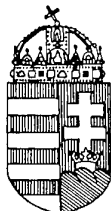


(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**208 111 B**

(21) A bejelentés száma: 3164/90  
(22) A bejelentés napja: 1990. 05. 23.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
129 344/89 1989. 05. 23. JP  
204 222/89 1989. 08. 07. JP

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

**C 07 C 235/32**

C 07 D 235/04  
C 07 D 277/20  
C 07 D 285/02  
C 07 D 213/02  
C 07 D 333/02  
C 07 D 317/46  
A 61 K 31/16  
A 61 K 31/33

(40) A közzététel napja: 1991. 01. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1993. 08. 30. SZKV 93/08

(72) Feltalálók:

Naruto, Shunji, Tokió (JP)  
Matsuda, Keiichi, Tokió (JP)  
Sugano, Yuichi, Tokió (JP)  
Sugimoto, Masahiko, Tokió (JP)

(73) Szabadalmas:

Sankyo Co. Ltd., Tokió (JP)

(74) Képvisező:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,  
Budapest

## (54) Eljárás fenol-származékok és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az idegnövekedési faktor képződését serkentő (I) általános képletű fenol-származékok előállítására. Az említett képletben

A jelentése hidrogénatom,

B jelentése  $-(CH_2)_m-C(O)-N(R^2)(R^3)$  általános képletű csoport, vagy

A és B együttes jelentése (IV) általános képletű csoport,

mindegyik  $R^1$  egymástól függetlenül hidrogénatomot, karboxil- vagy alkoxi-karbonilcsoporttal adott esetben helyettesített alkanoilcsoportot, amino-acetilcsoportot, benzoilcsoportot vagy a nitrogénatomon egy vagy két alkilcsoporttal szubsztituált karbamoilcsoportot jelent, és/vagy két  $R^1$  csoport alkilénhidat képezhet,

$R^2$  jelentése adott esetben fenil- vagy hidroxifenilcsoporttal helyettesített alkilcsoport; norbornilcsoport; adamantilcsoport; tiazolilcsoport; alkilcsoporttal szubsztituált tiazolilcsoport; piridilcsoport; egy vagy kettő alkoxi-karbonil- és/vagy egy vagy kettő alkilcsoporttal szubsztituált tienilcsoport; benzimidazolilcsoport; tiadiazolilcsoport; kinolilcsoport; alkoxi-karbonilcsoporttal szubsztituált tetrahydrobenzo[b]tienilcsoport; indanilcsoport; vagy halogénatomok, alkanoil-, alkoxi-karbonil-,

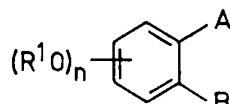
alkil-, alkoxi-, amino-, benzoil- vagy halogén-benzoilcsoportok mint helyettesítők közül legfeljebb négyvel adott esetben szubsztituált fenilcsoport,  $R^3$  jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport,

m értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,

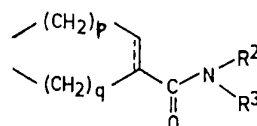
n értéke 2 vagy 3,

p és q értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2, azzal a megkötéssel, hogy összértékük mindig 2, és

a szaggatott vonallal jelzett kötés egyszeres vagy kettős kötés lehet.



(I)



(IV)

A találmány tárgya eljárás fenol-származékok és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A találmány szerinti eljárással előállítható új fenol-származékok az emberi idegnövekedési faktor képződését és kiválasztását serkentik.

Levi-Montaleini és munkatársai 1954-en ismertették az idegnövekedési faktor (angolszász rövidítéssel: NGF) felfedezését. Az NGF azon nutritív és növekedési faktorok egyike, amelyekre szükség van az idegrendszer növekedésének és működésének fenntartásához. Nemrégiben felismerték, hogy az NGF képes a perifériális idegrendszert ért károsodások, illetve a központi idegrendszer működésében jelentkező zavarok megszűnésének, illetve helyreállításának gyorsítására, közelebbről például az Alzheimer-féle betegség és az agyi ischémia kezelésére. Az NGF önmagában való beadása azonban nem célszerű, mert ez az anyag egy nagy molekulatömegű fehérje, melynek monomer formája esetében a molekulatömeg 13 000 és dimer formája esetében 26 000, így közelebbről beadása egészségkárosító lehet.

Ismeretes, hogy a pirokatechin-típusú neurotranszmitterek, így például az adrenalin vagy a noradrenalin, és a pirokatechinekkel analóg szerkezetű vegyületek képesek az NGF képződését fokozni.

A jelen találmány kidolgozásakor célul tűztük ki olyan vegyületek előállítását, amelyek képesek az emberi idegnövekedési faktor esetében promotor hatást kifejteni. Célul tűztük ki továbbá, hogy az előállítandó új vegyületeknek a mellékhatása csökkent legyen, közelebbről ne fejtsenek ki az idegrendszerre izgató hatást. Végül célul tűztük ki, hogy az előállítandó új vegyületek képesek legyenek megfelelő gyógyászati készítmények formájában a perifériális idegrendszer kezelésére, illetve a központi idegrendszer funkcióiban bekövetkező zavarok, különösen az Alzheimer-féle megbetegedés és az agyi ischémia kezelésére.

Felismertük, hogy a fenti célokat messzemenőkig kielégítik az új (I) általános képletű fenol-származékok, illetve az (Ia) és (Ib) általános képletű fenol-származékok. Ezekben a képletekben

A jelentése hidrogénatom,

B jelentése  $-(CH_2)_m-C(O)-N(R^2)(R^3)$  általános képletű csoport, vagy

A és B együttes jelentése (IV) általános képletű csoport,

mindegyik  $R^1$  egymástól függetlenül hidrogénatomot, karboxil- vagy (1-6 szénatomos)alkoxi-karbonilcsoporttal adott esetben helyettesített 1-8 szénatomos alkanoilcsoportot, amino-acetilcsoportot, benzoilcsoportot vagy a nitrogénatomon egy vagy két 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált karbamoilcsoportot jelent, és/vagy két  $R^2$  csoport 1-6 szénatomos alkilénhidat képezhet,

$R^2$  jelentése adott esetben fenil- vagy hidroxifenilcsoporttal helyettesített 1-18 szénatomos alkilcsoport; norbornilcsoport; adamantilcsoport; tiazolilcsoport; 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tiazolilcsoport; piridilcsoport; egy vagy kettő (1-6

szénatomos)alkoxi-karbonil- és/vagy egy vagy kettő 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tienilcsoport; benzimidazolilcsoport; tiadiazolilcsoport; kinolilcsoport; (1-6 szénatomos)alkoxi-karbonilcsoporttal szubsztituált tetrahidrobenzo[b]tienilcsoport; indanilcsoport; vagy halogénatomok, 1-7 szénatomos alkanoil-, (1-6 szénatomos)alkoxi-karbonil-, 1-8 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, amino-, benzoil- vagy halogén-benzoilcsoportok mint helyettesítők közül legfeljebb négygel adott esetben szubsztituált fenilcsoport,

$R^3$  jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport,

m értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,

n értéke 2 vagy 3,

15 p és q értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2, azzal a megkötéssel, hogy összértékük mindig 2, és a szaggatott vonallal jelzett kötés egyszeres vagy kettős kötés lehet.

A találmány oltalmi köre kiterjed az (I), illetve (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóira is.

Visszatérve az (I), illetve (Ia) és (Ib) általános képlet helyettesítőire,  $R^1$  jelenthet tehát hidrogénatomot, az alkilrészben 1-8 szénatomot tartalmazó alkanoilcsoportot, például formil-, acetyl-, propionil-, butiril-, izobutiril-, pentanoil-, pivaloil-, valeril-, izovaleril-, hexanoil- vagy oktanoilcsoportot (ezek karboxilcsoporttal vagy például metoxi- vagy etoxi-karbonilcsoporttal helyettesítettek lehetnek); amino-acetilcsoportot; benzoilcsoportot; vagy

30 egy vagy kettő 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal szubsztituált karbamoilcsoportot, így például dimetil-karbamoil- vagy dietil-karbamoilcsoportot.

Ha n értéke 2 vagy 3, akkor két szomszédos  $R^1$  csoport 1-6 szénatomot tartalmazó alkilén-csoportokat, így például a metilén-, metil-metilén-, etilén-, propilén- vagy trimetilén-csoportot alkothat.

$R^2$  jelenthet például egyenes vagy elágazó láncú, 1-18 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot, így például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szekbutil-, terc-butil-, pentil-, hexil-, oktil-, dodecil- vagy oktadecilcsoportot; norbornil- vagy adamantilcsoportot; 2-indanilcsoportot; fenilcsoportot; továbbá aromás heterociklusos csoportként tienil-, tetrahidrobenzo[b]tienil-, tiazolil-, tiadiazolil-, piridil-, kinolil- vagy benzimidazolilcsoportot.

