

2696/93

HÖRNYÖK
FELMÉRŐ

65302

AZAKINOXALIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS ELJÁRÁS ILYEN VEGYÜLETEK, VALAMINT AZOKAT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Ag,
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt am Main, Németország

A bejelentés napja: 1993. 09. 24.

Elsőbbsége: 1992. 09. 26. (P 42 32 392.4), Németország

Kivonat

A találmány az (I) és az (Ia) általános képletű azakinoxalin-származékokra és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint azok előállítására vonatkozik. Az (I) általános képletben a szubsztituensek példakénti jelentéseként az alábbiakat adjuk meg:

n jelentése 0, 1, 2 vagy 3,

az egyes R^1 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül

halogénatom, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, hidroxil-, alkil-, alkoxi-, cikloalkil- vagy alkil-tio-csoport;

R^2 és R^5 azonos vagy eltérő lehet, és jelentésük egymástól

függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport lehet;

R^3 és R^4 azonos vagy eltérő lehet, és jelentésük egymástól

függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált alkilcsoport;

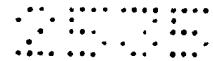
V, W, Y és Z jelentése CH, CR^1 vagy N csoport; és

X jelentése oxigén-, kén- vagy szelénatom.

Az (I) általános képletű vegyületek vírusellenes, többek között HIV-ellenes hatást mutatnak, és így eredményesen felhasználhatók vírusellenes gyógyászati készítmények előállítására.



269 6/93



A

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy

Iroda Kft. Budapest

65302

NSZT: 007D471/04

007D487/04

A 6116 31/495

HÖCHST
FRANKFURT

(Linosinonin-vegyület)

**AZAKINOXALIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS ELJÁRÁS ILYEN VEGYÜLETEK, VALAMINT
AZOKAT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt am Main, Németország

Feltalálók:

Dr. BILLHARDT-TROUGHTON Uta-Maria, Raleigh, N.C., USA

Dr. RÖSNER Manfred, Eppstein, Németország

Dr. BENDER Rudolf, Bad Soden, Németország

Dr. MEICHSNER Christoph, Liederbach, Németország

A bejelentés napja: 1993. 09. 24.

Elsőbbsége: 1992. 09. 26. (P 42 32 392.4) Németország

77883-1023-PT-tm

A találmány azakinoxalin-származékokra és előállítási eljárásukra, valamint alkalmazásukra vonatkozik.

A pteridinek és a piridopirazinok alapváza régóta ismert (Brown D. J.: *Fused Pyrimidines*, II. kötet: *Pteridines in The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, kiadó: Taylor E. és Weissberger A., John Wiley and Sons, Inc., 1988; Cheesemann G. W. H. és Cookson R. F.: *Condensed Pyrazines in The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, kiadó: Taylor E. C. és Weissberger A., John Wiley and Sons, Inc., 1979). A pirazino-piridazinokról csak keveset írnak az irodalomban (Castle R. N.: *Condensed Pyridazines Including Chinolines and Phthalazines in The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, kiadó: Taylor E. C. és Weissberger A., John Wiley and Sons, 1973).

A telítetlen xantopterin- és izoxantopterin-származékok a természetben előforduló legfontosabb pteridinekhez tartoznak. Tumorelles hatékonyáguk számos szintetikus munkára ösztönözte a kutatókat [pl. Taylor B. E. C., Abdulla R. F., Tanaka K. és Jacobi P. A., *J. Org. Chem.* **40**, 2341 (1975); Pfleiderer W., *Chem. Ber.* **107**, 785 (1974).]

A tetrahydro-2-oxo-8-amino-pirido[2,3-b]pirazin-7-karbonsavakat a Squibb & Inc. egy szabadalmi bejelentésében (US 4 077 955, 1977. 02. 17.) gyulladásgátló és nyugtató hatású vegyületekként írják le. A Ferrosan A/S egy szabadalmi bejelentésében (EP 320 136 A, 1987. 12. 08.) a 3-szubsztituált 4,5-dihidro-5-izopropil-4-oxo-imidazo[1,5-a]-kinoxalinokat és -6-azakinoxalinokat olyan vegyületekként írják le, amelyek erős affinitást mutatnak a benzodiazepin-receptorokhoz. A

Carbipem SA egy szabadalmi bejelentésében (EP 162 776 A, 1984. 05. 18.) az N-karboxi-metil-pirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-onokat mint aldóz-reduktáz-inhibitorokat ismertetik.

Most meglepő módon azt találtuk, hogy bizonyos azakinoxalinok vírusellenes hatékonyságot mutatnak. Ennek megfelelően a találmány (I) általános képletű vegyületekre és azok (Ia) általános képletű tautomer alakjára vonatkozik. A képletekben

1) n jelentése 0, 1, 2 vagy 3,

az egyes R¹ szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom; trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, hidroxil-, merkapto-, alkil-, cikloalkil-, alkoxi-, alkoxi-alkoxi-, alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil- vagy alkil-amino-csoport, ahol az alkilcsoportok fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, amino-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, acil-oxi-, acil-amino-, karboxi-, amino-karbonil- vagy alkil-oxi-karbonil-csoporttal szubsztituálva lehetnek;

nitro-, amino-, azido-, dialkil-amino-, piperidino-, piperazino-, n-metil-piperazino-, morfolino-, 1-pirrolidinil-, acil-, acil-oxi-, acil-amino-, ciano-, karbamoil-, karboxi-, alkil-oxi-karbonil-, hidroxil-szulfinil- vagy szulfamoil-csoport,

vagy

szubsztituálatlan vagy legfeljebb öt egymástól független R⁶ csoporttal szubsztituált fenil-, fenoxi-, fenoxi-karbonil-, fenil-tio-, fenil-szulfinil-, fenil-szulfonil-, fenoxi-szulfonil-, fenil-szulfonil-oxi-, anilino-szulfonil-, fenil-szul-

fonil-amino-, benzoil-, heteroaroil- vagy heteroaril-csoport, ahol R^6 fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom vagy ciano-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, nitro-, amino-, azido-, alkil-, cikloalkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-oxi-karbo-nil-, fenil-, fenoxi- vagy heteroaril csoport lehet, V, W, Y és Z jelentése CH, CR^1 vagy N lehet, ahol a gyűrű legalább egy és legfeljebb két nitrogénatomot tartalmaz, X oxigén-, kén- vagy szelénatomot vagy $N-R^2$ képletű szubsztituált nitrogénatomot jelent, ahol R^2 az alább meghatározott jelentésű, R^2 és R^5 azonos vagy eltérő lehet, és jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-csoport vagy alkilcsoport lehet, amely utóbbi adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, ciano-, amino-, merkapto-, hidroxil-, aciloxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi-, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal; alkenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, ciano-, amino-, merkapto-, hidroxil-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi-, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-karboxi- vagy karbamoilcsoporttal; alkinilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet flu-or-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, ciano-, ami-

no-, merkapto-, hidroxil-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi-, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

cikloalkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, ciano-, amino-, merkapto-, hidroxil-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

cikloalkenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, ciano-, amino-, merkapto-, hidroxil-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

(cikloalkil)-(alkil)-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, ciano-, amino-, merkapto-, hidroxil-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

(cikloalkenil)-(alkil)-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, ciano-, amino-, merkapto-, hidroxil-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-, karboxi- vagy karbamoil-csoporttal;

alkil-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, ciano-, amino-, merkapto-, hidroxil-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

alkenil-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

(cikloalkil)-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

(cikloalkenil)-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

(cikloalkil)-(alkil)-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

(cikloalkenil)-(alkil)-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkil-oxi-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór- vagy brómatommal vagy hidroxil-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino- vagy alkil-tio-csoporttal;

alkenil-oxi-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkinil-oxi-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkil-tio-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkenil-tio-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkil-amino- és dialkil-amino-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkenil-amino- és dialkenil-amino-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkil-szulfonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, alkil-tio-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkenil-szulfonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

vagy legfeljebb öt egymástól független R^6 csoporttal szubsztituált aril-, aril-karbonil-, aril-(tio-karbonil)-, (aril-tio)-karbonil-, (aril-tio)-tio-karbonil-, aril-oxi-karbonil-, (aril-amino)-tio-karbonil-, aril-szulfonil-, aril-alkil-, aril-alkenil-, aril-alkinil-, aril-alkil-karbonil-, aril-alkenil-karbonil- vagy aril-alkoxi-karbonil-csoport, ahol R^6 jelentése a fenti,

vagy legfeljebb három egymástól független R^6 csoporttal szubsztituált heteroaril, heteroaril-alkil-, heteroaril-alkenil-, heteroaril-alkil-karbonil- vagy heteroaril-alkenil-karbonil-csoport,

R^3 és R^4 azonos vagy eltérő lehet és jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, amino-, merkaptó-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, acil-amino-, benzil-oxi-, fenoxi-, alkoxi-, alkilamino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkil-szulfinil-, karboxi-, alkil-oxi-karbonil-, amino-karbonil- vagy karbamoilcsoporttal;

alkenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, amino-, merkaptó-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi-, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkil-szulfinil-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

cikloalkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, amino-, merkaptó-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi-, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkil-szulfinil-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

cikloalkenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, amino-, merkaptó-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi-, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkil-szulfinil-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

vagy

legfeljebb 5 egymástól független R^6 csoporttal szubsztituált aril-, aril-alkil-, heteroaril- vagy heteroaril-alkil-csoport, ahol R^6 jelentése a fenti, azoknak a vegyületeknek a kivételével, amelyekben R^2 és R^5 és/vagy R^3 és R^4 egyidejűleg hidrogénatomot jelent.

