük és csapadék képződik. Ezt az anyagot szűrőn összegyűjtjük, és 3 x 50 ml hexánnal mossuk. Ily módon 6-bróm-1,2-dihidro-1-oxo-izokinolint állítunk elő.

Ennek benzil-bromiddal és nátrium-hidrid dimetil-formamidos vizes oldatával a 2. példában korábban ismertett körülmények között történő kezelése, majd a termék kromatográfiás elválasztása útján (szilikagél, 1:4 EtOAc /hexán) 2-benzil-6-bróm-1,2-dihidro-1-oxo-izokinolinhoz jutunk.

1 g (3,2 mmól) 2-benzil-6-bróm-1,2-dihidro-1-oxo-

-izokinolin, 2,6 ml (22,4 mmól) akrilsav-dimetil-acetál, 15 mg (0,064 mmól) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 78 mg (0,26 mmól) $\text{P}(\text{o-tolil})_3$ és 0,5 ml (3,84 mmól) Et_3N 2 ml dimetil-formamiddal (DMF) képzett oldatát légmentesen zárható készülékben 48 órán keresztül 120 °C hőmérsékleten melegítjük. Az elegy szobahőmérsékletre történő lehűtését követően azt EtOAc-ban oldjuk, szűrjük, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumdesztillációval betöményítjük, majd a maradékot kromatográfiás úton elválasztjuk (szilikagél 1:4 EtOAc/hexán), ily módon 3-[2-benzil-1-oxo-1,2-dihidro-izokinolin-6-il]-akroleint állítva elő.

A reakciókat a 2. példában leírt sorrend szerint végrehajtva az aldehidet 2-benzil-6-[3-(N-hidroxi-amino)-1-propen-1-il]-1-oxo-1,2-dihidro-izokinolinná alakítjuk.

(b) A 2-(3-fenil-propil)-6-[3-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-1-propen-1-il]-1-oxo-1,2-dihidro-izokinolint hasonlóképpen állítjuk elő.

(c) A 2-(3-fenil-propil)-6-[3-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-1-propen-1-il]-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dioxidot hasonlóképpen állítjuk elő. 6-bróm-2-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dioxid kiindulási anyagot a 10. példában szereplő 6-metoxi-2-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dioxidhoz hasonlóan állítjuk elő.

5. Példa

A 2-(3-fenil-propil)-6-[3-N-hidroxi-amino)-propil-oxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint az 1. példában

ismertetett eljáráshoz hasonlóan alakítjuk 2-(3-fenil-propil)-6-[3-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-propil-oxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinná, melynek olvadáspontja 106-109 °C.

A kiindulási anyagot az alábbiak szerint állítjuk elő:

7,55 g (26,87 mmól) 6-hidroxi-2-(3-fenil-propil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint, 18 g (53,74 mmól) Cs_2CO_3 -at és 5,4 ml (32,2 mmól) klór-propionaldehid-dietil-acetált 100 ml dimetil-formamid oldószerben oldva 48 órán keresztül kevertetjük. Ennek az időnek az elteltével a reakcióelegyet 400 ml vízben oldjuk, és a kapott elegyet 2 x 200 ml EtOAc-vel extraháljuk. Az összetett szerves fázist 2 x 400 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot kromatográfiás úton tisztítjuk (szilikagél, 1:9 EtOAc/hexán), ily módon 2-(3-fenil-propil)-6-(3,3-dietoxi-propil-oxi)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinhoz jutva, amelyet tetrahidrofuránban 6 N-os sósavval hidrolizálunk szobahőmérsékleten. Ily módon β -[2-(3-fenil-propil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-6-il-oxi]-propionaldehidet nyerünk.

Oximmá történő konverzióval és az oxim redukciójával az 1. példában ismertetett eljárás szerint járva el 2-(3-fenil-propil)-6-[3-N-hidroxi-amino-propil-oxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint állítunk elő.

Hasonlóan állíthatók elő:

(b) 2-benzil-6-[3-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-propil-oxi]-1-oxo-1,2-dihidro-izokinolin, o.p.: 149-150 °C, 2-benzil-6-metoxi-1,2-dihidro-1-oxo-izokinolinből kiindulva (a 4. példa szerinti módon előállítva).

(c) 2-(3-fenil-propil)-7-[3-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-propil-oxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin, o.p. 98-100 °C, 7-hidroxi-2-(3-fenil-propil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinből kiindulva, melyet az előző példák szerinti eljárások szerint állítunk elő 7-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinből (amelyet pedig 6-metoxi-1-indanonból állítunk elő).

(d) 2-(3-fenil-propil)-6-[3-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-propil-oxi]-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dioxid, melyet 6-hidroxi-2-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dioxidból állítunk elő (10. példa).

(e) 2-(2-piridil-metil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin, o.p.: 158-160 °C.

A kiindulási anyagot az alábbi, már az előzőekben ismertetett kiviteli példákhoz hasonló módszerek felhasználásával állítjuk elő:

6-Hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint bróm-acetaldehid-dimetil-acetállal Cs_2CO_3 és CsI jelenlétében dimetil-formamid oldószerben kezelve 6-(2,2-dimetoxi-etoxi)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinhoz jutunk. Nátrium-hidrid jelenlétében DMF oldószerben 2-klór-metil-piridin-

-hidrokloriddal kezelve 6-(2,2-dimetoxi-etoxi)-2-(2-piridil-metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinhoz jutunk. Tetrahidrofurán oldószerben 20 %-os vizes kénsavas hidrolízissel α -[2-(2-piridil-metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-6-il-oxi]-acetaldehidet állítunk elő, amelyet ezt követően 2-(2-piridil-metil)-6-[2-(N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinná alakítunk.

(f) 2-[3-(2-tienil)-propil]-6-[2-(N-amino-karbonil)-N-hidroxi-amino-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin, o.p.: 124-127 °C.

6. Példa

(a) 498 mg (1,5 mmól) 2-(3-fenil-propil)-6-[2-(N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint 15 ml dioxánban oldunk és 0,22 ml (3,7 mmól) metil-izocianátot adunk hozzá. 12 óra elteltével a reakcióelegyet 150 ml EtOAc-ban oldunk, és a szerves fázist 2 x 200 ml 2 N-os sósavval, 4 x 200 ml vízzel, 2 x 200 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 2 x 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban betöményítjük. Az eljárás eredményeként kapott anyagot hexánnal porrá őröljük és diklór-metán/hexán oldatból átkristályosítjuk, így módon 2-(3-fenil-propil)-6-[2-[N-(metil-amino-karbonil)-N-hidroxi-amino]-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinhoz jutva, melynek olvadáspontja 138-139 °C.