Ha  $R^2$  jelentése fenilcsoport, akkor a gyűrű adott esetben helyettesített lehet. Így például a gyűrű 1-4 szubsztituenst hordozhat, és pedig a következő helyettesítők valamelyikét: 1-8 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil- vagy hexilcsoport; 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoport, például metoxi-, etoxi-, propoxi- vagy izopropoxicsoport; halogénatom, például fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom; aminocsoport; az alkoxirészben 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxi-karbonilcsoport, például metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil vagy izopropoxi-karbonilcsoport; benzoilcsoport; vagy halogén-benzoilcsoport, például 4-klór-benzoil vagy 3-klór-benzoilcsoport.

Ha  $R^1$  és/vagy  $R^2$  aszimmetrikus szénatomot tartalmaz, akkor a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek sztereoizomerek formájában lehetnek. Szakember számára érthető, hogy a találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük mind az egyes izomereket, mind keverékeiket, beleértve racém elegyeket is.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek gyógyászatiilag elfogadható, nem mérgező sók formájában lehetnek. Az ilyen sókra példaképpen megemlíthetjük a következőket: előnyösen, ha a vegyület savas csoportot tartalmaz, alkálifémekkel vagy alkáliföldfémekkel képzett sók, így például nátrium-, kálium- vagy kalciumsók; ha a vegyület bázikus csoportot tartalmaz, akkor hidrogén-halogénnel, így például hidrogénfluoriddal, hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal vagy hidrogén-jodiddal képzett sók, szerves savakkal képzett sók, így például nitrátok, perklorátok, szulfátok vagy foszfátok; alkilszulfonsavakkal képzett sók, így például metán-szulfonátok, trifluor-metán-szulfonátok vagy etán-szulfonátok, aril-szulfonsavakkal képzett sók, így például benzol-szulfonátok vagy p-toluol-szulfonátok; szerves savakkal képzett sók, így például fumarátok, szukcinátok, citrátok, tartarátok, oxalátok vagy maleátok, valamint aminosavakkal képzett sók, így például glutamátok vagy aszpartátok.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek közül előnyösek azok, amelyek (Ia) vagy (Ib) általános képletében n értéke 2, és különösen előnyösek a 2,3-di-( $R^1O$ )-vegyületek. Előnyösek továbbá azok a 3,4-di-( $R^2O$ )-vegyületek, amelyeknél  $R^1$  jelentése hidrogénatom vagy acetilcsoport,  $R^2$  jelentése halogén-fenilcsoport vagy heterociklusos csoport és  $R^3$  jelentése hidrogénatom. Az előnyös vegyületek egy további csoportját alkotják azok, amelyeknél m értéke 4 vagy több. Közlelebbről, a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek olyan vegyületek, amelyek nem kerültek ismertetésre a 333 522 számú európai közrebecsítési iratban, amelyet 1989. szeptember 20-án, vagyis a jelen bejelentést megalapozó japán bejelentések benyújtásának napját követően bocsátottak közre.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyeknél

$R^1$  jelentése hidrogénatom, acetil-, benzoil- vagy 3-karboxi-propanoilcsoport;

$R^2$  jelentése cikloalkilcsoport, például adamantilcsoport; 2 vagy 3 klór- vagy brómatommal helyettesített fenilcsoport; vagy például metoxi-karbonilcsoporttal szubsztituált tienil- vagy tetrahydro-benzo[b]tienilcsoport;

$R^3$  jelentése hidrogénatom;

m értéke 2, 3 vagy 4;

n értéke 2 vagy 3;

p értéke 0 vagy 1; és

q értéke 1 vagy 2.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek közül a következőket említjük mint előnyösek:

(a) 3-(3,4-diacetoxi-fenil)-N-(2,4,5-triklór-fenil)-propionamid,

(b) 3-(3,4-diacetoxi-fenil)-N-(2,3-diklór-fenil)-propionamid,

(c) 3-(3,4-diacetoxi-fenil)-N-(2,4-diklór-fenil)-butiramid,

(d) N-(2,4-diklór-fenil)-3-(4-hidroxi-3-dimetil-karbamoil-oxi-fenil)-propionamid,

5 (e) N-(2,4-diklór-fenil)-3-(3,4-di-/3-etoxi-karbonil-/propanoil-oxi-fenil)-propionamid,

(f) N-(2,4-diklór-fenil)-3-(3-karboxi-propanoil-oxi-4-hidroxi-fenil)-propionamid,

(g) N-(2,4-diklór-fenil)-3-(3,4-diglicil-oxi-fenil)-propionamid,

10 (h) N-(1-adamantil)-3-(2,3-diacetoxi-fenil)-propionamid,

(i) N-(2,4-diklór-fenil)-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-propionamid,

15 (j) N-(2,4-diklór-fenil)-6,7-diacetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftamid,

(k) N-(3-kinolil)-6,7-diacetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftamid,

(l) N-(1-adamantil)-6,7-diacetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftamid,

20 (m) N-(2,4-diklór-fenil)-6,7-diacetoxi-3,4-dihidro-2-naftamid,

(o) N-(3-kinolil)-6,7-diacetoxi-3,4-dihidro-2-naftamid,

25 (p) N-(1-adamantil)-6,7-diacetoxi-3,4-dihidro-2-naftamid,

(q) N-(1-adamantil)-3-(3,4-diglicil-oxi-fenil)-propionamid,

30 (r) N-(1-adamantil)-4-(3,4-diglicil-oxi-fenil)-butiramid,

(s) N-(1-adamantil)-6,7-diglicil-oxi-3,4-dihidro-2-naftamid,

(t) N-(1-adamantil)-6,7-diglicil-oxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftamid,

35 (u) N-(2,4-diklór-fenil)-6,7-diglicil-oxi-3,4-dihidro-2-naftamid,

(v) N-(2,4-diklór-fenil)-6,7-diglicil-oxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftamid.

Természetesen ezekhez az előnyös vegyületekhez soroljuk a felsorolt vegyületek gyógyászatiilag elfogadható sóit, például a glicil-tartalmú vegyületek savaddíciós sóit, különösen hidrokloridsóit.

Általában a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek az NGF képződését és kiválasztását serkentő hatásúak. Ráadásul toxicitásuk alacsony, így a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek felhasználhatók elmelegyülés, agyi ischémiás károsodások és általában különböző idegkárosodások kezelésére.

50 A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve ismert módon gyógyászati készítményekké alakíthatók. Az ilyen gyógyászati készítményekre példaképpen megemlíthetünk orálisan beadható készítményeket, például tablettákat, kapszulákat, szemcsés készítményeket, porokat vagy szirupokat, illetve parenterálisan beadható készítményeket, például injekciókat vagy kúpokat. A találmány szerinti eljárással előállítható gyógyászati készítmények a gyógyszergyártásban szokáso-

san használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagként tartalmazhatnak egy vagy több hordozóanyagot, kötőanyagot, szétesést elősegítő anyagot, csúsztatót, stabilizálóanyagot vagy ízanyagot. A találmány szerinti eljárással előállítható gyógyászati készítmények beadásakor a dózist számos tényezőtől függően, így például a beteg tüneteitől és korától függően választhatjuk meg, általában azonban felnőtt esetében naponta 1 mg és 1000 mg közötti mennyiségű hatóanyagot adagolunk. Az említett hatóanyag-mennyiség beadható egyszerre vagy naponta több alkalommal.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek a szerves kémiából jól ismert módszerekkel állíthatók elő. Így például úgy járunk el, hogy valamely (II) általános képletű savhalogenidet valamely (III) általános képletű aminnal reagáltatunk. Ezekben a képletekben  $R^1$  jelentése hidroxilvédőcsoport,  $R^2$ ,  $R^3$  és  $n$  jelentése a korábban megadott, míg  $A'$  és  $B'$  jelentése azonos  $A$  és  $B$  jelentésével, azzal a megkötéssel, hogy  $B'$  jelentésében az  $-N(R^2)(R^3)$  molekularészt halogénatom helyettesíti. Ezt követően adott esetben  $R^1$  jelentésében a hidroxilvédőcsoportot eltávolítjuk.

A savhalogenidnek az aminnal végzett reagáltatását célszerűen közömbös oldószerben, például egy klórozott szénhidrogénben, éterben vagy szénhidrogénben, így például diklór-metánban, tetrahidrofuranban vagy toluolban hajtjuk végre, egy bázis, jellegzetesen egy szerves bázis, így például piridin, trietil-amin vagy 4-(dimetil-amino)-piridin jelenlétében. A reagáltatást rendszerint  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  és  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , előnyösen  $0\text{ }^\circ\text{C}$  és  $30\text{ }^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A reakcióidő az alkalmazott reakció-hőmérséklettől, a kiindulási anyagok jellegétől és az oldószerrel függően változhat, általában azonban a reakció 1–3 órán belül teljes.