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

2) n jelentése 0, 1 vagy 2,

az egyes R^1 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül fluor-, klór- vagy brómatom vagy trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, hidroxil-, merkaptó-, C_{1-6} -alkil-, C_{5-6} -cikloalkil-, C_{1-4} -alkoxi-, (C_{1-4} -alkoxi)-(C_{1-2} -alkoxi)-, C_{1-4} -alkil-tio-, C_{1-4} -alkil-szulfonil-, C_{1-4} -alkil-szulfonil- vagy C_{1-4} -alkil-amino-csoport, ahol az alkilcsoportok fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, amino-, karboxi-, amino-karbonil- vagy C_{1-4} -alkil-oxi-karbonil-csoporttal szubsztituálva lehetnek;

amino-, di(C_{1-4} -alkil)-amino-, C_{1-4} -acil, C_{1-4} -acil-oxi-, C_{1-4} -acil-amino-, ciano-, karbamoil-, karboxi- vagy (C_{1-4} -alkil)-oxi-karbonil-csoport

vagy

egy R^6 szubsztituenssel helyettesített fenil-, fenoxi-, benzoil-, heteroaroil- vagy heteroarilcsoport,

ahol R^6 jelentése

fluor- vagy klóratom vagy trifluor-metil-, C_{1-4} -alkil-, C_{3-6} -cikloalkil-, vagy C_{1-4} -alkoxicssoport lehet,

V, W, Y és Z jelentése CH, CR^1 vagy N ahol a gyűrű legalább egy és legfeljebb két nitrogénatomot tartalmaz,

X jelentése oxigén vagy kénatom vagy N-R² általános képletű csoport, ahol R² az alább megadott jelentésű

R² és R⁵ azonos és eltérő lehet, és jelentésük egymástól függetlenül

hidrogénatom vagy hidroxil-, C₁₋₆-alkil-, C₂₋₆-alkenil-, C₃₋₆-alkinil-, C₃₋₆-cikloalkil-, C₅₋₆-cikloalkenil-, (C₃₋₆-cikloalkil)-(C₁₋₂-alkil)-, (C₅₋₆-cikloalkenil)-(C₁₋₂-alkil)-, C₁₋₆-alkil-karbonil-, C₂₋₆-alkenil-karbonil-, (C₃₋₆-cikloalkil)-karbonil-, (C₅₋₆-cikloalkenil)-karbonil-, (C₃₋₆-cikloalkil)-(C₁₋₂-alkil)-karbonil-, (C₅₋₆-cikloalkenil)-(C₁₋₂-alkil)-karbonil-, (C₁₋₆-alkil-oxi-karbonil-, C₂₋₆-alkenil-oxi-karbonil-csoport, adott esetben fluor- vagy klóratommal vagy fenil- vagy hidroxilcsoporttal szubsztituálva; C₂₋₆-alkinil-oxi-karbonil-csoport, adott esetben fluor- vagy klóratommal vagy fenilcsoporttal szubsztituálva;

C₁₋₆-alkil-tio-karbonil-, C₂₋₆-alkenil-tio-karbonil-, C₁₋₆-alkil-amino- és di(C₁₋₆)-alkil-amino-karbonil-, C₂₋₆-alkenil-amino-karbonil-, di(C₁₋₆-alkenil)-amino-karbonil-, C₁₋₆-alkil-szulfonil- vagy C₂₋₆-alkenil-szulfonil-csoport;

vagy egy R⁶ csoporttal helyettesített aril-, aril-alkil-, aril-alkenil-, aril-alkinil-, aril-alkil-karbonil-, aril-alkenil-karbonil- vagy aril-alkoxi-karbonil-csoport, ahol az alkil-, alkenil-, ill. alkinilcsoport bármelyike 1-3 szénatomot tartalmazhat, és R⁶ jelentése a fenti,

vagy legfeljebb két egymástól független R⁶ csoporttal szubsztituált heteroaril-, heteroaril-alkil-, heteroaril-alkenil-, heteroaril-alkil-karbonil- vagy heteroaril-alkenil-karbonil-csoport, ahol az alkil-, ill. alkenilcsoport bár-

melyike 1-3 szénatomot tartalmazhat,
 R^3 és R^4 azonos vagy eltérő lehet, és jelentésük egymástól függetlenül

hidrogénatom vagy C_{1-6} -alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet hidroxil-, amino-, merkapto-, C_{1-4} -alkoxi-, C_{1-4} -alkil-amino-, di(C_{1-4} -alkil)-amino-, C_{1-4} -alkil-tio-, C_{1-4} -alkil-szulfonil-, C_{1-4} -alkil-szulfinil-, karboxi-, C_{1-4} -alkil-oxi-karbonil- vagy amino-karbonil-csoporttal;

C_{2-6} -alkenil-, C_{3-6} -cikloalkil- vagy C_{3-6} -cikloalkenilcsoport,

legfeljebb két egymástól független R^6 csoporttal szubsztituált aril-, aril-alkil-, heteroaril- vagy heteroaril-alkilcsoport, ahol az alkilcsoportok bármelyike 1-3 szénatomot tartalmazhat, és R^6 jelentése a fenti,

kivéve azokat a vegyületeket, amelyekben R^2 és R^5 és/vagy R^3 és R^4 egyidejűleg hidrogénatomot jelent.

A (I), ill. (Ia) általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyekben

3) n jelentése 0, 1 vagy 2,

az egyes R^1 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül fluor-, klór- vagy brómatom vagy trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, hidroxil-, merkapto-, C_{1-6} -alkil-, C_{1-4} -alkoxi-, C_{1-4} -alkil-tio-, amino-, C_{1-4} -alkil-amino-, di(C_{1-4} -alkil)-amino-, (C_{1-2} -alkil)-oxi-karbonil-(C_{1-4} -alkil)-amino-, C_{1-8} -acil- vagy C_{1-4} -acil-amino-csoport,

vagy

egy R^6 csoporttal szubsztituált fenilcsoport,

ahol R^6 jelentése fluor- vagy klóratom vagy trifluor-metil-,
 C_{1-4} -alkil- vagy C_{1-4} -alkoxicsoport lehet,

V, W, Y és Z jelentése CH, CR^1 vagy N, ahol a gyűrű legalább
egy és legfeljebb két nitrogénatomot tartalmaz,

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

R^2 és R^5 azonos vagy eltérő lehet, és jelentésük egymástól
függetlenül

hidrogénatom vagy hidroxil-, C_{1-6} -alkil-, C_{2-6} -alkenil-,
 C_{3-6} -alkinil-, C_{1-6} -alkil-oxi-karbonil-, C_{2-6} -alkenil-oxi-
-karbonil-, C_{1-6} -alkil-tio-karbonil-, C_{2-6} -alkenil-tio-karbo-
nil-, C_{1-6} -alkil-szulfonil- vagy C_{2-6} -alkenil-szulfonil-
csoport;

vagy egy R^6 csoporttal szubsztituált aril-alkil- vagy aril-
-alkenil-csoport, ahol az alkil-, ill. alkenilcsoport bár-
melyike 1-3 szénatomot tartalmazhat, és R^6 jelentése a fenti,
vagy legfeljebb két egymástól független R^6 csoporttal
szubsztituált heteroaril-alkil-csoport, ahol az alkilcsoport
1-3 szénatomot tartalmazhat,

R^3 és R^4 azonos vagy eltérő lehet, és jelentésük egymástól
függetlenül

hidrogénatom vagy C_{1-6} -alkilcsoport, amely adott esetben
szubsztituálva lehet hidroxil-, amino-, merkapto-, C_{1-4} -
-alkoxi-, C_{1-4} -alkil-tio-, C_{1-4} -alkil-szulfonil-, C_{1-4} -alkil-
-szulfonil- vagy karboxicsoporttal;

C_{2-6} -alkenilcsoport,

legfeljebb két egymástól független R^6 csoporttal szubszti-
tuált fenil- vagy benzilcsoport, ahol R^6 jelentése a fenti,
kivéve azokat a vegyületeket, amelyekben R^2 és R^5 és/vagy R^3

és R^4 egyidejűleg hidrogénatomot jelent.