Az alábbi vegyületeket hasonlóképpen állítjuk elő:

(b) 2-benzil-6-[2-[N-(metil-amino-karbonil)-N-

-hidroxi-amino]-etoxi}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

(c) 2-benzil-6-{2-[N-3,4,5-trimetoxi-anilino-karbonil)-N-hidroxi-amino]-etoxi}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin, op.: 155-156 °C;

(d) 2-(3-fenil-propil)-6-{2-[N-(3,4,5-trimetoxi-anilino-karbonil)-N-hidroxi-amino]-etoxi}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin, op.: 89-90 °C;

(e) 2-(3-fenil-propil)-6-{3-[N-(metil-amino-karbonil)-N-hidroxi-amino]-1-prop^{1,2}il}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

(f) 2-(3-fenil-propil)-6-{3-[N-(etil-amino-karbonil)-N-hidroxi-amino]-propil-oxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin;

(g) 2-(3-fenil-propil)-6-{2-[N-(metil-amino-karbonil)-N-hidroxi-amino]-etoxi}-1-oxo-1,2-dihidro-izokinolin;

(h) 2-(3-fenil-propil)-6-{3-[N-(metil-amino-karbonil)-N-hidroxi-amino]-propil-oxi}-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dioxid, melyet 6-hidroxi-2-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dioxidból állítunk elő a 10. példa szerint.

(i) 2-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-6-{2-[N-metil-amino-karbonil)-N-hidroxi-amino]-etoxi}-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dioxid, melyet 6-hidroxi-2-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dioxidból állítunk elő a 10. példa szerint.

7. Példa

(a) 500 mg (1,2 mmól) 2-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-

6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-
-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint és 0,2 ml (1,4 mmól) tri-
etil-amint 25 ml tetrahidrofuránban oldunk, amelyhez 0,1 ml
(1,4 mmól) acetyl-kloridot adunk. A reakcióelegyet 2 órán
keresztül kevertetjük, majd ezt követően 2 N-os sósavra
öntjük. A vizes fázist 3 x 100 ml EtOAc-val extraháljuk, és
az összetett szerves fázist 2 x 100 ml 2 N-os sósavval, 2 x
100 ml vízzel, 2 x 100 ml telített nátrium-hidrogén-
-karbonát-oldattal és 2 x 100 ml telített nátrium-klorid-
-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban
betöményítjük. A maradékot hexánnal porítjuk és kromatográ-
fiás úton elválasztjuk (szilikagél, 1:1 EtOAc/hexán). A
kapott anyagot hideg diklór-metán/Et₂O-ból kristályosítjuk,
vákuumban szárítjuk, így módon 113-114 °C-os olvadáspontú 2-
-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-6-{2-[N-(amino-karbonil)-N-
-(acetyl-oxi)-amino]-etoxi}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izo-
kinolint állítva elő.

(b) Hasonlóképpen állítjuk elő a 2-(4-fluor-benzil-
6-{2-[N-(amino-karbonil)-N-(acetyl-oxi)-amino]-etoxi}-1-oxo-
-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint, op.. 160-162 °C.

(c) Hasonlóképpen állítjuk elő a 2-(4-fluor-benzil-
-6-{2-[N-(amino-karbonil)-N-(3-metoxi-karbonil-propionil-
-oxi)-amino]-etoxi}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint,
op.: 109-110 °C;

(d) Hasonlóképpen állítjuk elő a 2-[3-(4-fluor-
fenil)-propil]-6-{2-[N-(amino-karbonil)-N-(3-metoxi-karbonil-
-propionil-oxi)-amino]-etoxi}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izo-

kinolint, op.: 55-57 °C.

8. Példa

900 mg 2-[3-(4-fluor-fenil-propil)-6-[2-(N-acetil-oxi-N-acetil-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolinból és 25 ml tetrahidrofuránból oldatot készítünk és 0 °C hőmérsékletre hűtjük. 0,5 g acetil-kloridot adunk hozzá lassan, és az elegyet 1 órán keresztül 0 °C-on kevertetjük. Ezt követően az elegyet etil-acetátban oldjuk és 2 N-os vizes sósavval mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepárlással 2-[3-(4-fluor-fenil-propil)-6-[2-(N-acetil-oxi-N-acetil-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint állítunk elő.

9. Példa

2 g 2-[3-(4-fluor-fenil-propil)-6-[2-(N-acetil-oxi-N-acetil-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint 40 ml-nyi izopropanol/víz 1:1 arányú elegyében oldjuk, majd 0,94 g (25 mmól) lítium-hidroxid monohidrátal kezeljük 30 percen keresztül, szobahőmérsékleten. Az elegyet éterben oldjuk és a szerves fázist eltávolítjuk. A vizes fázis pH-ját 3-ra állítjuk 2 N-os sósavval, majd éterrel extraháljuk. Az összetett savas extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, és száradásig bepároljuk, így módon 2-[3-(4-(fluor-fenil)-propil)-6-[2-(N-hidroxi-N-acetil-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint állítva elő.

10. Példa

(a) Az 1. példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan 2-(3-fenil-propil)-6-[2-(N-hidroxi-amino)-etoxi]-3,4-

-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dioxidot trimetil-szilil-izocianáttal reagáltatjuk, ily módon 134-135 °C olvadáspontú 2-(3-fenil-propil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dioxidot állítva elő.

A kiindulási anyagot az alábbiak szerint állítjuk elő:

20 g (103 mmól) etil-3-metoxi-fenil-acetátot 34,2 ml (515 mmól) 0 °C hőmérsékletű klór-szulfonsav oldathoz adunk. 1 óra elteltével a reakcióelegyet óvatosan jégre öntjük, és 100 ml kénsavat adunk hozzá. A kapott emulziót 1 x 250 ml EtOAc-val extraháljuk. A szerves fázist 2 x 200 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A nyers maradékot 200 ml Et₂O-ban oldjuk és óvatosan 0 °C hőmérsékleten 15,3 g (113 mmól) 3-fenil-1-propil-amin és 20 ml (144 mmól) Et₃N 100 ml-nyi Et₂O-os oldatához adjuk. Fél óra elteltével a reakcióelegyet 200 ml 2 N-os sósavhoz öntjük és a szerves fázist 1 x 200 ml 2 N-os sósavval, 2 x 200 ml vízzel, 2 x 200 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 2 x 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban betöményítjük, ily módon etil-2-[N-(3-fenil-propil-amino)-szulfonil]-3-metoxi-fenil-acetátot állítva elő.

280 mg (5,1 mmól) nátrium-metoxidot és 2,0 g (5,1 mmól) 2-[(N-3-fenil-propil-amino)-szulfonil]-3-metoxi-fenil-acetátot 200 ml toluolban oldunk és a kapott oldatot 24 órán keresztül refluxáltatjuk. 60 mg (1,1 mmól) mennyiségű

további nátrium-metoxid adagot adunk hozzá, és a reakciót még egyszer 24 órán keresztül refluxáltatjuk. A reakcióelegyet ezt követően 200 ml EtOAc-ban és 200 ml vízben oldjuk. A szerves fázist ezt követően 2 x 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban betöményítve 6-metoxi-2-(3-fenil-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dioxidot állítunk elő.

BH₃ 300 ml-nyi 1 mólos oldatához (30 mmól) 0 °C hőmérsékleten 75 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldott 3,3 g 9,6 mmól) 6-metoxi-2-(3-fenil-propil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dioxidot adunk. Az oldatok egyesítését követően a teljes reakcióelegyet 2 órán keresztül refluxáltatjuk. Amikor az elegy szobahőmérsékletre lehűlt, óvatosan 6 N-os sósavat adunk hozzá, amíg a gázfejlődés meg nem szűnik. Az illékony anyagokat vákuumdesztillációval eltávolítjuk, és a maradékot 200 ml EtOAc-val extraháljuk. A szerves fázist 2 x 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A kapott anyagot kromatográfiás úton (szilikagél, 1:2 EtOAc/hexánok) tisztítjuk, 6-metoxi-2-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dioxidot nyerve.