A reakció befejeződése után a kívánt célvegyületet a reakcióelegyből szokásos módon különíthetjük el, például úgy, hogy a reakcióelegyhez vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel adunk és ezután vizes mosást követően az oldószerrel ledesztilláljuk. Az elkülönítéshez használt oldószer jellege nem lényeges, feltéve, hogy képes oldani a kívánt célvegyületet egy bizonyos mértékben. Az e célra előnyösen alkalmazható oldószerekre a következő példákat említhetjük: aromás szénhidrogének, például benzol, toluol vagy xilol; halogénezett szénhidrogének, például diklór-metán vagy kloroform; észterek, például etil-acetát vagy propil-acetát; éterek, például dietil-éter, tetrahidrofuran, dioxán vagy dimetoxi-etán; alkoholok, például metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, n-butanol, izobutanol vagy izoamilalkohol; amidok, például dimetil-formamid, dimetil-acetamid vagy hexametil-foszfor-sav-triamid; és szulfoxidok, például dimetil-szulfoxid. Kívánt esetben a kapott célvegyületet szokásos módon tovább tisztíthatjuk, így például átkristályosítással, átcsapással és/vagy kromatografálással. Továbbá az elkülönítést végrehajthatjuk sóképzés útján, mely sőt a későbbiekben önmagában felhasználhatunk, vagy pedig visszaalakíthatunk a kívánt megfelelő szabad vegyületté.

Ha a reagáltatás során olyan védett vegyületet ka-

punk, amely egy szintetikus köztitermék, a védőcsoport eltávolítása az  $R^1$  védőcsoport jellegétől függ, és ugyancsak szokásos módon hajtható végre. A következőkben a védőcsoportok eltávolításának módszereire adunk néhány példát.

Ha a hidroxilvédőcsoport egy trialkil-szililszoport, akkor ez eltávolítható egy, fluorid-anionokat képező vegyülettel, így például tetrabutil-ammonium-fluoriddal végzett kezelés útján. A reagáltatáshoz használt oldószer jellege nem lényeges, feltéve, hogy nem hat károsan a reakcióra. Az előnyösen alkalmazható oldószerekre példaképpen megemlíthetjük az étereket, így például a tetrahidrofuran vagy a dioxánt. A reakció-hőmérséklet és a reakcióidő nem lényeges, általában azonban a reakcióidő szobahőmérsékleten 10 perc és 18 óra közötti időn belül teljes.

Ha a hidroxilvédőcsoport egy aralkoxi-karbonil- vagy aralkilszoport, akkor eltávolítható egy redukálószerrel végzett kezelés útján. Így például a védőcsoport lehasítását szobahőmérsékleten katalitikus redukálással végezhetjük, egy katalizátor, így például szénhidrogén-palládium-katalizátor, platinakatalizátor vagy Raney-nikkel jelenlétében. A reagáltatást oldószer jelenlétében hajtjuk végre. Az e célra használt oldószer jellege nem lényeges, feltéve, hogy nem befolyásolja károsan a reakciót. Az előnyösen alkalmazható oldószerekre példaképpen megemlíthetünk alkoholokat, így például a metanol vagy az etanol; étereket, így például a tetrahidrofuran vagy a dioxánt; alifás savakat, így például az ecetsavat; vagy ilyen szerves oldószerek és víz elegyeit. A reakció-hőmérséklet és a reakcióidő a kiindulási vegyületek jellegétől és az alkalmazott redukálószerrel függően változhat, általában azonban a reakció teljes  $0\text{ }^\circ\text{C}$  és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten 5 perc és 12 óra közötti reakcióidővel végrehajtott reagáltatás után. Alternatív módon egy ilyen hidroxilvédőcsoport eltávolítható fémlítiummal vagy fémnátriummal cseppfolyós ammóniában vagy alkoholban, például metanolban vagy etanolban  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  és  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  közötti hőmérsékleten végzett kezelés útján.

Ha a hidroxilvédőcsoport egy alifás acil-, aromás acil vagy alkoxi-karbonilszoport, akkor eltávolítható egy bázissal oldószer jelenlétében végzett kezelés útján. Az e célra alkalmazható bázis jellege nem lényeges, feltéve, hogy a vegyület további részeire nem fejt ki hátrányos hatást. Az előnyösen alkalmazható bázisok közé tartoznak például a következők: fém-alkoholátok, így például a nátrium-metilát; ammóniaoldat; alkálifém-karbonátok, így például a nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát; alkálifém-hidroxidok, így például a nátrium-hidroxid vagy a kálium-hidroxid; és tömény ammóniaoldat és metanol elegye. A reagáltatáshoz használt oldószer jellege sem lényeges. Az előnyösen alkalmazható oldószerekre példaképpen megemlíthetjük a vizet; szerves oldószereket, így például alkoholokat (például metanol, etanol vagy n-propanol) vagy étereket (így például tetrahidrofuran vagy dioxánt); vagy pedig víz és egy szerves oldószer-elegyeit. A reakció-hőmérséklet és a reakcióidő a kiindulási anyagok jellegétől, illetve a felhasznált bázistól

függően széles határok között változhatnak, azonban nincs lényeges korlátozás vonatkozásukban. A mellékreakciók megelőzése céljából a reagáltatást rendszerint 0 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten 1–10 órás reakcióidővel hajtjuk végre.

Ha a hidroxilvédőcsoport egy alkoxi-metil-, tetrahidropiranyl-, tetrahidrofuranil- vagy szubsztituált etilcsoport, akkor rendszerint eltávolíthatók egy savval egy oldószer jelenlétében végzett kezelés útján. Az e célra alkalmazható savakra előnyös példaként említhetjük a hidrogén-kloridot, ecetsav és kénsav elegyet, p-toluol-szulfonsavat vagy ecetsavat. A reagáltatáshoz használt oldószer jellege nem lényeges, feltéve, hogy nem befolyásolja károsan a reakciót. Az előnyösen alkalmazható oldószerekre példaképpen megemlíthetünk alkoholokat, így például a metanolt vagy az etanolt; éterek, így például a tetrahidrofuránt vagy a dioxánt; vagy egy ilyen szerves oldószer és víz elegyet. A reakció-hőmérséklet és a reakcióidő a kiindulási anyagok jellegétől, illetve az alkalmazott savtól függően változhat, általában azonban jellegzetesen 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten 10 perc és 18 óra között változó reakcióidővel hajtjuk végre a reagáltatást.

Ha a hidroxilvédőcsoport egy alkenil-oxi-karbonilcsoport, akkor eltávolítható egy bázissal végzett kezelés útján azokhoz a körülményekhez hasonló módon, amelyeket alifás acil-, aromás acil- vagy alkoxi-karbonilcsoport eltávolításánál biztosítunk. Ha továbbá a védőcsoport egy allil-oxi-karbonilcsoport, akkor ennek eltávolítását a mellékreakciók minimalizálása céljából célszerűen palládium és trifenil-foszfín vagy nikkel-tetrakarbonil kombinációjával végezhetjük.

A találmány szerinti eljárást közelebbről a következő példákkal kívánjuk megvilágítani. A kiindulási anyagként használt vegyületek ismert vegyületek vagy pedig az ismert vegyületek előállítására alkalmazott módszerekkel analóg módon előállíthatók. Ha egy Rf-értéket adunk meg, akkor ezt a Merck cég által „Art 5715” márkanéven forgalomba hozott, 0,25 mm vastagságú szilikagél-lemezen mérjük vékonyréteg-kromatográfiásan, futtatószerként hexán és etil-acetát 1 : 1 térfogatarányú elegyet használva. Bizonyos kiindulási vegyületek előállítását referenciapéldákban ismertetjük. Adunk ugyanakkor hatástani példákat az NGF vonatkozásában jelentkező promoter hatás bizonyítására, továbbá formálási példákat is ismertetünk.

#### 1. referenciapélda

##### 6,7-Dimetoxi-2-(metoxi-karbonil)-1-tetralon

100 ml dimetil-karbonátban feloldunk 2,78 g (0,0135 mól) 6,7-dimetoxi-1-tetralont, majd az így kapott oldathoz nitrogéngáz-áramban 0,26 g nátrium-metilátot adunk. Az így kapott reakcióelegyet visszafolytató hűtő alkalmazásával 5 órán át forraljuk, majd lehűtjük és 2 N ecetsavoldattal semlegesítjük, végül etil-acetáttal hígítjuk. Az ekkor kapott elegyet egymás után vizes nátrium-hidrogén-karbonátoldattal, majd 0,5 N sósavoldattal mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen

oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, 2,8 g (0,0106 mól, 74,5%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapva fehér kristályok alakjában.