A (I), ill. (Ia) általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyekben

Különösen előnyösek azok az (I), ill. (Ia) általános képletű vegyületek, amelyekben:

4) n jelentése 0 vagy 1,

az egyes R^1 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül fluor- vagy klóratom vagy trifluor-metil-, hidroxil-, merkaptó-, C_{1-3} -alkil-, C_{1-3} -alkoxi-, C_{1-3} -alkil-tio-, amino-, C_{1-3} -alkil-amino-, di(C_{1-3} -alkil)-amino-, (C_{1-2} -alkil)-oxi-karbonil-(C_{1-4} -alkil)-amino vagy C_{1-3} -acil-amino-csoport, V , W , Y és Z jelentése CH , CR^1 vagy N , ahol a gyűrű legalább egy és legfeljebb két nitrogénatomot tartalmaz,

X oxigén- vagy kénatomot jelent,

R^2 és R^5 azonos vagy eltérő lehet, és jelentésük egymástól függetlenül

hidrogénatom vagy hidroxil-, C_{1-3} -alkil-, C_{2-6} -alkenil-, C_{1-4} -alkil-oxi-karbonil- vagy C_{2-4} -alkenil-oxi-karbonil-csoport,

vagy 2-, 3- vagy 4-pikolincsoport,

R^3 és R^4 azonos vagy eltérő lehet, és jelentésük egymástól függetlenül

hidrogénatom vagy C_{1-4} -alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet C_{1-2} -alkil-tio-, C_{1-2} -alkil-szulfonil- vagy C_{1-2} -alkil-szulfonil-csoporttal,

kivéve azokat a vegyületeket, amelyekben R^2 és R^5 és/vagy R^3 és R^4 egyidejűleg hidrogénatomot jelent.

Különösen előnyös alapmolekulák a fentebb megnevezett

(I), ill. (Ia) általános képletű vegyületek közül a következők:

3,4-dihidro-1,4,5-triazanaftalin-2(1H)-on, ill. -tion,
 3,4-dihidro-1,4,6-triazanaftalin-2(1H)-on, ill. -tion,
 1,2-dihidro-1,4,6-triazanaftalin-3(4H)-on, ill. -tion,
 3,4-dihidro-1,4,5,7-tetrazanaftalin-2(1H)-on, ill. -tion,
 1,2-dihidro-1,4,5,7-tetrazanaftalin-3(4H)-on, ill. -tion.

A korábbi meghatározásokban megnevezett alkilcsoportok egyenes vagy elágazó szénláncúak lehetnek. Ha nem adunk más meghatározást, az alkilcsoportok előnyösen 1-8, még előnyösebben 1-6, különösen előnyösen 1-4 szénatomot tartalmaznak. Példaként említjük a metil-, etil-, propil-, 1-metil-etil-, butil-, 1-metil-propil-, 2-metil-propil- és 1-dimetil-etilcsoportot, valamint a hasonló csoportokat.

A korábbi meghatározásokban megnevezett alkenilcsoportok egyenes vagy elágazó szénláncúak lehetnek, és 1-3 kettős kötést tartalmaznak. Ha nem adunk más meghatározást, ezek a csoportok előnyösen 2-8, különösen előnyösen 2-6 szénatomot tartalmaznak. Példaként említjük a 2-propenil-, 1-metil-etenil-, 2-butenil-, 3-butenil-, 2-metil-2-propenil-, 3-metil-2-butenil-, 2,3-dimetil-2-butenil-, 3,3-diklór-2-propenil- és pentadienilcsoportot, valamint a hasonló csoportokat.

A korábbi meghatározásokban megnevezett alkinilcsoportok egyenes vagy elágazó szénláncúak lehetnek és 1-3 hármas kötést tartalmaznak. Ha nem adunk más meghatározást, ezek a csoportok előnyösen 2-8, különösen előnyösen 3-6 szénatomot tartalmaznak. Példaként megemlítjük a 2-propinil-és a 3-buti-

nilcsoportot, valamint a hasonló csoportokat.

A korábbi meghatározásokban megnevezett cikloalkil- és cikloalkenilcsoportok, ha nem adunk más meghatározást, előnyösen 3-8, különösen előnyösen 4-6 szénatomot tartalmaznak. Példaként megemlítjük a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklopentenil-, ciklohexil- és ciklohexenilcsoportot.

A korábbi meghatározásokban megnevezett acilcsoportok alifásak, cikloalifásak vagy aromásak lehetnek. Ha nem adunk más meghatározást, előnyösen 1-8, különösen előnyösen 2-7 szénatomot tartalmaznak. Példaként megemlítjük a formil-, acetil-, klór-acetil-, trifluor-acetil-, hidroxil-acetil-, glicil-, propionil-, butiril-, izobutiril-, pivaloil-, ciklohexanoil- vagy benzoilcsoportot.

A korábbi meghatározásokban megnevezett arilcsoportok előnyösen 6-14 szénatomos, előnyösen 6-10 szénatomos aromás csoportok, mint például a fenil- és a naftilcsoport.

A fentebb megnevezett heterociklusos gyűrűkben, ill. heteroarilcsoportokban különösen például az oxigén-, kén- és nitrogénatomok jönnek számításba, ahol ha egy ezen a helyen telített, nitrogén-tartalmú gyűrűben N-Z csoport fordul elő, abban Z hidrogénatomot vagy R² szubsztituenst jelent, amelynek jelentése a fenti.

Ha nem adunk más meghatározást, a heterociklusos gyűrűk előnyösen 1-15 szénatomot és 1-6 heteroatomot, különösen előnyösen 3-11 szénatomot és 1-4 heteroatomot tartalmaznak.

Az előző meghatározásokban megnevezett heterociklusos gyűrűkként, ill. heteroarilcsoportokként például a tiofén, furán, piridin, pirimidin, indol, kinolin, izokinolin, oxa-

zol, izoxazol, tiazol vagy izotiazol jön számításba.

Az előző meghatározásokban említett aralkilcsoportok például benzil-, fenil-etil-, naftil-metil- vagy stirilcsoportok.

A fentebb megnevezett R^1 - R^6 szubsztituensek a mindenkor megadott szubsztituensekkel előnyösen háromszorosan, különösen előnyösen kétszeresen, még előnyösebben egyszeresen lehetnek szubsztituálva.

Az összetett szubsztituens-definíciókra (mint pl. "aril-alkoxi-karbonil-csoport) az egyes szubsztituensekkel kapcsolatban fentebb előnyösként megadott tartományok szintén előnyösnek tekinthetők.

A különböző szubsztituensek függvényében az (I) és az (Ia) általános képletű vegyületek több aszimmetrikus szén-atommal rendelkezhetnek. Ennek megfelelően a találmány oltalmi körébe tartoznak mind a tiszta sztereoizomerek, mind azok elegyei, mint pl. a megfelelő racemát. A tiszta sztereoizomerek ismert módszerekkel vagy ismert módszerek analógiájára közvetlenül előállíthatók vagy utólag szétválaszthatók.

A találmány tárgya továbbá eljárás a fentebb 1)-4) pontokban ismertetett (I) és (Ia) általános képletű vegyületek előállítására. A találmány értelmében úgy járunk el, hogy

A) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása céljából, amelyekben X oxigénatomot jelent, míg R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , valamint V, W, Y, Z és n jelentése megegyezik az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerintivel, egy (II) általános képletű vegyületet - ahol R^1 , R^3 , R^4 , V, W, Y, Z és n jelentése megegyezik az 1)-4) pontokban adott meghatározás

szerintivel - egy (III) általános képletű vegyülettel - ahol R jelentése megegyezik az 1)-4) pontokban R² és R⁵ vonatkozásában adott meghatározás szerintivel, kivéve a hidrogénatom, hidroxil-, alkoxi-, aril-oxi-, acil-oxi-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, aril-amino- és acil--amino- jelentéseket, és L¹ egy lehasadó csoportot jelent - reagáltatunk, vagy

B) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása céljából, amelyekben X oxigénatomot jelent, míg R¹, R², R³, R⁴ és R⁵, valamint V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerinti, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben X oxigénatomot jelent, míg R¹-R⁵, V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerinti, kénezőszerrel reagáltatunk, vagy

C) olyan (Ia) általános képletű vegyületek előállítása céljából, amelyekben X, R¹-R⁵, valamint V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerinti, egy (IV), ill. (IVa) általános képletű vegyületet - ahol X, R¹, R³, R⁴, R⁵, V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározások szerinti - egy (III) általános képletű vegyülettel - ahol R jelentése megegyezik az 1)-4) pontokban az R² szubsztituensre adott meghatározások szerintivel, kivéve R² hidrogénatom, hidroxil-, alkoxi-, aril-oxi-, acil-oxi-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, aril-amino- vagy acil--amino-csoport jelentéseit, míg L¹ kilépő csoportot jelent - reagáltatunk, vagy

D) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása céljából, amelyekben X oxigénatomot jelent és R¹-R⁵, valamint V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatá-

rozás szerinti, egy (V) általános képletű vegyületet - ahol R^1-R^5 , V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerinti, és L^2 jelentése hidroxil-, alkoxi-, adott esetben halogénezett acil-oxi-csoport vagy klór-, bróm- vagy jódatom - ciklizálunk, vagy

E) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására céljából, amelyekben X oxigénatomot jelent, R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom, míg R^1-R^3 , valamint V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerinti, egy (XI) általános képletű azakinoxalinon - ahol R^1-R^3 , V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerinti - C=N kötésére hidrogénatomot kapcsolunk, vagy

F) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására céljából, amelyekben X oxigénatomot jelent, míg R^1-R^5 , V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerinti, egy (VI) általános képletű vegyületet - ahol R^1 , R^2 , R^5 , V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerinti - kloroformmal vagy bromoformmal és egy (XIII) általános képletű vegyülettel - ahol R^3 és R^4 jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerinti - vagy egy (XIV) általános képletű α -(trihalogén-metil)-alkanollal - ahol Hal jelentése klór-, bróm- vagy jódatom, míg R^3 és R^4 jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerinti - reagáltatunk, vagy

G) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására céljából, amelyekben X oxigénatomot jelent, míg R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározások szerinti, és

R⁵ jelentése

C₁₋₈-alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, merkapto-, hidroxil-, C₁₋₆-acil-oxi-, benzoil-oxi-, fenoxi-, C₁₋₆-alkoxi-, C₁₋₆-alkil-amino-, di(C₁₋₆-alkil)-amino-, C₁₋₆-alkil-tio-, ciano-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

C₃₋₈-alkenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, merkapto-, hidroxil-, C₁₋₆-acil-oxi-, benzoil-oxi-, fenoxi-, C₁₋₆-alkoxi-, C₁₋₆-alkil-amino-, di(C₁₋₆-alkil)-amino-, C₁₋₆-alkil-tio-, ciano-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

C₃₋₈-alkinilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, merkapto-, hidroxil-, C₁₋₆-acil-oxi-, benzoil-oxi-, fenoxi-, C₁₋₆-alkoxi-, C₁₋₆-alkil-amino-, di(C₁₋₆-alkil)-amino-, C₁₋₆-alkil-tio-, ciano-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

C₄₋₈-cikloalkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, merkapto-, hidroxil-, C₁₋₆-acil-oxi-, benzoil-oxi-, fenoxi-, C₁₋₆-alkoxi-, C₁₋₆-alkil-amino-, di(C₁₋₆-alkil)-amino-, C₁₋₆-alkil-tio-, ciano-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

C₅₋₈-cikloalkenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, merkapto-, hidroxil-, C₁₋₆-acil-oxi-, benzoil-oxi-, fenoxi-, C₁₋₆-alkoxi-, C₁₋₆-alkil-amino-, di(C₁₋₆-alkil)-amino-, C₁₋₆-alkil-tio-, ciano-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

(C₁₋₆-alkoxi)-(C₁₋₆-alkil), di(C₁₋₆-alkil-amino)-(C₁₋₆-alkil)-, (C₃₋₆-cikloalkil)-alkil-, (C₆₋₈-cikloalkenil)-alkil-,

legfeljebb öt egymástól független R^6 csoporttal szubsztituált aril-alkil-, naftil-alkil- vagy heteroaril-alkil-csoport, ahol bármelyik alkilcsoport 1-3 szénatomot tartalmazhat, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R^5 hidrogénatomot és X oxigénatomot jelent, míg $R^1, R^2, R^3, R^4, V, W, Y, Z$ és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározások szerinti, redukcióval alkilezünk egy (XV) általános képletű karbonilvegyülettel, amelynek képletében R'' és R''' azonos vagy eltérő lehet, és jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom vagy C_{1-7} -alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jód-atommal vagy merkaptó-, hidroxil-, C_{1-6} -acil-oxi-, benzoil-oxi-, fenoxi-, C_{1-6} -alkoxi-, C_{1-6} -alkil-amino-, di(C_{1-6} -alkil)-amino-, C_{1-6} -alkil-tio-, ciano-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

C_{3-7} -alkenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jód-atommal vagy fenil-, merkaptó-, hidroxil-, C_{1-6} -acil-oxi-, benzoil-oxi-, fenoxi-, C_{1-6} -alkoxi-, C_{1-6} -alkil-amino-, di(C_{1-6} -alkil)-amino-, C_{1-6} -alkil-tio-, ciano-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

C_{3-7} -alkinilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jód-atommal vagy fenil-, merkaptó-, hidroxil-, C_{1-6} -acil-oxi-, benzoil-oxi-, fenoxi-, C_{1-6} -alkoxi-, C_{1-6} -alkil-amino-, di(C_{1-6} -alkil)-amino-, C_{1-6} -alkil-tio-, ciano-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

C_{4-8} -cikloalkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jód-atommal vagy fenil-, merkaptó-, hidroxil-, C_{1-6} -acil-oxi-, benzoil-oxi-, fenoxi-,

C₁₋₆-alkoxi-, C₁₋₆-alkil-amino-, di(C₁₋₆-alkil)-amino-, C₁₋₆-alkil-tio-, ciano-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;
 C₅₋₈-cikloalkenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, merkaptó-, hidroxil-, C₁₋₆-acil-oxi-, benzoil-oxi-, fenoxi-, C₁₋₆-alkoxi-, C₁₋₆-alkil-amino-, di(C₁₋₆-alkil)-amino-, C₁₋₆-alkil-tio-, ciano-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;
 (C₁₋₆-alkoxi)-(C₁₋₅-alkil)-, di(C₁₋₆-alkil-amino)-(C₁₋₅-alkil)-, (C₃₋₆-cikloalkil)-alkil-, (C₆₋₈-cikloalkenil)-alkil-, legfeljebb öt egymástól független R⁶ csoporttal szubsztituált aril-alkil-, naftil-alkil- vagy heteroaril-alkilcsoport, ahol bármelyik alkilcsoport 0-2 szénatomot tartalmazhat, és ahol R'' és R''' 4-8-tagú gyűrű képzése mellett egymással össze lehet kapcsolva.

A fenti (A) módszer előnyösen az alábbi feltételek mellett valósítható meg:

Az L' szubsztituens a (III) általános képletben megfelelő kilépőcsoport, így például klór-, bróm- vagy jódatom, a kén-sav megfelelő csoportja, egy alifás vagy aromás szulfonsavészter vagy adott esetben halogénezett acil-oxi-csoport lehet.

A reakciót előnyösen inert oldószerben folytatjuk le. Előnyös oldószerek például az aromás szénhidrogének, mint a toluol vagy a xilol, a rövidszénláncú alkoholok, mint a metanol, az etanol vagy az 1-butanol, az éterek, mint a tetrahidrofurán vagy a glikol-dimetil-éter, a dipoláris aprotikus oldószerek, mint az N,N-dimetil-formamid, az N-metil-2-pirrolidon, az acetonitril, a nitro-benzol, a dimetil-

szulfoxid vagy ezeknek az oldószereknek az elegyei.

Bázisok vizes oldataival kialakított kétfázisú rendszerek is lehetségesek fázisátvivő katalizátorok, így például benzil-trietil-ammónium-klorid jelenlétében.

Hasznos lehet egy megfelelő bázis a reakcióban felszabaduló sav megkötésére. Ilyen bázisként felhasználhatók például alkáli- vagy földalkálifém-karbonátok vagy -hidrogén-karbonátok, így a nátrium-karbonát, a kalcium-karbonát vagy a nátrium-hidrogén-karbonát, az alkáli- vagy földalkálifém-hidroxiidok, így a kálium-hidroxiid- vagy a bárium-hidroxiid, az alkoholátok, így a nátrium-metanolát vagy a kálium-terc-butilát, a lítiumorganikus vegyületek, így a butil-lítium vagy a lítium-diizopropil-amid, az alkáli- vagy földalkálifém-hidridek, így a nátrium-hidrid vagy a kalcium-hidrid, az alkáli-fluoridok, így a kálium-fluorid, továbbá a szerves bázisok, így a trietil-amin vagy a piridin. Egyes esetekben célszerű lehet jódsó, például kálium-jodid hozzáadása. A reakciót általában $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékletre folytatjuk le.

Megfelelő vegyületek formájában bizonyos nukleofil szubsztituenseket, így például hidroxil-, merkapto- vagy aminocsoportokat célszerű a reakció lefolytatása előtt hozzáadni a reakcióelegyhez, de ezek a szubsztituensek nem lehetnek jelen a (II) vagy (III) általános képletű vegyületek 1-es és/vagy 4-es helyzetében. Egyes esetekben szükség lehet újra lehasítható szokásos védőcsoportok, így például acetil- vagy benzilcsoportok bevitelére.

A fentebb B) pontban leírt reakcióhoz előnyösen felhasz-

nálhatunk kénbevivő reagensként 2,4-bis(4-metoxi-fenil)-1,3-ditia-2,4-difoszfetán-2,4-diszulfidot (Lawesson-reagens), bisz(triciklohexil-ón)-szulfidot, bisz(tri-n-butyl-ón)-szulfidot, bisz(trifenil-ón)-szulfidot, bisz(trimetil-szilil)-szulfidot vagy foszfor-pentaszulfidot.

A reakciót célszerűen inert szerves oldószerben, így például szén-diszulfidban, toluolban vagy xilolban folytatjuk le szobahőmérsékleten vagy magasabb hőmérsékleten, előnyösen a reakcióelegy forráspontján, lehetőleg vízmentes körülmények között. Az említett ón- vagy xilil-szulfidok alkalmazása esetén célszerű a kénezési reakciót egy Lewis-sav, így például bór-triklorid jelenlétében lefolytatni.

Abban az esetben, ha az (I) általános képletű vegyületben másmilyen karbonilcsoportok vannak jelen, például egy olyan vegyület esetén, amelyben X oxigénatomot jelent, és az R¹-R⁶ csoportok közül az egyiknek vagy többnek a jelentése acilcsoport, célszerű a karbonilcsoportot a kénezési reakció előtt ismert módszerekkel védeni, például acetalizálással. Az ezt követő védőcsoportlehasítás a kívánt vegyülethez vezet.