1,2 g (4 mmól) 6-metoxi-2-(3-fenil-propil)-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dioxidot 200 ml diklórmetánban oldunk, és a kapott oldatot -78 °C hőmérsékletre hűtjük le. Ezt követően 1,1 ml (12 mmól) bór-tribromidot adunk hozzá, és a reakcióelegyet hagyjuk környezeti hőmér-

sékletre felmelegedni. 12 óra elteltével a reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük, és ezt követően 100 ml nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük. A vizes fázist ezt követően 1 x 100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az összetett szerves fázist 2 x 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban betöményítjük, így módon 6-hidroxi-2-(3-fenil-propil)-3,4-dihido-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dioxidot állítva elő.

6-hidroxi-2-(3-fenil-propil)-3,4-dihido-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dioxidot az 1. példában ismertett eljáráshoz hasonlóan alakítjuk 2-(3-fenil-propil)-6-[2-(N-hidroxi-amino)-etoxi]-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dioxiddá.

11. Példa

Az ismertett eljárásokhoz hasonlóan történik az alábbi vegyületek előállítása:

(a) 2-(3-fenil-propil)-7-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-benzazepin, kiindulva 7-hidroxi-2-(3-fenil-propil)-1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-2(1H)-benzazepinből, amelyet pedig 6-metoxi-tetralonból állítunk elő;

(b) 2-(3-fenil-propil)-5-[2-(N-amino-karbonil-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,3-dihidro-3H-benzo[c]pirrolt, op.: 159-160 °C, kiindulva 5-hidroxi-2-(3-fenil-propil)-1-oxo-1,3-dihidro-benzo[c]pirrolból.

A kiindulási anyagot az alábbiak szerint állítjuk elő:

37,8 g (0,222 mól) p-metoxi-benzoil-klorid 200 ml-nyi diklór-metánnal képzett 0 °C-os oldatához 22,5 g (0,222 mól) trietil-amint adunk, amit 100 ml-nyi diklór-metánból és 20 g (0,148 mól) 3-fenil-propil-aminből álló oldat lassú hozzáadása követ. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, néhány órán keresztül. Az oldószert vákuum-desztilláció útján eltávolítjuk, és a maradékot 500 ml EtOAc-ban és 500 ml 2 N-os sósavban oldjuk. Az EtOAc-os fázist elválasztjuk, és 350 ml 2 N-os sósavval, 350 ml vízzel, 350 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 350 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk; magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Az eljárás eredményeként világosbarna színű szilárd anyagot kapunk, amelyet kromatográfiás úton (SiO₂; 1:9 EtOAc/hexánok, 1:4 EtOAc/hexánok) tisztítunk bársonyos színű N-(3-fenil-propil)-4-metoxi-benzamidot kapva.

5 g (18,58 mmól) N-(3-fenil-propil)-4-metoxi-benzamid 100 ml száraz tetrahidrofuránnal képzett oldatát 5 °C-ra hűtjük jég/víz fürdőben. Ehhez lassan adagolva 37 ml (59,46 mmól) n-butil-lítiumot adunk (1,6 m hexánokban), oly módon, hogy a hőmérsékletet +15 °C alatt tartjuk. Az adagolás befejezését követően a reakcióelegyet 5 percig 5 °C hőmérsékleten keverjük, amelyet 4,5 g (61,31 mmól) dimetil-formamid hozzáadása követ. Az elegy 1 órán keresztül 10 °C hőmérsékleten történő keverését követően 10 ml telített ammónium-klorid oldatot adunk hozzá, és a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni. A reakcióelegyet

300 ml telített nátrium-klorid-oldatra öntjük és 300 ml EtOAc-ban extraháljuk. Az EtOAc-os fázist 300 ml 2 N-os sósavval, 300 ml vízzel és 300 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A terméket kromatográfiás úton tisztítjuk (SiO_2 ; 1:9 EtOAc/hexánok, 1:4 EtOAc/hexánok, 2:3 EtOAc/hexánok) 2-(3-fenil-propil)-5-metoxi-3-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidrobenzo[c]pirrolt állítva elő fehér szilárd anyag formájában.

2,49 g (8,38 mmól) 2-(3-fenil-propil)-5-metoxi-3-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidrobenzo[c]pirrolt HCl/EtOH elegyben oldjuk (50 ml telített HCl, 150 ml EtOH) és az oldaton 10 percen keresztül nitrogénáramot buborékoltatunk 200 mg 10 %-os palládium/C katalizátor hozzáadását követően. Az elegyet Parr-Shaker készülékben 3 atm nyomáson 3 órán keresztül hidrogénezzük. A reakcióelegy Celite-tölteten keresztül történő szűrését követően a szűrletet vákuumban ledestilláljuk, és a maradékot 200 ml EtOAc-ban oldjuk. Az EtOAc-s fázist 200 ml 2 N-os sósavval, 200 ml vízzel, 200 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és betöményítjük. A terméket kromatográfiás úton tisztítjuk (SiO_2 : 1:9 EtOAc/hexánok, 1:4 EtOAc/hexánok), így módon 2-(3-fenil-propil)-5-metoxi-1-oxo-1,3-dihidrobenzo[c]pirrolt állítva elő. A terméket bór-tribromiddal kezelve 2-(3-fenil-propil)-5-hidroxi-1-oxo-1,3-dihidrobenzo[c]pirrolt nyerünk.

12. Példa

Körülbelül 22,5 mmól 2-(4'-fluor-4-bifenilil-metil)-6-[2-(N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinból, 50 ml 1,4-dioxánból és 30 ml metilén-kloridból álló oldathoz 3,36 ml trimetil-szilil-izocianátot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertetjük, és ezt követően 500 ml vízzel oldjuk. A kapott oldatot 2 x 400 ml-nyi EtOAc-al extraháljuk, és az összetett EtOAc-os részt 800 ml 2 N-os sósav-oldattal és 800 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A kapott szilárd anyagot EtOAc/hexán elegyből átkristályosítjuk, így módon 2-(4'-fluor-4-bifenilil-metil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint (op.: 171-172 °C) állítva elő.

A kiindulási anyagot az alábbiak szerint állítjuk elő:

1,69 g (3,05 mmól) 1,1'-bisz(difenil-foszfín)-ferrocénből, 515 mg (2,29 mmól) palládium-acetátból és 250 ml dimetil-formamidből álló oldatot 50 °C hőmérsékleten melegítünk 10 percen keresztül. Az oldat szobahőmérsékletre történő lehűlését követően 20 g (76 mmól) para-jód-benzoátot, 20 g (143 mmól) 4-fluor-benzol-bórsavat és 15,8 g (114 mmól) kálium-karbonátot adunk hozzá. A kapott elegyet ezt követően 24 órán keresztül 90 °C hőmérsékleten melegítjük. Miután ismét szobahőmérsékletre hűtöttük, a reakcióelegyet Celiten át szűrjük, és a szűrletet 3 x 100 ml EtOAc-vel mossuk. Az összetett szerves fázist ezt követően 100 ml 2 N-

os sósav-oldattal, 100 ml telített nátrium-klorid-oldattal és 100 ml 1 N-os nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A kapott barna színű szilárd anyagot kromatográfiás úton tisztítjuk (szilícium-dioxid gél; hexánok, 1 % EtOAc/hexánok), ily módon metil-4'-fluor-4-bifenilil-karboxilátot nyerve ki fehér szilárd anyag formájában.