#### 5 2. referenciapélda

##### 6,7-Dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftoesav-metil-észter

Az 1. referenciapélda szerinti vegyületből 1 g-ot (0,038 mól) feloldunk 50 ml ecetsav és 30 ml metanol elegyében, majd 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládium-katalizátor jelenlétében hidrogénezést végzünk. Miután mintegy 170 ml hidrogén elnyelődött, a katalizátort szűrővel eltávolítjuk és a szűrletet desztillálással bepároljuk. Így 0,91 g (3,64 mmól, 96,3%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér kristályok alakjában.

#### 3. referenciapélda

##### 6,7-Dihidroxil-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftoesav

A 2. referenciapélda szerinti vegyületből 0,9 g-ot feloldunk 30 ml 47 tömeg%-os vizes hidrogén-bromidoldatban, majd az így kapott oldatot visszafolytató hűtő alkalmazásával 4 órán át forraljuk. Bepárlás után a maradékot vízzel elegyítjük jeges hűtés közben, majd keverést végzünk. A kicsapódott kristályokat szűrővel elkülönítjük, amikor 0,7 g (3,36 mmól, 98,8%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk halványsárga kristályok alakjában.

#### 30 4. referenciapélda

##### 6,7-Diacetoxil-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftoesav

A 3. referenciapélda szerinti vegyület 0,7 g 30 ml ecetsavanhidriddel készült oldatához hozzáadunk 1 csepp kénsavat, majd az így kapott reakcióelegyet 2 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyhez 30 ml vizet adunk, majd további 2 órán át keverést végzünk. Ezután a reakcióelegyet dietil-éterrel hígítjuk, majd egymás után vízzel és telített vizes nátrium-kloridoldattal mossuk. Vízmentes magnézium-szulfát fölött végzett szárítást követően az oldószert desztillálással lehajtjuk. A maradékot toluollal keverjük, majd azeotróp desztillálással bepároljuk. Így 0,96 g (3,28 mmól, 97,8%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

#### 45 5. referenciapélda

##### 1-Hidroxil-6,7-dimetoxil-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftoesav-metil-észter

Az 1. referenciapélda szerinti vegyületből 1,9 g (7,19 mmól) 30 ml metanollal készült oldatához 45 °C-on hozzáadunk 20 perc leforgása alatt 4 g nátrium-borhidridet, majd az adagolás befejezése után 40 percen át keverést végzünk. Ezt követően a reakcióelegyet eredeti térfogatának körülbelül a felére betöményítjük, majd etil-acetáttal hígítást végzünk. Az így kapott elegyet egymás után vizes nátrium-hidrogén-karbonátoldattal, 0,5 N sósavoldattal és végül telített vizes nátrium-kloridoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. Így 1,9 g (7,14 mmól, 99,3%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

## 6. referenciapélda

## 6,7-Dimetoxi-3,4-dihidro-naftoesav-metil-észter

Az 5. referenciapélda szerinti vegyület 1,9 g 70 ml diklór-metánnal készült oldatához egymás után hozzáadunk 2,98 ml trietil-amint, majd 0,78 ml tionil-kloridot 0 °C-on, és ezt követően az így kapott reakcióelegy hőmérsékletét hagyjuk szobahőmérsékletre emelkedni. Ezután 1 órán át keverést végzünk, majd a reakcióelegyet 0 °C-ra visszahűtjük és vizet adunk hozzá. Vízzel és etil-acetáttal végzett hígítás után a reakcióelegyet egymás után vizes nátrium-hidrogén-karbonátdal, 0,5 N sósavoldattal és telített vizes nátrium-kloridoldattal mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk, amikor a cím szerinti vegyületet kapjuk.

## 7. referenciapélda

## 6,7-Dihidroxil-3,4-dihidro-2-naftoesav

A 6. referenciapélda szerinti vegyület 5 ml diklór-metánnal készült oldatához -78 °C-on nitrogéngáz-atmoszférában cseppenként hozzáadunk 30 ml 1 mólos, diklór-metánnal készült bór-tribromidoldatot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk és ezután 3 órán át keverjük. Lehűtése után a reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, majd az így kapott keveréket 1 órán át keverjük és ezután etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-kloridoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk. Aktív szénnel végzett kezelést követően az oldószert ledesztilláljuk, majd a maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá. Így 0,63 g (3,06 mmól, 42,9%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér kristályok alakjában.

## 8. referenciapélda

## 6,7-Diacetoxil-3,4-dihidro-2-naftoesav

A 7. referenciapélda szerinti vegyület 0,7 g 30 ml ecetsavanhidriddel készült oldatához hozzáadunk 1 csepp kénsavat, majd az így kapott keveréket 2 órán át tartó újabb keverést követően a reakcióelegyet dietil-éterrel hígítjuk, majd egymás után vízzel és telített vizes nátrium-kloridoldattal mossuk. Vízmentes magnézium-szulfát fölött végzett szárítást követően az oldószert desztillálással eltávolítjuk. A maradékot toluollal elegyítjük, majd a még visszamaradt ecetsavat azeotróp desztillálás útján eltávolítjuk. Így 0,96 g (3,28 mmól, 97,8%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk.

## 1. példa

## N-2,5-Diklór-fenil)-3,4-diacetoxil-fenil-propionamid

1,62 g (10 mmól) 2,5-diklór-anilin és 1 ml piridin 20 ml diklór-metánnal készült oldatához jeges hűtés és keverés közben hozzáadunk 2,62 g 3,4-diacetoxil-fenil-propionil-kloridot, majd az így kapott reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten 15 percen át keverjük. Szobahőmérsékleten 30 percen át tartó keverést köve-

tően a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, majd a szerves fázist elválasztjuk. A vizes fázist 20–20 ml diklór-metánnal kétszer extraháljuk, majd az egyesített extraktumot egymás után vizes nátrium-hidrogén-karbonátdal, majd híg sósavoldattal mossuk. A mosott extraktum vízmentes nátrium-szulfát fölött végzett szárítását követően az oldószert elpárologtatjuk, amikor 3,2 g mennyiségben a 96–97 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

## 2–47. példák

Az 1. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatók elő a következőkben felsorolt (Ic) általános képletű vegyületek.

A példa száma:	m	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	op. (°C),
2.	2	2-indanil	H	olaj, R <sub>f</sub> 0,38
3.	2	4-acetil-fenil	H	101–102
4.	2	4-metoxi-fenil	H	olaj, R <sub>f</sub> 0,30
5.	2	2-benzimidazolil	H	127–128
6.	2	2-(1,3-tiazolil)	H	140–141
7.	2	2-piridil	H	114–116
8.	2	2-(1,3,4-tiadiazolil)	H	175–177
9.	2	3-piridil	H	147–148
10.	2	2-(4-metil-1,3-tiazolil)	H	145–147
11.	2	4-benzoil-fenil	H	113–114
12.	2	2-(2-klór-benzoil)-4-klór-fenil	H	olaj, R <sub>f</sub> 0,55
13.	2	2,4,5-triklór-fenil	H	120–121
14.	2	3,5-diklór-fenil	H	129–131
15.	2	3,4,5-triklór-fenil	H	112–114
16.	2	3,4-diklór-fenil	H	69–73
17.	2	2,4-diklór-fenil	H	139–140
18.	2	2,3-diklór-fenil	H	113–114
19.	2	2-klór-fenil	H	95–96
20.	2	endo-norbornil	H	57–60
21.	2	exo-norbornil	H	102–105
22.	2	2-adamantil	H	115–116
23.	2	2-(3-metoxi-karbonil-4,5-dimetil-tienil)	H	90–95
24.	2	2-(3,5-dietoxi-karbonil-4-metil-tienil)	H	100–101
25.	2	1-adamantil	H	105–106
26.	2	6-kinolil	H	53–54
27.	2	2,5-dimetoxi-karbonil-fenil	H	123–124

A példa száma:	m	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	op. (°C),
28.	2	2-amino-4-klór-fenil	H	101–103
29.	2	2,5-difluor-fenil	H	70–71
30.	2	2,5-dibróm-fenil	H	98–100
31.	2	3-kinolil	H	107–108
32.	2	4-klór-fenil	H	107–109
33.	2	3-klór-fenil	H	90–92
34.	2	2,4,6-triklór-fenil	H	158–159
35.	2	fenil	fenil	100–101
36.	1	2,4-diklór-fenil	H	119–120
37.	1	2-adamantil	H	153–154
38.	1	2-(3-metoxi-karbonil-tetrahydro-benzo[b]tienil)	H	112–113
39.	2	2-(3,4-dihidroxifenil)-etil	H	üveges csapadék, R <sub>f</sub> 0,31
40.	2	2,3-diklór-tolil	H	106–107
41.	2	4-hexil-fenil	H	78–79
42.	2	heptadecil	H	79–80
43.	1	2-(3-metoxi-karbonil-4,5-dimetil-tienil)	H	179–181
44.	3	3-kinolil	H	122–123
45.	3	2,4-diklór-fenil	H	102–103
46.	3	1-adamantil	H	üveges csapadék, R <sub>f</sub> 0,53
47.	3	2-(3-metoxi-karbonil-tetrahydro-benzo[b]tienil)	H	üveges csapadék, R <sub>f</sub> 0,53

#### 48–65. példa

Az 1. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatók elő a következőkben felsorolt (Id) általános képletű vegyületek. Az 54. és 56. példák esetében a (R<sup>1</sup>O)<sub>n</sub> szubsztituensek magukba foglalnak egy 4-hidroxilcsoportot és a 3-helyzetben a megadott csoportot. Minden egyes többi példánál az R<sup>1</sup>O szubsztituensek azonosak.