A fentebb C) pontban ismertett reakcióban R¹ megfelelő kilépő csoportot, előnyösen klór-, bróm- vagy jódatomot, megfelelő kénsavcsoportot, alifás vagy aromás szulfonsavésztert vagy adott esetben halogénezett acil-oxi-csoportot jelent.

Ennek az átalakításnak a reakciókörülményei megfelelnek az A) módszernél alkalmazottaknak.

A D) pontban ismertetett ciklizálást megfelelő oldószerben folytatjuk le, például metanolban, etanolban, N,N-dimetil-formamidban vagy N-metil-pirrolidonban egy bázis jelen-

létében. Megfelelő bázisok például az alkáli- vagy földalkálifém-karbonátok vagy -hidrogén-karbonátok, így a nátrium-karbonát, a kalcium-karbonát vagy a nátrium-hidrogén-karbonát, az alkáli- vagy földalkálifém-hidroxidok, így a kálium-hidroxid- vagy a bárium-hidroxid, az alkoholátok, így a nátrium-metanolát vagy a kálium-terc-butilát, a lítiumorganikus vegyületek, így a butil-lítium vagy a lítium-diizopropilamid, az alkáli- vagy földalkálifém-hidridek, így a nátrium-hidrid vagy a kalcium-hidrid, vagy egy szerves bázis, így a trietil-amin vagy a piridin; az utóbbiak oldószerként is felhasználhatók, de erre a célra alkalmazhatunk szerves vagy szervetlen savakat is, így jégecetet, trifluor-ecetsavat, sósavat vagy foszforsavat. A reakciót előnyösen 20 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten, különösen előnyösen szobahőmérsékleten folytatjuk le.

Az (V) általános képletű vegyületeket - ahol R^1 - R^5 , V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-5), ill. D) pontokban adott meghatározások szerinti - a (VI) általános képletű vegyületekből - ahol R^1 , R^2 , R^5 , V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározások szerinti - (VII) általános képletű vegyülettel - ahol R^3 , R^4 és L^2 jelentése az 1)-4), ill. D) pontokban adott meghatározások szerinti és L^1 jelentése az A) pontban adott meghatározás szerinti - végzett alkilezéssel állíthatjuk elő. Az ennél az alkilezésnél alkalmazott reakciókörülmények megegyeznek az A) módszer kapcsán ismertettettel.

Megfelelő reakciókörülmények esetén ilyenkor egyidejűleg gyűrűzárás is végbemegy az (I) képletű azadihidrokinoxalin

képződése közben.

Olyan (V) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^1 , R^3 , R^4 , R^5 és L^2 jelentése az 1)-4), ill. D) pontokban adott meghatározások szerinti és R^2 hidrogénatomot jelent, (VIII) általános képletű vegyületekből is előállíthatjuk - a képletben R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , V , W , Y , Z és n jelentése az 1)-4), ill. D) pontokban adott meghatározások szerinti - olyan módon, hogy a nitrocsoportot ismert módszerekkel aminocsoporttá redukáljuk.

Megfelelő feltételek mellett, például ha a redukciót sav jelenlétében folytatjuk le, ilyenkor egyidejűleg gyűrűzárás is végbemegy (I) általános képletű azadihidrokinoxalin képződése közben.

A redukciót ismert módszerekkel folytatjuk le, például ón(II)-kloriddal jégecetben, titán-kloriddal ($TiCl_3$) sósavban vagy katalikus hidrogénezéssel (például Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, kiadó: E. Müller, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1957, XI/1. kötet, 360-490. oldal). A reakcióhoz a reagenseket az R^1 , R^3 és R^5 szubsztituensek kémiai stabilitásának figyelembevételével határozzuk meg; ha pl. az egyik ilyen szubsztituens alkenilcsoport, az első módszert, vagyis az ón(II)-kloridos redukciót választjuk annak érdekében, hogy a kettős kötés megmaradjon.

Az ismertetett szintézisekhez kiindulási anyagként szükséges O-diamin-piridinek, -piridazinok és -pirimidinek az irodalomból ismertek vagy a kereskedelemben beszerezhetők, vagy pedig az irodalomból ismert módszerekkel szintetizálhatók.

A (VIII) általános képletű N-orto-nitro-piridil-, N-orto-nitro-piridazil- és N-orto-nitro-pirimidil-aminosavszármazékokat - amelyek képletében R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározások szerinti, és L^2 jelentése OR^7 általános képletű csoport, amelyben R^7 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy adott esetben halogénatommal szubsztituált fenil-, benzil- vagy 9-fluorenil-metil-csoport - például a (IX) általános képletű orto-halogén-nitro-piridinek, ill. -pirimidinek - ahol R^1 , V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározások szerinti, míg L^3 jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom - (X) általános képletű aminosavakkal vagy azok észtereivel - ahol R^3 , R^4 , R^5 és L^2 jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározások szerinti - végzett aminezésével lehet előállítani

A reakciót szervesetlen vagy szerves segédanyag, így például nátrium- vagy kálium-karbonát, nátrium-hidroxid vagy trietilamin jelenlétében lehet lefolytatni. Előnyös egy inert oldószer használata 0 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen a visszafolytatás hőmérsékletén. Megfelelő oldószerek a nyílt szénláncú vagy gyűrűs éterek, például a tetrahydrofuran vagy a glikol-dimetil-éter, az aromás szénhidrogének, például a toluol vagy klór-benzol, az alkoholok, például az etanol, az izopropanol vagy a glikol-monometil-éter, a dipoláris aprotikus oldószerek, például az N,N-dimetil-formamid, az N,N-dimetil-pirrolidon vagy az 1,3-dimetil-tetrahydro-2(1H)-pirimidon.

A (VIII) általános képletű olyan N-orto-nitro-fenil-

aminosavak, amelyekben L^2 hidroxilcsoport, kívánt vagy szükséges esetben jól ismert standard módszerekkel átalakíthatók az olyan (VIII) általános képletű savszármazékokká, amelyekben L^2 jelentése alkoxics csoport, adott esetben halogénezett acil-oxi-csoport vagy klór-, bróm- vagy jódatom.

A (IX) általános képletű orto-halogén-nitro-piridinek és -pirimidinek és a (X) általános képletű aminosavak az irodalomból ismertek vagy a kereskedelemben kaphatók, vagy az irodalomból ismert módszerekkel állíthatók elő.

A fentebb E) pontban leírt átalakítást előnyösen katalitikus hidrogénezéssel vagy hidroszililezéssel (alkil-szilánokkal, pl. difenil-szilánnal) folytatjuk le hidrogénező katalizátor, pl. Raney-nikkel vagy csontszenes palládium jelenlétében 1-5 bar hidrogénnyomáson vagy a komplex fémhidridek osztályából választott redukálószerrel, így nátrium-bór-hidriddel vagy nátrium-cián-bór-hidriddel vagy fémekkel, ill. fémsókkal és savval, így pl. cinkkel és jégecettel vagy ón(II)-kloriddal és sósavval. Célszerű a reakciót közömbös oldószerben lejátszatni, így rövid szénláncú alkoholokban, pl. metanolban vagy izopropanolban, éterekben, így tetrahidrofuránban vagy glikol-dimetil-éterben, dipoláris aprotikus oldószerekben, így N,N-dimetil-formamidban, aromás szénhidrogénekben, így toluolban vagy xilolban, vagy ezeknek az oldószereknek az elegyeiben -20 és -100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten.

Ha a (XI) általános képletű vegyületekben olyan szubsztituensek - pl. oxocsoport - vannak, amelyek az ismertetett körülmények között hidrálhatóak, ill. redukálhatóak, a (XI) kép-

letű vegyületnek egy olyan közbenső származékát kell használni, amelynek szubsztituensei nem támadhatók meg, de a kívánt csoporttá - pl. hidroxilcsoporttal - alakíthatók. A szubsztituensek védhetők a szokásos védőcsoportokkal is, pl. acetálvédőcsoporttal.

A (XI) általános képletű aza-kinoxalinok - amelyekben R^1 , R^2 , R^3 , V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározások szerinti - ismert módszerekkel állíthatók elő olyan módon, hogy egy (VI) általános képletű orto-amint - ahol R^1 , R^2 , V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározások szerinti és R^5 jelentése hidrogénatom - egy (XII) általános képletű α -ketokarbonsavval - ahol R^3 jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározások szerinti és R^8 hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent - kondenzálunk.

A reakciót célszerű inert oldószerben lefolytatni 0 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten; megfelelő oldószerek pl. az alkoholok, így az etanol vagy a 2-metoxi-etanol, a nyílt szénláncú vagy gyűrűs éterek, pl. a glikol-dimetil-éter vagy a tetrahidrofurán, vagy a dipoláris aprotikus oldószerek, pl. az N,N-dimetil-formamid vagy az acetonitril.

A fentebb F) pontban leírt reakciót célszerű egy szerves, vízzel nem elegyedő oldószerből vagy oldószerkelepből, pl. halogénezett szénhidrogénekből, pl. diklór-metánból vagy 1,2-diklór-etánból, vagy aromás szénhidrogénekből, pl. toluolból vagy xilolból és egy alkáli- vagy földalkálifém-hidroxid tömény vizes oldatából, pl. nátrium- vagy bárium-hidroxidból álló oldószerkelepből lefolytatni. Előnyös, ha fázisátvivő katalizátor, így pl. benzil-trietil-ammónium-klorid vagy

tetrabutyl-ammónium-bromid is jelen van a rendszerben.