2,86 g (74,4 mmól) lítium-alumínium-hidridből és 300 ml tetrahidrofuránból álló 0 °C-os szuszpenzióhoz 8,67 g (37,7 mmól) metil-4'-fluor-4-bifenilil-karboxilátból és 100 ml tetrahidrofuránból álló oldatot adunk. A kapott elegyet 1 órán keresztül kevertetjük, majd ezt követően szobahőmérsékletre hagyjuk fölmelegedni. A reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük és lassan 100 ml 2 N-os sósavat töltünk hozzá. A kapott elegyet ezután 2 x 150 ml Et₂O-val extraháljuk. Az összetett szerves fázist 400 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 400 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Ily módon fehér színű szilárd 4'-fluor-4-bifenilil-metanolhoz jutunk.

A 7,38 g (36,93 mmól) 4'-fluor-4-bifenilil-metanolból és 250 ml Et₂O-ból álló oldathoz 7 ml (73,06 mmól) foszfor-tribromidot adunk. A reakcióelegyet lassan hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és ezt követően 12 órán keresztül refluxáltatjuk. A reakcióelegy szobahőmérsékletre történő lehűlését követően jégdarabokat adunk hozzá mindaddig, amíg gázképződést már nem tapasztalunk. A reakció-

elegyet ezután 200 ml vízben oldjuk, majd 300 ml 1 N-os nátrium-hidroxid-oldattal és ezt követően 300 ml telített nátrium-klorid-oldattal extraháljuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban betöményítjük. Ily módon fehér szilárd 4'-fluor-4-bifenilil-metil-bromidot állítunk elő.

A 6-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizokinolint az 1. példában ismertetett módon vagy az alábbiak szerint állíthatjuk elő:

10 g (61,7 mmól) 5-metoxi-1-indanonból, 9,37 g (67,82 mmól) poralakú kálium-karbonátból, 153 ml metanolból és 12 ml vízből álló oldathoz állandó keverés közben szobahőmérsékleten egyszerre 8,57 g (123 mmól) hidroxilamin-hidrokloridot adunk. Az elegyet visszafolyó hűtő alatt 3 órán keresztül melegítjük, majd szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertetjük. Az oldatot ezt követően 600 ml jeges vízbe öntjük. Az eljárás eredményeként kapott sárgásbarna csapadékot vákuumszűrőn összegyűjtjük és levegőn szárítjuk. Ily módon 156-158 °C olvadáspontú oximot állítunk elő.

1,0 g (7,1 mmól) foszfor-pentoxidot, mindet egyszerre 10 g-nyi (104,1 mmól) metánszulfonsavhoz adjuk, és az oldatot 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldathoz 100 mg (0,53 mmól) 5-metoxi-1-indanon-oximot adunk olyan adagokban, hogy minden egyes adag feloldódjék teljesen, mielőtt a következő adagot hozzáadjuk. A kevert reakcióelegyet 1,5 órán keresztül 100 °C hőmérsékleten melegítjük. Az elegyet 10 ml telített nátrium-bikarbonát oldat

hozzáadásával lehűtjük és 3 x 5 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az összetett szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban betöményítjük, ily módon 6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizokinolint állítva elő. Ez utóbbi bór-tribromidos kezelésével (lásd 1. példa) 6-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizokinolint kapunk.

25 g (15,3 mmól) 6-hidroxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinból, 4 g (15,3 mmól) cézium-jodidból és 40 ml (338 mmól) bróm-acetaldehid-dimetil-acetálból és 600 ml DMF oldószerből álló oldathoz 137,5 g (460 mmól) cézium-karbonátot adunk. A reakcióelegyet 60 °C hőmérsékleten melegítjük egy éjszakán át. Ez idő elteltével a reakcióelegyet 1 liter sóoldatra öntjük és a kapott szuszpenziót 4 x 400 ml EtOAc-al extraháljuk. Az összetett EtOAc-os extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A maradékot Et₂O-val mossuk, ily módon 6-(2,2-dimetoxi-etoxi)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin kristályos szilárd anyagot állítva elő.

5,79 g (23,05 mmól) 6-(2,2-dimetoxi-etoxi)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinból, 9,16 g (34,57 mmól) 4'-fluor-4-bifenilil-metil-bromidból és 100 ml DMF-ből álló oldathoz 1,1 g (27,5 mmól) nátrium-hidridet és katalitikus mennyiségű kálium-jodidot adunk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd ezt követően 500 ml vízzel oldjuk. Az elegyet ezután 2 x 300 ml EtOAc-vel extraháljuk, az összetett EtOAc-os fázist 600 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárít-

juk és vákuumban betöményítjük, majd hexánnal mossuk, így módon 2-(4'-fluor-4-bifenilil-metil)-6-(2,2-dimetoxi-etoxi)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin acetált állítva elő.

A fenti acetál körülbelül 23 mmól-jának 100 ml tetrahidrofuránnal képzett oldatához 200 ml 6 normális sósavoldatot adunk. A reakcióelegyet reflux hőmérsékletig hevítjük és azonnal szobahőmérsékletre hűtjük. A kapott elegyet 400 ml vízzel oldjuk, és 2 x 250 ml EtOAc-cal extraháljuk. Az összetett EtOAc-os fázist 500 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 500 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban betöményítjük, így módon α -[2-(4'-fluor-4-bifenilil-metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-6-il-oxi]-acetaldehidet állítva elő.

A fenti aldehid körülbelül 23 mmól-jának 20 ml piridinnel és 2 ml EtOH-val képzett oldatához 3,2 g (46 mmól) hidroxil-amin-hidrokloridot adunk. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertetjük. Az oldószert vákuumdesztillációval eltávolítjuk és a maradékot 300 ml EtOAc-ban és 300 ml 2 N-os sósav-oldatban oldjuk. Az EtOAc-os fázist 300 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 300 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A kapott anyagot kromatográfiás úton tisztítjuk (szilícium-dioxid gél, 1:9 EtOAc/hexánok, 1:4 EtOAc/hexánok és 2:3 EtOAc/hexánok). Így módon α -[2-(4'-fluor-4-bifenilil-metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin-6-il-oxi]-acetaldehid-oximot állítunk

elő.

A fenti oxim 9 g-jának (22,28 mmól) 50 ml jeges ecetsavval és 75 ml diklór-metánnal készült oldatához 1,7 g nátrium-ciano-borohidridet adunk. Az oldatot 45 percig szobahőmérsékleten kevertetjük, majd ezt követően 200 ml vízzel oldjuk. A kapott elegyet ezután 5 N-os nátrium-hidroxiddal és szilárd nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük. A reakcióelegyet 2 x 200 ml EtOAc-al extraháljuk, és az összetett szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban betöményítjük, ezáltal 2-(4'-fluor-4-bifenilil-metil)-6-[2-(N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizokinolinhoz jutva.