A példa száma:	(R <sup>1</sup> O) <sub>n</sub>	R <sup>2</sup>	op. (°C)
48.	3,4-metilén-oxi	2-(3-metoxi-karbonil-tetrahydrobenzo[b]tienil)	95–96
49.	3,4-metilén-oxi	2-indanil	120–121
50.	3,4-metilén-oxi	4-acetil-fenil	147–148

A példa száma:	(R <sup>1</sup> O) <sub>n</sub>	R <sup>2</sup>	op. (°C)
51.	3,4-dibenzoil-oxi	2,4-diklór-fenil	154–155
52.	3,4-dipropanoil-oxi	2,4-diklór-fenil	113–114
53.	3,4-dihexanoil-oxi	2,4-diklór-fenil	102–103
54.	3-dimetil-karbamoil-oxi-4-hidroxi	2,4-diklór-fenil	69–70
55.	3,4-di-(3-etoxi-karbonil-propanoil-oxi)	2,4-diklór-fenil	89–90
56.	3-(3-karboxi-propanoil-oxi), 4-hidroxi	2,4-diklór-fenil	199–200
57.	2,3-diacetoxi	2,4-diklór-fenil	128–129
58.	2,3-diacetoxi	2-(3-metoxi-karbonil-tetrahydro-benzo[b]tienil)	137–138
59.	2,3-diacetoxi	1-adamantil	122–123
60.	3,5-diacetoxi	1-adamantil	olaj, R <sub>f</sub> 0,47
61.	3,5-diacetoxi	2-(3-metoxi-karbonil-tetrahydro-benzo[b]tienil)	65–67
62.	3,5-diacetoxi	2,4-diklór-fenil	150–151
63.	3,4,5-triacetoxi	2,4-diklór-fenil	139–140
64.	3,4,5-triacetoxi	2-(3-metoxi-karbonil-tetrahydro-benzo[b]tienil)	72–74
65.	3,4,5-triacetoxi	1-adamantil	137–138

#### 66. példa

##### *N*-(2,5-Diklór-fenil)-3,4-dihidroxifenil-propionamid

Az 1. példában ismertetett módon előállított amidból 1,0 g-ot 20 ml metanolban szuszpendálunk, majd a szuszpenzióhoz hozzáadunk 10 mg fémnátriumot és ezután 2 órán át keverést végzünk. Ekkor a szuszpenzió áttetszővé válik. A reakcióelegyet ezután 200 ml vízzel hígítjuk, majd híg sósavoldattal megsavanyítjuk. A képződött halványsárga csapadékot szűréssel elkülönítjük, majd etanolból átkristályosítjuk. Így 0,5 g mennyiségben a 130–131 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

## 67–83. példák

Az 1. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatók elő a következőkben felsorolt (Ie) általános képletű vegyületek.

A példa száma:	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	op. (°C)
67.	2-(3-metoxi-karbonil-tetrahydro-benzo[b]-tienil)	H	168–170
68.	2-indanil	H	162–163
69.	4-acetil-fenil	H	148–149
70.	4-metoxi-fenil	H	üveges csapadék, R <sub>f</sub> 0,60
71.	2-tiazolil	H	192–195
72.	2-piridil	H	193–195
73.	2-(1,3,4-tiadiazolil)	H	195–197
74.	3-piridil	H	243–244
75.	2-(4-metil-1,3-tiazolil)	H	172–174
76.	4-benzoil-fenil	H	>300
77.	2-(2-klór-benzoil)-4-klór-fenil	H	118–120
78.	2,4,5-triklór-fenil	H	165–166
79.	3,5-diklór-fenil	H	140–141
80.	3,4,5-triklór-fenil	H	149–151
81.	3,4-diklór-fenil	H	151–153
82.	2,4-diklór-fenil	H	138–139
83.	1-adamantil	H	211–212

## 84–86. példák

Az 1. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatók elő a következőkben felsorolt (Ic) általános képletű vegyületek.

A példa száma:	m	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	op. (°C)
84.	4	2,4-diklór-fenil	H	116–117
85.	4	1-adamantil	H	olaj, R <sub>f</sub> 0,26
86.	4	2-(3-metoxi-karbonil-tetrahydro-benzo[b]-tienil)	H	olaj, R <sub>f</sub> 0,66

## 87. példa

*N*-(2,5-Diklór-fenil)-3-(3,4-diglicil-oxi-fenil)-propionamid-hidroklorid

A 66. példa szerinti hidroxí-vegyületből 1,63 g (6 mmól), 1,75 g (10 mmól) terc-butoxi-glicin és 2,06 g (10 mmól) DCC 30 ml tetrahydrofuránnal készült keverékét szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd ezt követően az oldószert csökkentett nyomáson végzett bepárlással eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként

hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyet használva. Így a hidroxí-vegyület terc-butoxi-glicin-észterét kapjuk. Az egész terméket feloldjuk 10 ml dioxánban, majd a kapott oldathoz jeges hűtés közben 20 ml 4N dioxánnal készült sósavoldatot adunk. Az ekkor kapott reakcióelegyet jeges hűtés közben 1 órán át állni hagyjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson végzett elpárologtatással eltávolítjuk. A maradékot ezután alaposan mossuk dietil-éterrel, majd tetrahydrofuránnal. Így 2,1 g mennyiségben a 220 °C fölötti olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

## 88–90. példák

A 87. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatók elő a következőkben felsorolt (If) általános képletű vegyületek.

A példa száma:	m	R <sup>2</sup>	op. (°C)
88.	3	2,4-diklór-fenil	196–197
89.	2	1-adamantil	162–164
90.	3	1-adamantil	198

## 91. példa

*N*-(2,4-Diklór-fenil)-6,7-diacetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftamid

A 4. referenciapélda szerinti vegyületből 0,17 g (0,58 mmól) 6 ml diklór-metánnal készült oldathoz 1 csepp dimetil-formamidot adunk, majd az így kapott elegyet 0 °C-ra lehűtjük. 0,4 g oxalil-klorid adagolása után a reakcióelegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre emelkedni hagyjuk, majd 2 órán át keverést végzünk. Ezt követően az oldószert teljesen eltávolítjuk szárazra párlással. A maradékot feloldjuk 6 ml diklór-metánban, majd a kapott oldathoz hozzáadunk 0,113 g (0,7 mmól) 2,4-diklór-anilint és 0,071 g (0,7 mmól) trietil-amint. 3 órán át tartó keverést követően a reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, majd egymás után vízzel, híg vizes nátrium-hidrogén-karbonátoldattal és telített vizes nátrium-kloridoldattal mossuk. A szerves fázist ezután vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert desztillálással eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, amikor 0,201 g (0,461 mmól, 79,2%) mennyiségben a 166–186 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

## 92. példa

*N*-(3-Kinolil)-6,7-diacetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftamid

A 4. referenciapélda szerinti vegyületből 0,17 g (0,58 mmól) 6 ml diklór-metánnal készült oldathoz hozzáadunk 1 csepp dimetil-formamidot, majd az így kapott elegyet 0 °C-ra lehűtjük. 0,4 g oxalil-klorid adagolása után a reakcióelegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk, majd 2 órán át keverést végzünk. Ezt követően a reakcióelegyet teljesen megszabadítjuk az oldószertől szárazra párlás útján. A maradékot feloldjuk 6 ml diklór-metánban, majd a kapott



oldathoz 0,084 g (0,58 mmól) 3-amino-kinolint és 0,088 mg (0,82 mmól) trietil-amint adunk. Miután a reakcióelegyet 3 órán át kevertük, etil-acetáttal hígítjuk, és ezt követően egymás után vízzel, híg vizes nátrium-hidrogén-karbonátoldattal és végül telített vizes nátrium-kloridoldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, amikor 0,207 g (0,495 mmól, 84,1%) mennyiségben a 194–196 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