A reakciót általában 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten folytatjuk le.

A (VI) és (XIII), ill. (XIV) általános képletű vegyületek olyan szubsztituenseit, amelyek a reakciókörülmények között nem stabilak, olyanokra kell kicserélni, amelyek a kívánt csoportokká átalakíthatók. A szubsztituenseket elláthatjuk olyan szokásos védőcsoportokkal is, amelyek a fentebb leírt reakció után ismét eltávolíthatók.

A fentebb G) pontban ismertetett reakciót előnyösen katalitikus hidrogénezéssel folytatjuk le hidrogénező katalizátor, pl. csontszenes palládium jelenlétében, 1-5 bar hidrogénnyomáson, vagy egy a komplex fémhidridek csoportjába tartozó redukálószer, így pl. nátrium-bór-hidrid, nátrium-triacetoxi-bór-hidrid vagy nátrium-cián-bór-hidrid segítségével. A reakciót célszerű közömbös oldószerben, így pl. rövidszénláncú alkoholokban, pl. metanolban vagy izopropanolban, éterekben, pl. tetrahidrofuránban vagy glikol-dimetil-éterben, halogénezett szénhidrogénekben, pl. diklór-metánban vagy 1,2-diklór-etánban lefolytatni -20 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten. Előnyös, ha egy sav van jelen, így pl. ecetsav vagy trifluor-ecetsav vagy egy Lewis-sav, így pl. titán-tetraklorid. Az (I) és (XV) általános képletű vegyületek olyan szubsztituenseinek - így pl. oxocsoportnak - a jelenlétében, amelyek a leírt körülmények között hidrálhatók vagy redukálhatók, olyan (I) és (XV) általános képletű közbenső vegyület felhasználása szükséges, amelynek a szubsztituensei nem támadhatók meg, de a kívánt

csoporttá alakíthatók; ilyen szubsztituens pl. a hidroxil-csoport. Kerülni kell, ill. szokásos védőcsoporttal kell ellátni a savval szemben nem ellenálló csoportokat, így pl. az acetálokat és a reakciókörülmények között reagáló csoportokat, így pl. a primer aminokat.

A találmány tárgyához tartoznak az olyan gyógyszerek is, amelyek legalább egy a találmány oltalmi körébe tartozó vegyületet tartalmaznak. Ezenkívül a találmány tárgya kiterjed az olyan (I) általános képletű vegyületek és azok (Ia) általános képletű tautomerjeinek a felhasználására is, amelyek képletében

n jelentése 0, 1, 2 vagy 3,

az egyes R^1 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom vagy trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, hidroxil-, merkapto-, alkil-, cikloalkil-, alkoxi-, alkoxi-alkoxi-, alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil- vagy alkil-amino-csoport, ahol az alkilcsoportok fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, amino-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, acil-oxi-, acil-amino-, karboxi-, amino-karbonil- vagy alkil-oxi-karbonil-csoporttal szubsztituálva lehetnek;

nitro-, amino-, azido-, dialkil-amino-, piperidino-, piperazino-, n-metil-piperazino-, morfolino-, 1-pirrolidinil-, acil-, acil-oxi-, acil-amino-, ciano-, karbamoil-, karboxi-, alkil-oxi-karbonil-, hidroxil-szulfonil- vagy szulfamoil-csoport

vagy

szubsztituálatlan vagy legfeljebb öt egymástól független R^6

csoporttal szubsztituált fenil-, fenoxi-, fenoxi-karbonil-, fenil-tio-, fenil-szulfinil-, fenil-szulfonil-, fenoxi-szulfonil-, fenil-szulfonil-oxi-, anilinoszulfonil-, fenil-szulfonil-amino-, benzoil-, heteroaroil- vagy heteroaril-csoport, ahol R^6

fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom vagy ciano-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, nitro-, amino-, azido-, alkil-, cikloalkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-oxi-karbonil-, fenil-, fenoxi- vagy heteroaril csoport lehet,

V, W, Y és Z jelentése CH, CR^1 vagy N lehet, ahol a gyűrű legalább egy és legfeljebb két nitrogénatomot tartalmaz,

X oxigén-, kén- vagy szelénatomot vagy $N-R^2$ képletű szubsztituált nitrogénatomot jelent, ahol R^2 az alább meghatározott jelentésű,

R^2 és R^5 azonos vagy eltérő lehet, és jelentésük egymástól függetlenül

hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy alkilcsoport lehet, amely utóbbi adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, ciano-, amino-, merkapto-, hidroxil-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi-, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

alkenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, ciano-, amino-, merkapto-, hidroxil-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi-, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, al-

kil-tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

alkinilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, ciano-, amino-, merkaptó-, hidroxil-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi-, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

cikloalkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, ciano-, amino-, merkaptó-, hidroxil-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi-, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

cikloalkenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, ciano-, amino-, merkaptó-, hidroxil-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi-, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

(cikloalkil)-(alkil)-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, ciano-, amino-, merkaptó-, hidroxil-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi-, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

(cikloalkenil)-(alkil)-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy

fenil-, ciano-, amino-, merkapto-, hidroxil-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

alkil-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, ciano-, amino-, merkapto-, hidroxil-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

alkenil-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

(cikloalkil)-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

(cikloalkenil)-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

(cikloalkil)-(alkil)-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

(cikloalkenil)-(alkil)-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkil-oxi-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór- vagy brómatommal vagy hidroxil-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino- vagy alkil-tio-cso-

porttal;

alkenil-oxi-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkinil-oxi-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkil-tio-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkenil-tio-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkil-amino- és dialkil-amino-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkenil-amino- és dialkenil-amino-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkil-szulfonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, alkil-tio-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkenil-szulfonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

vagy legfeljebb öt egymástól független R⁶ csoporttal szubsztituált aril-, aril-karbonil-, aril-(tio-karbonil)-, (aril-tio)-karbonil-, (aril-tio)-tio-karbonil-, aril-oxi-karbo-

nil-, (aril-amino)-tio-karbonil-, aril-szulfonil-, aril-alkil-, aril-alkenil-, aril-alkinil-, aril-alkil-karbonil-, aril-alkenil-karbonil- vagy aril-alkoxi-karbonil-csoport, ahol R^6 jelentése a fenti,

vagy legfeljebb három egymástól független R^6 csoporttal szubsztituált heteroaril, heteroaril-alkil-, heteroaril-alkenil-, heteroaril-alkil-karbonil- vagy heteroaril-alkenil-karbonil-csoport,

R^3 és R^4 azonos vagy eltérő lehet és jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, amely utóbbi adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, amino-, merkaptó-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, acil-amino-, benzil-oxi-, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkilamino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkil-szulfonil-, karboxi-, alkil-karbonil-, amino-karbonil- vagy karbamoilcsoporttal;

alkenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, amino-, merkaptó-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi-, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkil-szulfonil-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

cikloalkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, amino-, merkaptó-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi-, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkil-szulfonil-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

cikloalkenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, amino-, merkaptó-,

acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi-, fenoxi-, alkoxi-,
alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-,
alkil-szulfinil-, karboxi- vagy karbamoil-csoporttal;

vagy

legfeljebb 5 egymástól független R^6 csoporttal szubsztituált
aril-, aril-alkil-, heteroaril- vagy heteroaril-alkil-cso-
port, ahol R^6 jelentése a fenti.

Az R^3 és R^4 vagy az R^3 és R^5 szubsztituensek egy olyan,
telített vagy telítetlen karbociklusos vagy heterociklusos
gyűrű részét is képezhetik, amely adott esetben fluor- vagy
klóratommal vagy hidroxil-, amino-, alkil-, alkenil-, alki-
nil-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, alkoxi-, alkil-tio-, oxo-,
tio-oxo-, karboxi-, karbamoil- vagy fenilcsoporttal van
szubsztituálva, ahol a heterociklusos gyűrű heteroatomként
oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot tartalmazhat, és ahol
ezen a helyen a telített nitrogéntartalmú gyűrűben egy NR^2
vagy NH csoport van, amelyben R^2 jelentése a fenti. Az ilyen
hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmények vírusmegbetege-
dések kezelésére, különösen a humán immunhiányos vírus (HIV)
által előidézett betegségek kezelésére használhatók.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket enterálisan
(orálisan), parenterálisan (intravénásan), rektálisan, szub-
kután, intramuszkulárisan vagy lokálisan (topikusan) lehet
alkalmazni.

A gyógyszerkészítmények oldatok, porok, tabletták, (kap-
szulák és mikrokapszulák), kenőcsök (krémek vagy zselék) vagy
kúpok alakjában alkalmazhatók. Az ilyen készítmények segéd-
anyagaiként a gyógyszerkészítésben szokásos folyékony vagy

szilárd töltőanyagok, oldószeresek, emulgátorok, csúsztatóanyagok, ízjavító anyagok, színezékek és/vagy pufferanyagok jönnek számításba.