13. Példa

Az előző példákban ismertetett eljárásokhoz hasonlóan állíthatók elő az alábbi vegyületek:

(a) 2-[transz-2-fenil-ciklopropil-metil]-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin, o.p.: 122-125 °C;

(b) 2-(1-naftil-metil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin, o.p.: 153-155 °C;

(c) 2-(2-naftil-oxi-etil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin, o.p.: 144-146 °C;

(d) 2-(2-tienil-metil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin,

o.p.: 147-149 °C;

(e) 2-[3-(4-fluor-fenil)-2-propen-1-il]-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin, o.p.: 129-130 °C;

(f) 2-[3-(2,4-difluor-fenil)-2-propen-1-il]-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin, o.p.: 100-101 °C;

(g) 2-[3-kromenil-metil]-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin, o.p.: 135-138 °C;

(h) 2-[2-bifenilil-metil]-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin, o. : 135-137 °C;

(i) 2-(4-bifenilil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin, o.p.: 185-187 °C; és

(j) 2-(3-bifenil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin, o.p.: 143-145 °C.

A 6-(2,2-dimetoxi-etoxi)-2-(3-bifenilil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint intermediert az alábbiak szerint állítjuk elő:

1,5 g (5,98 mmól) 6-(2,2-dimetoxi-etoxi)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolinból, 2,79 g (11,96 mmól) 3-bróm-bifenilből és 60 ml dimetil-formamidből álló oldathoz 215 mg (8,97 mmól) nátrium-hidridet és 114 mg (0,6 mmól) réz-jodidot adunk. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül

refluxáltatjuk. Miután a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, 300 ml vízzel oldjuk. A terméket 2 x 150 ml EtOAc-ban extraháljuk, majd a szerves fázist 300 ml 1 N-os nátrium-hidroxid-oldattal és 300 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A keletkezett nyersterméket kromatográfiás úton tisztítjuk (szilícium-dioxid gél, 1:9 arányú EtOAc/hexánok, 1:4 arányú EtOAc/hexánok, mint oldószerek), a kívánt szilárd intermedierhez jutva.

(k) 2-(3-bifenilil-metil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin, o.p.: 133-135 °C;

(l) 2-(4'-fluor-2-bifenilil-metil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin, o.p.: 123-124 °C;

(m) 2-(4-bifenilil-metil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dioxid, o.p.: 166-167 °C;

(n) 2-(2-bifenilil-metil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dioxid, o.p.: 160-161 °C; és

(o) 2-(4'-fluor-4-bifenilil-metil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazin-1,1-dioxid, o.p.: 165-166 °C.

14. Példa

(a) Eljárás 10 000 darab, darabonként 25 mg aktív hatóanyagot tartalmazó tabletták előállítására, amelynek

kiindulási elegy összetétele a következő:

2-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-6-[2-(N- -amino-karbonil-N-hidroxi-amino)- -etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro- -izokinolin	250,00 g
laktóz	2485,00 g
gabonakeményítő	125,00 g
polietilénglikol, $\bar{M} = 6000$	150,00 g
magnézium-sztearát	40,00 g
desztillált víz	q.s.

Eljárás: Valamennyi poralakú összetevő 0,6 mm-es lyukátmérőjű szűrőn kerül elválasztásra. A gyógyhatású anyagot, a laktózt, a magnézium-sztearátot és a keményítő felét arra alkalmas keverőben összekeverjük. A keményítő másik felét 65 ml vízben szuszpendáltatjuk, amely szuszpenziót a forrásban lévő 250 ml vizet tartalmazó polietilénglikol oldathoz adjuk. A képződött pasztát a porokhoz keverjük, amelyeket, ha szükséges, további víz hozzáadásával granuláljuk. A granulátumot egy éjszakán keresztül 35 °C hőmérsékleten szárítjuk, 1,2 mm lyukátmérőjű szűrőn törjük át és tablettákká préseljük, drázsémagkészítő bélyegző felhasználásával.

Ezzel analóg módon a találmány oltalmi köréhez tartozó, és a példákban megadott gyógyhatású vegyületeknek körülbelül 10 - 100 mg-ját tartalmazó tabletták is előállíthatók.

b) Eljárás 1000 darab, darabonként 50 mg aktív hatóanyagot tartalmazó kapszula előállítására, amelynek kiindulási elegy összetétele:

2-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-6-[2-(N-

-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-

-etoxil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-

-izokinolin

250,00 g

laktóz

167,00 g

módosított keményítő

80,00 g

magnézium-sztearát

3,00 g

Eljárás: Valamennyi poralakú összetevőt 0,6 mm lyukátmérőjű szitán szűrjük. A gyógyszer hatóanyagot megfelelő keverőbe helyezünk, és először magnézium-sztearáttal, majd laktózzal és keményítővel összekeverjük mindaddig, amíg homogén elegyet nem kapunk. Kapszulatöltő berendezés alkalmazásával az így elkészített keveréket 300 mg-onként 2-es keménységű zselatin kapszulákba töltjük.

Ezzel analóg módon a találmány oltalmi köréhez tartozó, és a példákban megadott gyógyhatású vegyületeknek körülbelül 10 - 100 mg-ját tartalmazó egyéb kapszulák is előállíthatók.

Szabadalmi igénypontok

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

- R jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, aril-, biaril-csoport, C₃-C₇-cikloalkilcsoport, aril- kis szénatomszámú alkilcsoport, aril- kis-szénatomszámú alkenilcsoport, aril- kis szénatomszámú alkinil-csoport, ariloxi-kisszénatomszámú alkilcsoport, ariltio-kis szénatomszámú alkilcsoport, C₃-C₇-cikloalkil-kis szénatomszámú alkilcsoport, biaril-kis szénatomszámú alkilcsoport, aril-C₃-C₇ cikloalkilcsoport, aril-C₃-C₇ cikloalkil-kis szénatomszámú alkil- vagy ariloxi-aril- kis szénatomszámú alkilcsoport, és az arilcsoport karbociklusos vagy heterociklusos arilcsoportot jelent;
- Z jelentése C₁-C₃ alkilén- vagy viniléncsoport, amelyek mindegyike helyettesítetlen vagy kis szénatomszámú alkilcsoporttal helyettesített;
- Y jelentése SO₂ vagy CO;
- A jelentése O, S vagy direkt kémiai kötés;
- B jelentése kis szénatomszámú alkiléncsoport vagy B jelentése kis szénatomszámú alkeniléncsoport, azzal a megkötéssel, hogy A jelentése egy direkt kémiai kötés;
- X jelentése oxigén- vagy kénatom,
- R₁ jelentése hidrogénatom, acilcsoport, kis szénatom-

számú alkoxi-karbonilcsoport, amino-karbonil-csoport, mono- vagy di-kis szénatomszámú alkil-amino-karbonilcsoport, kis szénatomszámú alkenil-amino-karbonilcsoport, kis szénatomszámú alkinil-amino-karbonilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril- kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil-csoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril-amino-karbonilcsoport, C₃-C₇-cikloalkil-amino-karbonil-csoport vagy C₃-C₇-cikloalkil-kis szénatomszámú alkil-amino-karbonilcsoport;