93. példa

*N-(1-Adamantil)-6,7-diacetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftamid*

A 4. referenciapélda szerinti vegyületből 0,13 g (0,45 mmól) 6 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 1 csepp dimetil-formamidot, majd az így kapott reakcióelegyet 0 °C-ra lehűtjük. 0,4 g oxalil-klorid adagolása után a reakcióelegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre emelkedni hagyjuk, majd 2 órán át keverést végzünk. Ezt követően a reakcióelegyet teljesen megszabadítjuk az oldószertől szárazra párlás útján. A maradékot feloldjuk 6 ml diklór-metánban, majd a kapott oldathoz hozzáadunk 0,067 g (0,58 mmól) 1-adamantil-amint és 0,068 mg (0,67 mmól) trietil-amint. Miután a reakcióelegyet 3 órán át kevertük, etil-acetáttal hígítjuk, és ezután egymás után vízzel, híg vizes nátrium-hidrogén-karbonátoldattal és végül telített vizes nátrium-kloridoldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert desztillálással eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, amikor 0,114 g (0,268 mmól, 60,3%) mennyiségben a 234–235 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

94. példa

*N-(2,4-Diklór-fenil)-6,7-diacetoxi-3,4-dihidro-2-naftamid*

A 8. referenciapélda szerinti vegyületből 0,75 g (0,26 mmól) 5 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 1 csepp dimetil-formamidot, majd az így kapott elegyet 0 °C-ra lehűtjük. 0,3 g oxalil-klorid adagolása után a reakcióelegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre emelkedni hagyjuk, majd 2 órán át keverést végzünk. Ezután a reakcióelegyet az oldószertől tökéletesen megszabadítjuk szárazra párlás útján. A maradékot feloldjuk 5 ml diklór-metánban, majd az így kapott oldathoz 0,050 g (0,31 mmól) 2,4-diklór-anilint és 0,039 g (0,39 mmól) trietil-amint adunk. 3 órán át tartó keverést követően a reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, majd egymás után vízzel, híg vizes nátrium-hidrogén-karbonátoldattal és végül telített vizes nátrium-kloridoldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert desztillálással eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, amikor 0,100 g (0,23 mmól, 89,4%) mennyiségben a 180–182 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

95. példa

*N-(3-Kinolil)-6,7-diacetoxi-3,4-dihidro-2-naftamid*

A 8. referenciapélda szerinti vegyületből 0,082 g (0,28 mmól) 5 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 1 csepp dimetil-formamidot, majd az így kapott elegyet 0 °C-ra lehűtjük. 0,3 g oxalil-klorid adagolása után a reakcióelegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre emelkedni hagyjuk, majd 2 órán át keverést végzünk. A reakcióelegyet ezután teljesen megszabadítjuk az oldószertől szárazra párlás útján. A maradékot feloldjuk 5 ml diklór-metánban, majd a kapott oldathoz 0,049 g (0,34 mmól) 3-amino-kinolint és 0,043 g (0,42 mmól) trietil-amint adunk. Miután a reakcióelegyet 3 órán át kevertük, etil-acetáttal hígítjuk, és ezután egymás után vízzel, híg vizes nátrium-hidrogén-karbonátoldattal és végül telített vizes nátrium-kloridoldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert desztillálással eltávolítjuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk, amikor 0,096 g (0,231 mmól, 81,6%) mennyiségben a 214–216 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

96. példa

*N-(1-Adamantil)-6,7-diacetoxi-3,4-dihidro-2-naftamid*

A 8. referenciapélda szerinti vegyületből 0,072 g (0,25 mmól) 5 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 1 csepp dimetil-formamidot, majd az így kapott elegyet 0 °C-ra lehűtjük. 0,3 g oxalil-klorid adagolása után a reakcióelegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre melegedni hagyjuk, majd 2 órán át keverést végzünk. Ezt követően a reakcióelegyet teljesen megszabadítjuk az oldószertől szárazra párlás útján. A maradékot feloldjuk 5 ml diklór-metánban, majd az így kapott oldathoz 0,045 g (0,30 mmól) 1-adamantil-amint és 0,038 g (0,37 mmól) trietil-amint adunk. 3 órán át tartó keverést követően a reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, majd egymás után vízzel, híg vizes nátrium-hidrogén-karbonátoldattal és végül telített vizes nátrium-kloridoldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, amikor 0,082 g (0,194 mmól, 78,4%) mennyiségben a 224–226 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

A következőkben az NGF promotor aktivitás igazolására szolgáló példákat ismertetjük.

Furukawa és munkatársai a J. Biol. Chem., 261, 6039–6047 (1986) szakirodalmi helyen ismertetik, hogy egér-kötőszövetből származó fibroblast-sejtvonal L-M sejtejei képesek szintetizálni, illetve kiválasztani viszonylag nagy mennyiségű NGF anyagot, és hogy a pirokatechin-amin-származékok serkentik az ilyen szintézist és kiválasztást. A Furukawa által ismertetett kísérleti módszert követve, de a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket, illetve a szakirodalomból jól ismert NGF promotereket, azaz az epinefrint, izoproterenolt, L-DOPA-t és a kaffeinsavat használva vizsgáljuk az NGF képződését és kiválasztá-

sát. A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületeket 10  $\tau$ /ml, míg az ismert vegyületeket 20  $\tau$ /ml koncentrációban használjuk.

Az L-M sejtek tenyésztéséhez 0,5% peptont tartalmazó 199. tenyészközeget [ami az utóbbit illeti, lásd a következő szakirodalmi publikációkat például: Morgan és munkatársai: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 73, 1 (1950) vagy Morgan és munkatársai: J. Natl. Cancer Inst., 16, 557 (1955)] használunk. 24 lyukú tenyészlemez mindegyik lyukába kb.  $5 \times 10^{-4}$  L-M sejtet helyezünk el, majd egybefolyásig 37 °C-on 5 térfogat% szén-dioxid tartalom mellett CO<sub>2</sub>-inkubátorban tenyésztést végzünk. Ezután a táptalajt eltávolítjuk, majd a tenyésztett sejteket ismét mossuk 0,5 tömeg%-ban borjúsérum-albumint (a Sigma cég által szállított V. frakció) tartalmazó 199. tenyészközeggel. A kísérleti vegyületeket meghatározott koncentrációban adjuk hozzá a 0,5 tömeg% borjúsérum-albumint tartalmazó 199. tenyészközегhez, majd 0,5 ml mennyiségben L-M sejteket adagolunk. Ezt követően a L-M sejteket CO<sub>2</sub>-inkubátorban 24 órán át tenyésztjük, majd a tenyészközeget eltávolítjuk és az NGF-szintet meghatározzuk.

Az NGF meghatározásához a Korshing és Thoenen által a Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 3513–3516, (1983) szakirodalmi helyen ismertetett enzim-immuno meghatározást használjuk. 96 lyukú polisztirol-lemez mindegyik lyukába 75–75  $\mu$ m mennyiségben pipettával olyan anti-egér  $\beta$ -NGF antitestoldatot (szállítja a Boehringer Mannheim NSZK-beli cég) adagolunk, amelyben az antitest koncentrációja 0,3  $\mu$ g/ml, illetve amelynek pH-értéke 9,6. Miután a lemezt szobahőmérsékleten 1 órán át állni hagyjuk, az antitestet eltávolítjuk detergentsoldattal 3-szor végzett mosás útján. Ezután mindegyik lyukba pipettával 50–50  $\mu$ l mennyiségben vagy standard  $\beta$ -NGF-et (szállítója a Wako Pure Chemical Industries Ltd. cég) vagy pedig mindegyik kísérleti vegyület alkalmazásakor nyert táptalajt adagolunk. Miután a lemezt szobahőmérsékleten 6–8 órán át állni hagyjuk, a standard  $\beta$ -NGF vagy a kísérleti oldatot eltávolítjuk és mindegyik lyukat háromszor mossuk. Ezt követően mindegyik lyukba pipettával  $\beta$ -galaktozidázal jelzett  $\beta$ -NGF monoklonális antitest (ugyancsak a Boehringer Mannheim cég szállítja) oldatot adagolunk 50–50  $\mu$ l mennyiségben. Az oldat koncentrációja 100 mU/ml, pH-értéke 7,0. Miután a lemezt 4 °C-on 15–18 órán át állni hagyjuk, az enzimmel jelzett antitestet eltávolítjuk és a lyukakat háromszor mossuk, majd pedig mindegyik lyukba 100–100  $\mu$ l mennyiségben pipettával a Boehringer Mannheim cég által szállított klór-fenolvörös- $\beta$ -D-galaktopiranozid oldatot adagolunk. Ennek az oldatnak a koncentrációja 1 mg/ml, pH-értéke 7,3. Ezután hagyjuk a színt kifejlődni (szobahőmérsékleten 2–3 órára van szükség), majd az abszorbanciát 570 nm-nél meghatározzuk. A standard görbéből az NGF mennyiségét kiszámítjuk. A kapott eredményeket %-os relatív értékeként adjuk meg, alapul a kísérleti vegyületekkel nem kezelt sejtek által szintetizált és kiválasztott NGF mennyiségét véve. A szám-szerű értékek (kontrollhoz viszonyított %) a kontrollként alkalmazott 3 lyuk átlagértékeire vannak vonatkoztatva.