Célszerű dózisként 0,1-30, előnyösen 0,2-10 mg/kg test-súly dózist célszerű naponta egyszer vagy többször adagolni. A felhasznált dózisegységek előnyösen a felhasznált anyag, ill. az alkalmazott galenuszi készítmény farmakokinetikájához igazodnak.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazott dózisegysége pl. 1-1500 mg, előnyösen 50-500 mg.

A találmány szerinti vegyületeket egyéb vírusellenes szerekkel, így pl. nukleozid-analagonokkal, proteáz-inhibitorokkal vagy adszorpciós inhibitorokkal és immunstimulátorokkal, interferonokkal, interleukinokkal és kolóniastimuláló faktorokkal (pl. GM-CSF-fel, G-CSF-fel, M-CSF-fel) kombinálva is adagolhatók.

Hatékonyági vizsgálatok

A készítmények vizsgálata HIV sejt-kultúrában

A módszer leírása

Közeg:

RMPI pH 6,8

A teljes közeg kiegészítésként még 20 % magzati borjúsérumot és 40 IU/ml rekombináns interleukin 2-t tartalmaz.

Sejtek:

Friss vérből ^RFicoll gradiens-centrifugálással elkülönített limfocitákat 2 g/ml fitohemagglutinin (Wellcome) hozzáadása

mellett komplett közegben 36 órán át tenyésztettünk 37 °C-on, 5 % CO₂-t tartalmazó atmoszférában. A sejteket 10 % DMSO hozzáadása után 5x10⁶ sejtsűrűség mellett befagyasztottuk és folyékony nitrogénben tároltuk. A kísérlethez a sejteket hagytuk felengedni, RPMI-közegben mostuk és komplett tápközegben 3-4 napon át tenyésztettük.

Munkamódszer:

A vizsgálati készítményeket DMSO-ban oldottuk, és komplett tápközegben 1 mg/ml töménységre állítottuk be. 24-es Multiwell-csészékbe 0,4 ml tápközeget adagoltunk. A feloldott készítményből 0,1 ml mennyiséget adagoltunk a csésze felső sorába, és mindig 0,1 ml-nyi térfogat átvitelével geometriai hígítási sort létesítettünk. A készítménymentes kontrollok mindig 0,4 ml komplett tápközeget tartalmaztak 0,5 % DMSO-val. Az 5x10⁵ sejt/ml sejtszámú limfocitakultúrákat HIV-vel fertőzött limfocita-kultúra felülúszójából 1/50 térfogatarányban fertőztük. Az így kapott tenyészetek titerét végponthígítással 1-5x10⁶ fertőzőegység/ml értéként határoztuk meg. 37 °C-on 30 percig végzett inkubálás után a fertőzött limfocitákat lecentrifugáltuk és azonos térfogatú tápközegben ismét felvettük. Ebből a sejtszuspenzióból a vizsgálati lemez mindegyik mélyedésébe 0,6 ml mennyiséget adagoltunk. Az így kapott tenyészeteket 3 napon keresztül 37 °C-on inkubáltuk.

Kiértékelés:

A fertőzött sejt-kultúrákat mikroszkóp alatt olyan óriás cellák jelenlétére vizsgáltuk, amelyek a tenyészetben vírusszaporodásra engedtek következtetni. Azt a legkisebb készítmény-

koncentrációt, amely mellett még nem voltak óriássejtek észlelhetők, HIV elleni gátló koncentrációnak tekintettük. Kontrollként a tenyésztő felülúszóit az előállító cég (Organon) adatainak megfelelően HIV-antigén próba segítségével HIV-antigén jelenlétére vizsgáltuk.

Eredmények:

A vizsgálat eredményeit az 1. táblázatban adjuk meg.

1. táblázat

A vegyületnek megfelelő példa sorszáma	T-Sejtkultúra-próba MHK ($\mu\text{g/ml}$)
2.	> 0,8
8.	0,08
10.	1,0
11.	0,2
37.	> 1.0
41.	> 2.0

Az anyagok vizsgálata a HIV-"reverz transzkriptáz" gátlására

A reverz transzkriptáz (RT) aktivitását Scintillation Proximity Assay (SPA) próbával határoztuk meg. Az RT-SPA-hoz használt reagenskészletet Amersham/Buchler-től (Braunschweig) szereztük be. Az RT enzim (HIV-ből E. coli-ba klónozva) a HT-Biotechnology LTD. cégtől (Cambridge, Nagy-Britannia) származott.

Munkamódszer

A próbát az előállító Amersham cég módszer-kézikönyve alapján

hajtottuk végre az alábbi módosításokkal:

- Az "Assay"-pufferhoz 0,5 mg/ml végkoncentrációnak megfelelő mennyiségű marhaszérumalbumint adtunk.
- A vizsgálatot 100 ml térfogatú Eppendorf-reakcióedényekben hajtottuk végre.
- Az előállító cég RT-koncentrátumát (5000 U/ml) 15 U/ml aktivitással hígítottuk 20 mM Tris-HCl pufferrel (pH = 7,2) 30 %-os gliceriben.
- Az egyes tételeket 60 percig inkubáltuk 37 °C-on.
- A reakció leállítása és gyöngyszuszpenzióval való kifejlesztés után 130 ml anyagot átvittünk 4,5 ml Tris-HCl pufferbe (10mM; pH = 7,4; 0,15 M NaCl), és béta-számlálóban mértük a trícium-aktivitást.

Anyagvizsgálat:

Az inhibitor-aktivitás előzetes vizsgálatához az anyagokat DMSO-ban oldottuk (törzsoldat $c = 1$ mg/ml) és DMSO-val készített 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} stb. hígításokban vizsgáltuk az aktivitást.

Az IC_{50} -értékek meghatározásához az inhibitor-törzsoldatokat Tris-HCl pufferral (50 mM, pH = 8) tovább hígítottuk, és a megfelelő koncentrációkat vizsgáltuk.

Az RT-aktivitást a mindenkori vizsgálati anyag koncentrációjalogaritmusának függvényében grafikusán ábrázolva meghatároztuk az 50 %-os enzimgátláshoz tartozó koncentrációt.

A vizsgálat eredményeit a 2. táblázatban közöljük.

2. táblázat

A vegyületnek megfelelő példa sorszáma	Reverztranszkriptáz próba IC ₅₀ (ug/ml)
2.	1-10
8.	0,1-1
10.	0,1-1
11.	0,1-1
20.	1-10
37.	0,1-1

A találmányt az alábbi kiviteli példákkal közelebbről ismertetjük.

1. példa

3(S)-3-Metil-3,4-dihidro-1,4,6-triaza-naftalin-2(1H)-on előállítás

3,1 g (0,02 mol) 3-metil-1,4,6-triaza-naftalin-2(1H)-on-t [J. W. Clark-Lewis és R. P. Singh: J. Chem. Soc. 3162 (1962)] 300 ml metanolban csontszéven 10 % palládiumot tartalmazó katalizátor jelenlétében 1 atmoszféra nyomású hidrogénnel hidráltunk. A hidrogénfelvétel befejeződése után az oldatot a katalizátorral leszívattuk, az oldószert eltávolítottuk, majd a maradékot dietil-éterrel elkevertük és leszívattuk. Ilyen módon 2,6 g (82 %) terméket kaptunk 230 °C olvadásponttal (bomlás).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = (d, J = 7 Hz, 3 H),

3,87 (dd, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,24 (széles s, 1 H),

6,69 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 5 Hz, 1 H),
7,92 (s, 1 H), 10,53 ppm (széles s, 1 H).

MS: (M + H)⁺ = 164

2. példa

(3S)-6-Klór-3-metil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-
-2(1H)-on előállítás

N-(6-klór-3-nitro-2-piridil)-alanin-metil-észter (A) és
N-[6-(1-(metoxi-karbonil)-etil-amino)-3-nitro-2-piridil]-
alanin-metil-észter (B)

8,4 g (0,06 mol) L-alanin-metil-észter hidrokloridot fel-
oldottunk 100 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban, majd 16,6
ml (0,12 mol) trietil-amint adtunk hozzá. Ezután lassan
hozzácesegettünk erős keverés közben 10,7 g (0,05 mol) 2,6-
diklór-3-nitro-piridint 20 ml vízmentes N,N-dimetil-formamid-
ban, miközben a reakcióhőmérséklet 40 °C fölé emelkedett.
További 3 óra eltelte után a reakcióelegyet szobahőmérsékle-
ten kb. 400 ml jeges vízre öntöttük, etil-acetáttal háromszor
extraháltuk, nátriumsulfát fölött szárítottuk és betöményí-
tettük. Kovasavgélen végzett kromatografálás (etil-acetát/
/heptán = 1:5, majd 1:2) után sárga olaj formájában 9,0 g (69
%) A vegyületet különítettünk el.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,51 (d, J = 7 Hz, 3 H),
3,69 (s, 3 H), 4,73 (kvint., J = 7 Hz, 1 H),
6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,48 (d, J = 8,5 Hz,
1 H), 8,67 ppm (d, J = 7 Hz, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 260$

Egy polárisabb frakciója 2,4 g (15 %) B vegyületből állt, amelyet sárga szilárd anyagként kaptunk, 113-114 °C olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,35 - 1,45$ (m, 6 H), 3,65 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 4,46 (kvint., $J = 7$ Hz, 1 H), 4,65 (kvint., $J = 7$ Hz, 1 H), 6,09 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 8,05 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 8,48 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 8,96 ppm (d, $J = 7$ Hz, 1H).