R₂ jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport vagy kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-kis szénatomszámú alkilcsoport, C₃-C₇-cikloalkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos arilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril- kis szénatomszámú alkilcsoport, C₃-C₇-cikloalkil-kis szénatomszámú alkilcsoport, aminocsoport, mono- vagy di-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, kis szénatomszámú alkenil-aminocsoport, kis szénatomszámú alkinil-aminocsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril- kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril-aminocsoport, C₃-C₇ cikloalkil-aminocsoport, C₃-C₇ cikloalkil-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport vagy kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport;

R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

R_a jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkilcsoport, halogénatom, trifluor-metil- vagy kis szénatomszámú alkoxicsoport;

és mindezek gyógyászatilag elfogadható sói előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy

(a) a (V) általános képletű hidroxil-amin-származékot - amely képletében R , R_1 , R_3 , R_4 , R_a , A , B , Z és Y jelentése azonos a fentiekben definiáltakkal, a (VI) általános képletű vegyülettel vagy annak funkcionálisan reaktív származékával, ahol R_2' jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-kis szénatomszámú alkilcsoport, C_3 - C_7 -cikloalkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos arilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril- kis szénatomszámú alkilcsoport, C_3 - C_7 -cikloalkil-kis szénatomszámú alkilcsoport vagy di-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, kondenzálószer jelenlétében kondenzáltatjuk a fent említett (I) általános képletű vegyületeket kapva eredményül, amelyekben X jelentése oxigénatom és R_2 jelentése az R_2' jelentésének felel meg; vagy

(b) a (V) általános képletű fenti vegyületet foszgénnel vagy tiofoszgénnel, majd ezt követően a (VII) általános képletű aminnal, ahol R_2'' jelentése aminocsoport, mono- vagy di-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, kis szénatomszámú alkenil-aminocsoport, kis szénatomszámú alkinil-aminocsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril-aminocsoport, C_3 - C_7 -cikloalkil-aminocsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril- kis szénatomszámú alkil-

-aminocsoport, C_3 - C_7 -cikloalkil-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport vagy kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, kondenzáltatjuk a fent említett (I) általános képletű vegyületeket nyerve, amelyek esetében az R_2 jelentése R_2'' jelentésének felel meg; vagy

(c) a (V) általános képletű fenti vegyületet egy a (VIII) általános képletű izocianáttal vagy izotiocianáttal kondenzáltatjuk, amely képletében X jelentése oxigén- vagy kénatom, R_5 jelentése egy védőcsoport (mint például tri-kis szénatomszámú alkil-szililcsoport), vagy R_5 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, kis szénatomszámú alkenilcsoport, kis szénatomszámú alkinil-csoport, karbociklusos vagy heterociklusos arilcsoport, C_3 - C_7 -cikloalkil-csoport, C_3 - C_7 -cikloalkil-kis szénatomszámú alkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril- kis szénatomszámú alkilcsoport vagy kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-kis szénatomszámú alkilcsoport; és ha szükséges, a védőcsoport, így például a tri-kis szénatomszámú alkil-szililcsoport eltávolításával, abban az esetben, ha az R_5 például tri-kis szénatomszámú alkil-szililcsoport, a fent említett (I) általános képletű vegyületeket állítva elő, amelyek esetében az R_2 jelentése megfelel az R_5NH képletnek, ahol R_5 jelentése hidrogénatom, vagy egyéb, a fentiekben R_5 -ként definiált csoport, ily módon az eljárás eredményeként a (I) általános képletű vegyületet vagy annak sóját állítva elő, kívánt esetben az előzőeknek megfelelően vagy egyéb más módon egy másik találmány szerinti vegyületté vagy annak sójává alakítjuk; azaz

az (I) általános képletű szabad vegyületet az eljárásnak megfelelően (I) általános képletű sóvá konvertáljuk, illetve a kapott sót az eljárásnak megfelelően (I) általános képletű szabad vegyületté vagy más egyéb sóvá alakítjuk, vagy az eljárás eredményeként nyert izomer keveréket rezolváljuk és a kívánt vegyületet izoláljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az előállított (I) általános képletű vegyületben Y jelentése CO.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az előállított (I) általános képletű vegyületben Y jelentése SO₂.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az előállított (I) általános képletű vegyületben Y jelentése CO, Z jelentése pedig metilén-, etilén- vagy 1,3-propilénecsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az előállított (I) általános képletű vegyületben Y jelentése SO₂, Z jelentése pedig metilén-, etilén-, vinilén- vagy 1,3-propilénecsoport.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy az előállított (II) általános képletű vegyületet állítjuk elő, amely képletben R jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril-kis szénatomszámú alkilcsoport, karbociklusos aril-kis szénatomszámú alkenilcsoport, karbociklusos

vagy heterociklusos ariloxi- kis szénatomszámú alkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos ariltio- kis szénatomszámú alkilcsoport, C₃-C₇-cikloalkil- -kis szénatomszámú alkilcsoport, biaril- kis szénatom- számú alkilcsoport vagy karbociklusos ariloxi-aril- -kis szénatomszámú alkilcsoport;

Y jelentése CO vagy SO₂,

A jelentése oxigénatom, kénatom, vagy egy direkt kémiai kötés;

B jelentése kis szénatomszámú alkiléncsoport vagy B jelentése kis szénatomszámú alkiléncsoport, azzal a megkötéssel, hogy A jelentése egy direkt kémiai kötés;

R₁ jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport;

R₂ jelentése aminocsoport, mono- vagy di-kis szénatom- számú alkil-aminocsoport, kis szénatomszámú alkenil- -aminocsoport vagy kis szénatomszámú alkinil-amino- -csoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril- -kis szénatomszámú alkilaminocsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril-aminocsoport, C₃-C₇ ciklo- alkil-aminocsoport, C₃-C₇ cikloalkil-kis szénatom- számú alkil-aminocsoport vagy kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-kis szénatomszámú alkil-amino- csoport;

R₃ és R₄ egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport,

valamint a gyűrűrendszerben a pontozott vonal vagy egyes

vagy kettőskötést jelent; valamint annak gyógyszerészetileg elfogadott sója.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy olyan (II) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol Y jelentése CO vagy SO₂; A jelentése oxigénatom vagy direkt kémiai kötés; B jelentése 2 - 4 szénatomos alkeniléncsoport; R jelentése biaril- kis szénatomszámú alkilcsoport, kinolil-kis szénatomszámú alkilcsoport vagy karbociklusos vagy heterociklusos ariloxi-kis szénatomszámú alkilcsoport; R₁ és R₄ jelentése hidrogénatom; R₂ jelentése aminocsoport, mono- vagy di-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, kis szénatomszámú alkenil-aminocsoport, kis szénatomszámú alkinil-aminocsoport, karbociklusos aril- kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, karbociklusos arilaminocsoport vagy C₃-C₇-cikloalkil-aminocsoport; R₃ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport; valamint annak gyógyászatilag elfogadható sója.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy olyan (II) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol Y jelentése CO vagy SO₂, A jelentése egy direkt kémiai kötés; B jelentése 2 - 4 szénatomos alkeniléncsoport; R jelentése karbociklusos vagy heterociklusos aril- kis szénatomszámú alkilcsoport, biaril- kis szénatomszámú alkilcsoport vagy ciklohexil-kis szénatomszámú alkilcsoport; R₁ és R₄ jelentése hidrogénatom; R₂ jelentése aminocsoport, mono- vagy di-kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, kis szénatomszámú alkenil-aminocsoport, kis

szénatomszámú alkinil-aminocsoport, karbociklusos aril- kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, karbociklusos aril-amino- vagy C₃-C₇-cikloalkil-aminocsoport; R₃ jelentése hidrogén-atom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport; valamint annak gyógyászatilag elfogadható sója.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy olyan (III) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol

R jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, biaril- -kis szénatomszámú alkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril-C₁-C₄ alkilcsoport, karbociklu- sos vagy heterociklusos ariloxi-C₁-C₄ alkilcsoport, karbociklusos ariloxi-aril-C₁-C₄ alkilcsoport, karbociklusos aril-C₃ vagy C₄ alkenilcsoport vagy ciklohexil-C₁-C₄ alkilcsoport;

m és n egymástól függetlenül 1, 2 vagy 3;

R₁ jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil- csoport;

R₅ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil- csoport vagy monociklikus karbociklusos arilcso- port,

valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (IV) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol

R jelentése biaril- kis szénatomszámú alkilcsoport,

karbociklusos vagy heterociklusos aril-C₁-C₄ alkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos ariloxi-C₁-C₄ alkilcsoport, karbociklusos ariloxi-aril-C₁-C₄ alkilcsoport, karbociklusos aril-C₃ vagy C₄ alkenilcsoport vagy ciklohexil-C₁-C₄ alkilcsoport;

n értéke 1, 2 vagy 3,

R₁ jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy C₁-C₄ alkilcsoport;

R₅ jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkilcsoport vagy monociklikus karbociklusos arilcsoport

valamint annak gyógyászatilag elfogadható sója.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e, hogy olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol Z jelentése etiléncsoport; Y jelentése CO vagy SO₂, A jelentése oxigénatom; B jelentése 1 - 4 szénatomos alkiléncsoport; R jelentése kinolil-C₁-C₄ alkilcsoport vagy biaril-C₁-C₄-alkilcsoport; R_a, R₁, R₃ és R₄ jelentése hidrogénatom; és R₂ jelentése amino- vagy mono- kis szénatomszámú alkil-aminocsoport, és azok gyógyászatilag elfogadható sói.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás a z z a l j e l l e m e z v e, hogy olyan (IVa) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol

R jelentése biaril-C₁-C₃ alkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos aril-C₁-C₄ alkilcsoport, karbociklusos vagy heterociklusos ariloxi-C₁-C₄-alkilcsoport, karbociklusos ariloxi-aril-C₁-C₄ alkilcsoport,

karbociklusos aril- C_3 vagy C_4 alkenilcsoport vagy ciklohexil- C_1 - C_4 -alkilcsoport;

n értéke 1, 2 vagy 3;

R_1 jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport;

R_3 jelentése hidrogénatom vagy C_1 - C_3 -alkilcsoport;

R_5 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkilcsoport vagy monociklikus karbociklusos arilcsoport;

valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy olyan (IVa) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol

R jelentése biaril- C_1 - C_4 -alkilcsoport, ahol biaril 4-bifenilil-csoportot vagy kis szénatomszámú alkilcsoporttal helyettesített 4-bifenilil-csoportot jelent, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport;

n értéke 1 vagy 2;

R_1 és R_3 jelentése hidrogénatom;

R_5 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport,

valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy 2-[3-(4-fluor-fenil)-propil]-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint illetve annak gyógyászatilag elfogadható sóját állítjuk elő.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy 2-(3-fenil-propil)-6-[2-(N-amino-

-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-
-izokinolint illetve annak gyógyászatilag elfogadható sóját
állítjuk elő.

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l
j e l l e m e z v e, hogy 2-(3-fenil-propil)-6-[2-(N-amino-
-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-3,4-dihidro-2H-benzo-
tiazin-1,1-dioxidot illetve annak gyógyászatilag elfogadható
sóját állítjuk elő.

17. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l
j e l l e m e z v e, hogy 2-benzil-6-[3-(N-amino-karbonil-N-
hidroxi-amino)-1-propen-1-il]-1-oxo-1,2-dihidro-izokinolint
illetve annak gyógyászatilag elfogadható sóját állítjuk elő.

18. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l
j e l l e m e z v e, hogy 2-(2-kinolil-metil)-6-[2-(N-amino-
-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-
-izokinolint illetve annak gyógyászatilag elfogadható sóját
állítjuk elő.

19. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l
j e l l e m e z v e, hogy 2-[3-fenil-2-propen-1-il]-6-[2-(N-
-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-
-tetrahidro-izokinolint illetve annak gyógyászatilag elfogad-
ható sóját állítjuk elő.

20. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l
j e l l e m e z v e, hogy 2-[3-(4-fluor-fenoxi)-benzil]-6-
-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-
-tetrahidro-izokinolint illetve annak gyógyászatilag elfo-
gadható sóját állítjuk elő.

21. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy 2-(4-bifenilil-metil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint illetve annak gyógyászatilag elfogadható sóját állítjuk elő.

22. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e, hogy 2-(4'-fluor-4-bifenilil-metil)-6-[2-(N-amino-karbonil-N-hidroxi-amino)-etoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolint illetve annak gyógyászatilag elfogadható sóját állítjuk elő.

43 kap. vez. 2

Vompordy

A meghatalmazott:

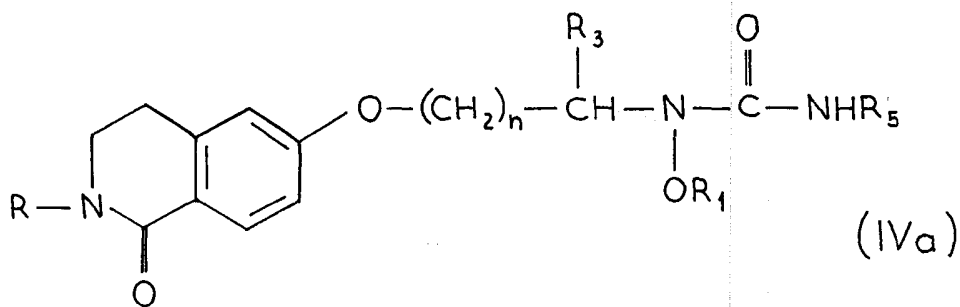
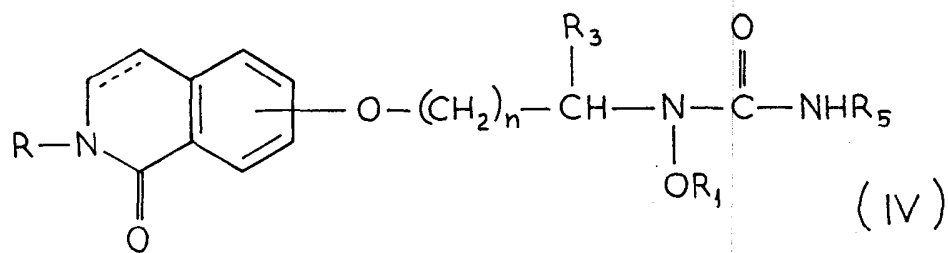
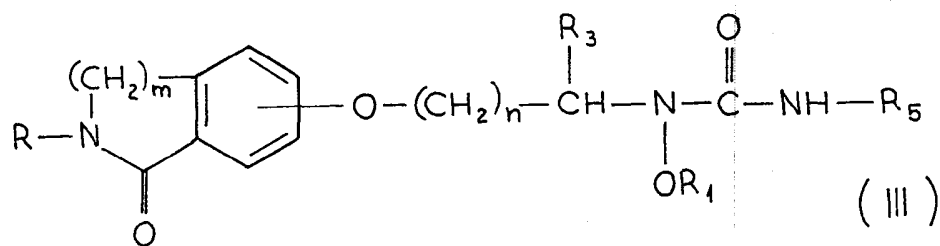
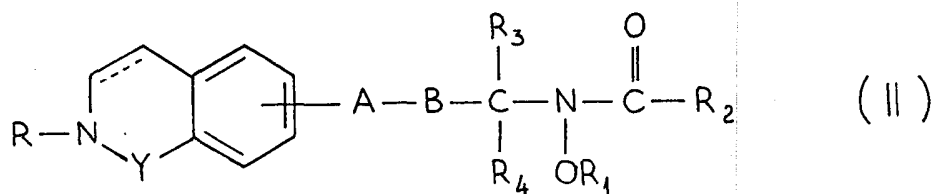
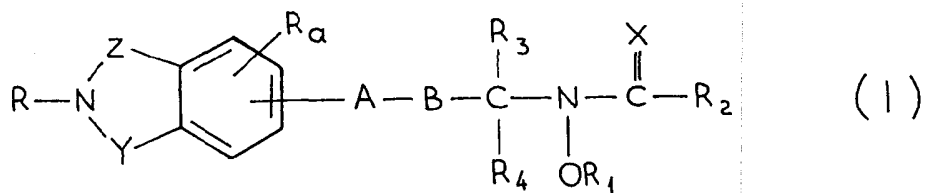
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.C. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 133-3733, Fax: 133-3664