<i>Ismert vegyület</i>	<i>% kontrollhoz képest</i>
epinefrin	140 $\pm$ 24
izoproterenol	168 $\pm$ 22
L-DOPA	117 $\pm$ 7
5 kaffeinsav	123 $\pm$ 14
<i>Előállítási példa száma</i>	<i>% kontrollhoz képest</i>
1.	201
11.	325
13.	511
10 14.	239
15.	326
16.	254
18.	508
23.	319
15 25.	427
30.	381
31.	292
33.	283
40.	279
20 45.	617
46.	939
47.	265
51.	251
52.	309
25 53.	201
55.	206
56.	216
58.	361
59.	671
30 64.	201
67.	201
76.	404
78.	488
79.	377
35 82.	571
84.	857
85.	471
86.	225
88.	300
40 89.	266
90.	467
91.	575
93.	941
94.	450
45 95.	341
96.	558

A fenti adatokból látható, hogy a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek kiváló hatást fejtenek ki az NGF szintetizálásának és kiválasztásának elősegítésében.

#### *1. formálási példa*

##### *Kapszula*

<i>Komponens</i>	<i>Mennyiség</i>
55 N-(1-adamantil)-3,4-diacetoxi-fenil-butiril-amid (46. példa szerinti vegyület)	25 mg
laktóz	153,6 mg
kukoricakeményítő	100 mg
magnézium-sztearát	1,4 mg
60 Összesen:	280 mg

A por alakú komponenseket összekeverjük, 60 mesh lyukméretű szitán átocsátjuk és a kapott porból 280 mg nagyságú adagokat 3. számú zselatinkapszulákba töltünk.

## 2. formálási példa

### Kapszula

Az 1. formálási példában ismertetett módszerhez hasonló módon állítjuk elő a következő kompozíciót.

Komponens	Mennyiség
N-(1-adamantil)-6,7-diacetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftamid (93. példa szerinti vegyület)	25 mg
laktóz	153,6 mg
kukoricakeményítő	100 mg
magnézium-sztearát	1,4 mg
Összesen :	280 mg

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű fenol-származékok, valamint gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására – a képletben

A jelentése hidrogénatom,

B jelentése  $-(CH_2)_m-C(O)-N(R^2)(R^3)$  általános képletű csoport, vagy

A és B együttes jelentése (IV) általános képletű csoport,

mindegyik  $R^1$  egymástól függetlenül hidrogénatomot, karboxil- vagy (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonilcsoporttal adott esetben helyettesített 1–8 szénatomos alkanoilcsoportot, amino-acetilcsoportot, benzoilcsoportot vagy a nitrogénatomon egy vagy két 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált karbamoilcsoportot jelent, és/vagy két  $R^1$  csoport 1–6 szénatomos alkilénhidat képezhet,

$R^2$  jelentése adott esetben fenil- vagy hidroxifenilcsoporttal helyettesített 1–18 szénatomos alkilcsoport; norbornilcsoport; adamantilcsoport; tiazolilcsoport; 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tiazolilcsoport; piridilcsoport; egy vagy kettő (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonil- és/vagy egy vagy kettő 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tienilcsoport; benzimidazolilcsoport; tiadiazolilcsoport; kinolilcsoport; (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonilcsoporttal szubsztituált tetrahidrobenzo[b]tienilcsoport; indanilcsoport; vagy halogénatomok, 1–7 szénatomos alkanoil-, (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonil-, 1–8 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, amino-, benzoil- vagy halogén-benzoilcsoportok mint helyettesítők közül legfeljebb négyvel adott esetben szubsztituált fenilcsoport,

$R^3$  jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport,

m értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,

n értéke 2 vagy 3,

p és q értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2, azzal a megkötéssel, hogy összértékük mindig 2, és a szaggatott vonallal jelzett kötés egyszeres vagy kettős kötés lehet, –

azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű savhalogenidet valamely (III) általános képletű aminnal – a képletekben mindegyik  $R^1$  jelentése azonos vagy eltérő és hidroxilvédőcsoportot jelent, továbbá  $R^2$ ,  $R^3$  és n jelentése a tárgyi körben megadott, míg A' és B' jelentése azonos A és B jelentésével, azzal a megkötéssel, hogy B' jelentésében az  $-N(R^2)(R^3)$  molekularész halogénatom helyettesíti – reagáltatunk, majd kívánt esetben a kapott termék-ből sóit képzünk és/vagy adott esetben az  $R^1$  hidroxilvédőcsoportot eltávolítjuk. (Elsőbbsége: 1990. 05. 23.)

2. Eljárás az (Ia) általános képletű fenol-származékok és gyógyászatilag elfogadható sóik – a képletben mindegyik  $R^2$  egymástól függetlenül hidrogénatomot, karboxil- vagy (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonilcsoporttal adott esetben helyettesített 1–8 szénatomos alkanoilcsoportot, amino-acetilcsoportot, benzoilcsoportot vagy a nitrogénatomon egy vagy két 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált karbamoilcsoportot jelent, és/vagy két  $R^1$  csoport 1–6 szénatomos alkilénhidat képezhet,

$R^2$  jelentése adott esetben fenil- vagy hidroxifenilcsoporttal helyettesített 1–18 szénatomos alkilcsoport; norbornilcsoport; adamantilcsoport; tiazolilcsoport; 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tiazolilcsoport; piridilcsoport; egy vagy kettő (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonil- és/vagy egy vagy kettő 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tienilcsoport; benzimidazolilcsoport; tiadiazolilcsoport; kinolilcsoport; (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonilcsoporttal szubsztituált tetrahidrobenzo[b]tienilcsoport; indanilcsoport; vagy halogénatomok, 1–7 szénatomos alkanoil-, (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonil-, 1–8 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, amino-, benzoil- vagy halogén-benzoilcsoportok mint helyettesítők közül legfeljebb négyvel adott esetben szubsztituált fenilcsoport,

$R^3$  jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport,

m értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6, és

n értéke 2 vagy 3 –

előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (IIa) általános képletű savhalogenidet valamely (III) általános képletű aminnal – a képletekben Y jelentése halogénatom, mindegyik  $R^1$  jelentése azonos vagy eltérő és hidroxilvédőcsoportot jelent, továbbá  $R^2$ ,  $R^3$ , m és n jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatunk, majd adott esetben a kapott termék-ből sóit képzünk és/vagy adott esetben az  $R^1$  hidroxilvédőcsoportot eltávolítjuk. (Elsőbbsége: 1989. 05. 23.)

3. Eljárás az (Ib) általános képletű fenol-származékok és gyógyászatilag elfogadható sóik – a képletben mindegyik  $R^1$  egymástól függetlenül hidrogénatomot, karboxil- vagy (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonilcsoporttal adott esetben helyettesített 1–8 szénatomos alkanoilcsoportot, amino-acetilcsoportot, benzoilcsoportot vagy a nitrogénatomon egy vagy két 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált karbamoilcsoportot jelent, és/vagy két  $R^1$  csoport 1–6 szénatomos alkilénhidat képezhet,

R<sup>2</sup> jelentése adott esetben fenil- vagy hidroxifenilcsoporttal helyettesített 1–18 szénatomos alkilcsoport; norbornilcsoport; adamantilcsoport; tiazolilcsoport; 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tiazolilcsoport; piridilcsoport; egy vagy kettő (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonil- és/vagy egy vagy kettő 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tienilcsoport; benzimidazolilcsoport; tiadiazolilcsoport; kinolilcsoport; (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonilcsoporttal szubsztituált tetrahidrobenzo[b]tienilcsoport; indanilcsoport; vagy halogénatomok, 2–7 szénatomos alkanol-, (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonil-, 1–8 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, amino-, benzoil- vagy halogén-benzoilcsoportok mint helyettesítők közül legfeljebb négyvel adott esetben szubsztituált fenilcsoport,

R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport,

n értéke 2 vagy 3,

p és q értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2, azzal a megkötéssel, hogy összértékük mindig 2, és a szaggatott vonallal jelzett kötés egyszeres vagy kettős kötés lehet –

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (IIb) általános képletű savhalogénidét valamely (III) általános képletű aminnal – a képletekben Y jelentése halogénatom, mindegyik R<sup>1'</sup> jelentése azonos vagy eltérő és hidroxil-védőcsoportot jelent, továbbá R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n, q, p és a szaggatott vonal jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatunk, majd adott esetben a kapott termékéből sőt képzünk és/vagy adott esetben az R<sup>1'</sup> hidroxil-védőcsoportot eltávolítjuk. (Elsőbbsége: 1989. 08. 07.)

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás R<sup>1</sup> helyén adott esetben karboxilcsoporttal szubsztituált 1–8 szénatomot tartalmazó alkanolcsoportot vagy benzoilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1990. 05. 23.)

5. Az 1. vagy 4. igénypont szerinti eljárás R<sup>2</sup> helyén norbornilcsoportot, adamantilcsoportot, 2 vagy 3 klór- vagy brómatommal szubsztituált fenilcsoportot vagy metoxi-karbonilcsoporttal szubsztituált heterociklusos csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1990. 05. 23.)

6. Az 1., 4. vagy 5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás R<sup>3</sup> helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1990. 05. 23.)

7. A 2. igénypont szerinti eljárás m = 2, 3 vagy 4 értékű (Ia) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1989. 05. 23.)

8. A 3. igénypont szerinti eljárás p = 0 vagy 1 értékű (Ib) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1989. 08. 07.)

9. A 3. vagy 8. igénypont szerinti eljárás q = 1 vagy 2 értékű (Ib) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1989. 08. 07.)

10. A 2. igénypont szerinti eljárás az (Ia) általános képlet alá eső következő vegyületek előállítására:

3-(3,4-diacetoxi-fenil)-N-(2,4,5-triklór-fenil)-propionamid,

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

3-(3,4-diacetoxi-fenil)-N-(2,4-diklór-fenil)-butiramid, N-(2,4-diklór-fenil)-3-(4-hidroxil-3-dimetil-karbamoil-oxi-fenil)-propionamid,

15 N-(2,4-diklór-fenil)-3-(3,4-di-[3-etoxi-karbonil]-propanoil-oxi-fenil)-propionamid,

N-(2,4-diklór-fenil)-3-(3-karboxi-propanoil-oxi-4-hidroxil-fenil)-propionamid,

20 N-(2,4-diklór-fenil)-3-(3,4-diglicil-oxi-fenil)-propionamid,

N-(1-adamantil)-3-(2,3-diacetoxi-fenil)-propionamid,

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

25 N-(1-adamantil)-3-(3,4-diglicil-oxi-fenil)-propionamid,

N-(1-adamantil)-4-(3,4-diglicil-oxi-fenil)-butiramid,

30 *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1989. 05. 23.)

11. A 3. igénypont szerinti eljárás az (Ib) általános képlet alá eső következő vegyületek előállítására:

N-(2,4-diklór-fenil)-6,7-diacetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftamid,

35 N-(3-kinolil)-6,7-diacetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftamid,

N-(1-adamantil)-6,7-diacetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftamid,

40 N-(2,4-diklór-fenil)-6,7-diacetoxi-3,4-dihidro-2-naftamid,

N-(3-kinolil)-6,7-diacetoxi-3,4-dihidro-2-naftamid,

N-(1-adamantil)-6,7-diacetoxi-3,4-dihidro-2-naftamid,

45 N-(1-adamantil)-6,7-diglicil-oxi-3,4-dihidro-2-naftamid,

N-(1-adamantil)-6,7-diglicil-oxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftamid,

50 N-(2,4-diklór-fenil)-6,7-diglicil-oxi-3,4-dihidro-2-naftamid,

N-(2,4-diklór-fenil)-6,7-diglicil-oxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftamid

55 *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1989. 08. 07.)

12. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben

60 A jelentése hidrogénatom,

- B jelentése  $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$  általános képletű csoport, vagy
- A és B együttes jelentése (IV) általános képletű csoport, mindegyik  $\text{R}^1$  egymástól függetlenül hidrogénatomot, karboxil- vagy (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonilcsoporttal adott esetben helyettesített 1–8 szénatomos alkanoilcsoportot, amino-acetilcsoportot, benzoilcsoportot vagy a nitrogénatomon egy vagy két 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált karbamoilcsoportot jelent, és/vagy két  $\text{R}^1$  csoport 1–6 szénatomos alkilénhidat képezhet,
- $\text{R}^2$  jelentése adott esetben fenil- vagy hidroxifenilcsoporttal helyettesített 1–18 szénatomos alkilcsoport; norbornilcsoport; adamantilcsoport; tiazolilcsoport; 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tiazolilcsoport; piridilcsoport; egy vagy kettő (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonil- és/vagy egy vagy kettő 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tienilcsoport; benzimidazolilcsoport; tiadiazolilcsoport; kinolilcsoport; (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonilcsoporttal szubsztituált tetrahydrobenzo[b]tienilcsoport; indanilcsoport; vagy halogénatomok, 1–7 szénatomos alkanoil-, (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonil-, 1–8 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, amino-, benzoil- vagy halogén-benzoilcsoportok mint helyettesítők közül legfeljebb négyfeladott esetben szubsztituált fenilcsoport,
- $\text{R}^3$  jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport, m értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6, és n értéke 2 vagy 3 – vagy gyógyszerilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük és ismert módon gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1989. 05. 23.)
13. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, a 2. igénypont szerinti eljárással előállított (Ia) általános képletű vegyület – a képletben mindegyik  $\text{R}^1$  egymástól függetlenül hidrogénatomot, karboxil- vagy (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonilcsoporttal adott esetben helyettesített 1–8 szénatomos alkanoilcsoportot, amino-acetilcsoportot, benzoilcsoportot vagy a nitrogénatomon egy vagy két 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált karbamoilcsoportot jelent, és/vagy két  $\text{R}^1$  csoport 1–6 szénatomos alkilénhidat képezhet,
- $\text{R}^2$  jelentése adott esetben fenil- vagy hidroxifenilcsoporttal helyettesített 1–18 szénatomos alkilcsoport; norbornilcsoport; adamantilcsoport; tiazolilcsoport; 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tiazolilcsoport; piridilcsoport; egy vagy kettő (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonil- és/vagy egy vagy kettő 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tienilcsoport; benzimidazolilcsoport; tiadiazolilcsoport; kinolilcsoport; (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonilcsoporttal szubsztituált tetrahydrobenzo[b]tienilcsoport; indanilcsoport; vagy halogénatomok, 1–7 szénatomos alkanoil-, (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonil-, 1–8 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, amino-, benzoil- vagy halogén-benzoilcsoportok mint helyettesítők közül legfeljebb négyfeladott esetben szubsztituált fenilcsoport,
- $\text{R}^3$  jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport, n értéke 2 vagy 3, p és q értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2, azzal a megkötéssel, hogy összértékük mindig 2, és a szaggatott vonallal jelzett kötés egyszeres vagy kettős kötés lehet – vagy gyógyszerilag elfogadható sójukat a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük és ismert módon gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1989. 08. 07.)
14. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, a 3. igénypont szerinti eljárással előállított (Ib) általános képletű vegyület – a képletben mindegyik  $\text{R}^1$  egymástól függetlenül hidrogénatomot, karboxil- vagy (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonilcsoporttal adott esetben helyettesített 1–8 szénatomos alkanoilcsoportot, amino-acetilcsoportot, benzoilcsoportot vagy a nitrogénatomon egy vagy két 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált karbamoilcsoportot jelent, és/vagy két  $\text{R}^1$  csoport 1–6 szénatomos alkilénhidat képezhet,
- $\text{R}^2$  jelentése adott esetben fenil- vagy hidroxifenilcsoporttal helyettesített 1–18 szénatomos alkilcsoport; norbornilcsoport; adamantilcsoport; tiazolilcsoport; 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tiazolilcsoport; piridilcsoport; egy vagy kettő (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonil- és/vagy egy vagy kettő 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tienilcsoport; benzimidazolilcsoport; tiadiazolilcsoport; kinolilcsoport; (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonilcsoporttal szubsztituált tetrahydrobenzo[b]tienilcsoport; indanilcsoport; vagy halogénatomok, 1–7 szénatomos alkanoil-, (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonil-, 1–8 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, amino-, benzoil- vagy halogén-benzoilcsoportok mint helyettesítők közül legfeljebb négyfeladott esetben szubsztituált fenilcsoport,
- $\text{R}^3$  jelentése hidrogénatom vagy fenilcsoport, n értéke 2 vagy 3, p és q értéke egymástól függetlenül 0, 1 vagy 2, azzal a megkötéssel, hogy összértékük mindig 2, és a szaggatott vonallal jelzett kötés egyszeres vagy kettős kötés lehet – vagy gyógyszerilag elfogadható sójukat a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük és ismert módon gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1989. 08. 07.)