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

32211

66626

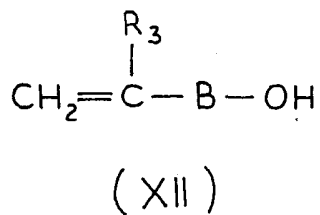
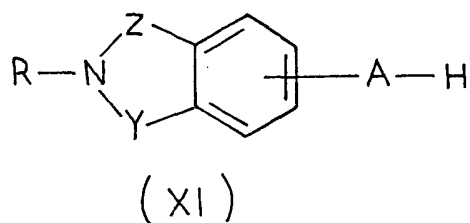
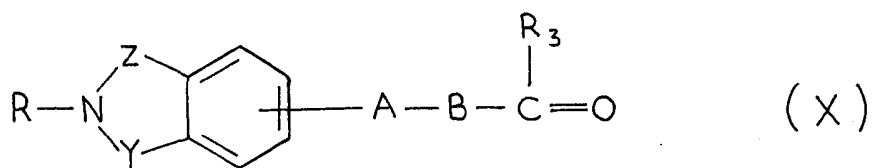
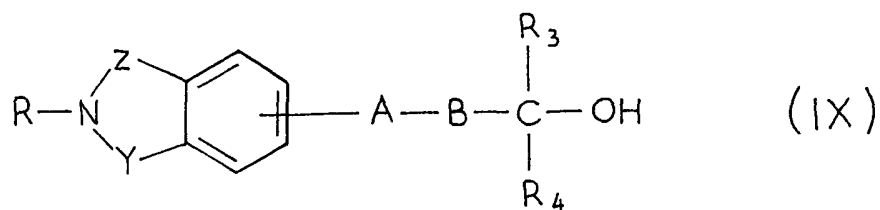
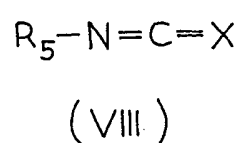
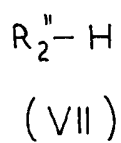
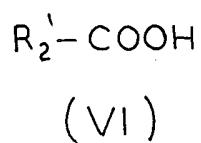
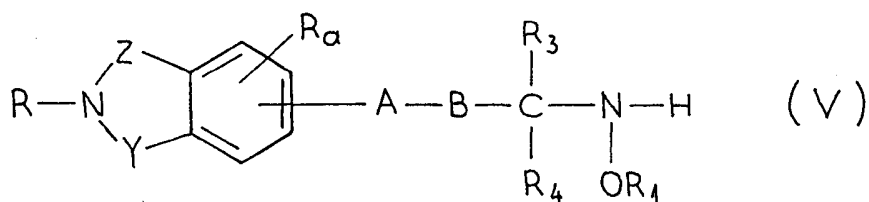
3/1



ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dózsa u. 10.
Telefon: 133-3733, Fax: 133-3664

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

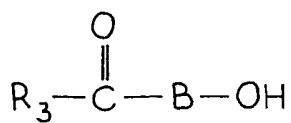
3/2



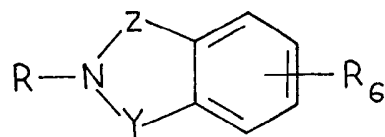
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 453-3733, Fax: 453-3664

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

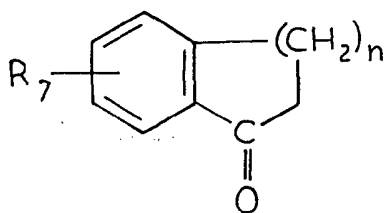
3/3



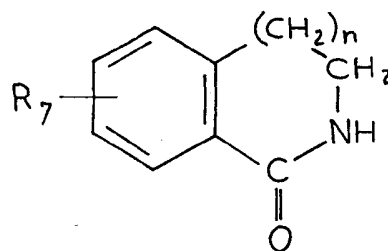
(XIII)



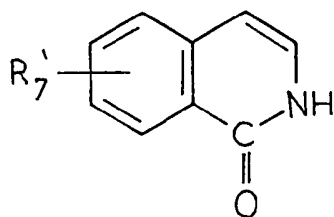
(XIV)



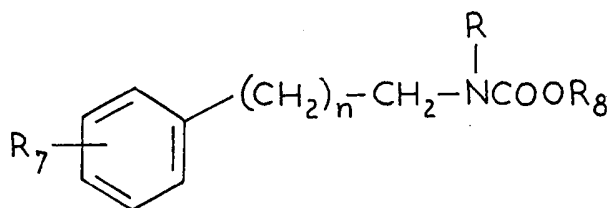
(XV)



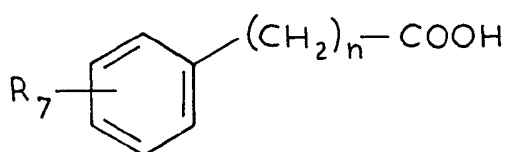
(XVI)



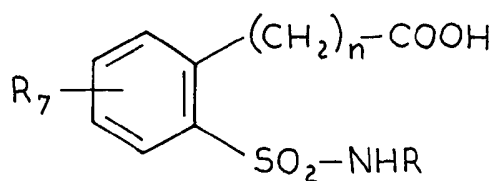
(XVIa)



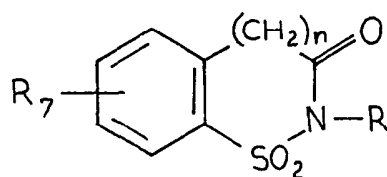
(XVII)



(XVIII)



(XIX)



(XX)