MS: $(M + H)^+ = 327$

9,0 g (0,05 mol) A vegyületet 200 ml metanolban oldotunk és Raney-nikkel katalizátor jelenlétében 1 atmoszféras nyomású hidrogénnel hidráltunk. A hidrogénfelvétel befejeződése után az oldatot a katalizátorról leszívattuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A szilárd terméket dietil-éterrel elkevertük, és így 2,4 g tiszta terméket kaptunk 236-237 °C olvadásponttal.

Az anyalúgból származó maradékot 150 ml forró jégecetben feloldottuk és szobahőmérsékleten állni hagytuk, miközben csapadék képződött. Az oldatot betöményítettük, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal elkevertük, és leszívattuk. Így 4,9 g szilárd anyagot kaptunk 235-236 °C olvadásponttal. Izopropanolból végzett átkristályosítás után 2,4 g kívánt terméket kaptunk 239-240 °C olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,43$ (d, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 4,06 (q, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,59 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,95 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,33 (széles s, 1 H), 10,45 ppm (széles s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 198$

3. példa

(2RS)-1-N-(Izopropenil-oxi-karbonil-2-metil-1,2-dihidro-1,4,6-triaza-naftalin-3(4H)-on előállítás

570 mg (3,5 mmol) (2RS)-2-metil-1,2-dihidro-1,4,6-triaza-naftalin-3(1H)-on-t [A. Albert és G. B. Barlin: J. Chem. Soc. 5156 (1963)] feloldottunk 30 ml vízmentes piridinben, majd az oldatot jégfürdőn lehűtöttük. 0,42 ml (3,8 mmol) klór-hangyasavas izopropenil-észtert csöpögtettünk hozzá, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettük. Betöményítés, kovasavgélen végzett kromatografálás (etil-acetát/metanol = 2:1) és kristályosítás (pentán/dietil-éter) után 100 mg (12 %) kívánt terméket kaptunk 170-171 °C olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,20$ (d, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,98 (s, 3 H), 4,75 - 4,90 (m, 3 H), 7,65 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 8,19 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 10,96 ppm (széles s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 248$

4. példa

(2RS)-1-N,4-N-Bisz(izopropenil-oxi-karbonil)-2-metil-1,2-dihidro-1,4,6-triaza-naftalin-3(4H)-on előállítás

570 mg (3,5 mmol) (2RS)-2-metil-1,2-dihidro-1,4,6-triaza-naftalin-3(1H)-on-t [A. Albert és G. B. Barlin: J. Chem. Soc. 5156 (1963)] 80 ml vízmentes diklór-metánban szuszpendáltunk, majd 408 mg (3,5 mmol) nátrium-karbonát vizes oldatát adtuk hozzá. Erős keverés közben 0,42 ml (3,8 mmol) klór-hangyasa-

vas izopropenil-észtert csepegtettünk hozzá, és ezt követően 5 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. Telített vizes nátrium-klorid-oldat hozzáadása után a fázisok elkülönültek. A vizes fázist diklór-metánnal kétszer extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát fölött szárítottuk és betöményítettük. Kovasavgélen végzett kromatografálás (etil-acetát/heptán = 1:1) után világos olaj alakjában 420 g terméket kaptunk, amelyet pentán és dietil-éter elegyéből kristályosítottunk. Így 300 mg (35 %) terméket kaptunk 96-97 °C olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,20$ (d, $J = 7,5$ Hz, 3 H),
 1,99 (s, 3 H), 2,03 (s, 3 H), 4,87 (d, $J = 7,5$ Hz,
 2 H), 4,96 (q, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J = 6$
 Hz, 1 H), 8,41 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 8,63 ppm (s,
 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 332$

5. példa

(3RS)-4-N-(Izopropenil-oxi-karbonil)-3-metil-3,4-dihidro-
 1,4,6-triaza-naftalin-2(1H)-on előállítás

Az 1. példa szerinti vegyületből a 3. példa szerinti módon kaptuk meg a kívánt vegyületet 236 °C olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,20$ (d, $J = 7$ Hz, 3 H),
 1,95 (s, 3 H), 4,6 - 5,0 (m, 3 H), 6,97 (d, $J =$
 6 Hz, 1 H), 8,23 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 8,72 (széles
 s, 1 H), 11,11 ppm (széles s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 248$, $(M - (\text{CH}_3)_2\text{CO} + H)^+ = 190$

6. és 7. példa

(2RS)-2-Metil-1-N-(3-metil-2-buten-1-il)-1,2-dihidro-1,4,6-triaza-naftalin-3(4H)-on hidrobromid (6. példa) és (2RS)-2-metil-1-N,4-N-bisz(3-metil-2-buten-1-il)-1,2-dihidro-1,4,6-triaza-naftalin-3(4H)-on hidrobromid

(7. példa) előállítás

570 mg (3,5 mmol) (2RS)-2-metil-1,2-dihidro-1,4,6-triaza-naftalin-3-(1H)-on [A. Albert és G. B. Barlin, J. Chem. Soc. 5156 (1963)] feloldottunk 20 ml vízmentes N,N-dimetilformamidban, majd 445 mg (4,2 mmol) nátrium-karbonát és 0,49 ml (4,2 mmol) 3-metil-2-buten-1-il-bromid hozzáadása után 4 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. A reakcióoldatot vákuumban betöményítettük és kovasavgélen kromatografáltuk (diklór-metán/metanol = 9:1). Ilyen módon nem poláris frakcióként a 7. példa szerinti 170 mg vegyületet kaptunk 110-115 °C olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1,69 (s, 3 H), 1,76 (s, 6 H), 1,78 (s, 3 H), 4,4 - 4,55 (m, 3 H), 4,83 (m, 2 H), 5,06 (m, 1 H), 5,38 (m, 1 H), 6,90 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 6 Hz, 1 H), 9,20 ppm (széles s, 1 H).

MS: (M + H)⁺ = 300

A poláris frakció a 6. példa vegyületét tartalmazta; ki-termelés: 630 mg; op.: 203 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,42 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1,75 - 1,8 (m, 6 H), 4,38 (q, J = 7 Hz, 1 H), 4,79 (d, J = 8 Hz, 2 H), 5,35 (m, 1 H), 6,83 (d, J =

7,5 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,00 (dd, J = 7,5, 2 Hz, 1 H), 9,08 (széles s, 1 H), 10,93 ppm (széles s, 1 H).

MS: (M + H)⁺ = 232

8. példa

(3S)-6-Klór-3-metil-4-N-(3-metil-2-buten-1-il)-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on előállítása

988 mg (5,0 mmol) 2. példa szerinti vegyületet szuszpendáltunk 40 ml vízmentes 1,2-diklór-etánban. Keverés közben hozzáadtunk 840 mg (10 mmol) 3,3-dimetil-akroleint, és ezt követően 1,9 ml (25 mmol) trifluor-ecetsavat. A reakcióelegyet jégfürdőn lehűtöttük, részletekben hozzáadtunk 2,1 g (10 mmol) nátrium-acetoxi-bór-hidridet, és 1 órán át 0 °C-on, majd 3 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. Ezután a reakcióelegyet kb. 150 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatra adagoltuk, és a fázisokat elkülönítettük. A vizes fázist diklór-metánnal háromszor utóextraháltuk, és az egyesített szerves kivonatokat nátrium-szulfáton megszáritottuk, majd betöményítettük. Kovasavgélen végzett kromatografálás (etil-acetát/heptán = 1:2) után a kívánt vegyületből 650 mg-ot (49%) kaptunk szilárd kristályos anyagként, 136-137 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,24 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1,71 (s, 6 H), 3,74 (dd, J = 15,9 Hz, 1 H), 4,05 (q, J = 7 Hz, 1 H), 4,37 (dd, J = 15,6, 1 H), 5,23 (m, 1 H), 6,65 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 8 Hz, 1 H), 10,61 ppm (s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 266$

9. példa

(3S)-6-Klór-1-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3-metil-
3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on előállítás

A 2. példa szerinti vegyületből 988 mg-ot (5,0 mmol) feloldottunk 30 ml vízmentes piridinben, majd 0,6 ml (5,5 mmol) klór-hangyasavas izopropenil-észter hozzáadása után 4 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. A betöményítés után kapott maradékot etil-acetátban oldottuk, vízzel háromszor mostuk, majd nátrium-szulfáton megszáritottuk, és betöményítettük. Kovasavgélen végzett kromatografálás (etil-acetát/heptán= 1:2) után a kívánt vegyületet dietil-éter és pentán elegyéből végzett kristályosítással elkülönítettük; kitermelés: 380 g (27%); op.: 86-87 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,35$ (d, $J = 6$ Hz, 3 H),
2,0 (s, 3 H), 4,16 (q, $J = 6$ Hz, 1 H), 4,95 (s,
2 H), 6,82 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 7,45 (d, $J = 9$ Hz,
1 H), 7,60 ppm (széles s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 282$

10. példa

(3S)-6-Klór-1-N,4-N-bisz(izopropenil-oxi-karbonil)-3-metil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on előállítás

988 mg (5,0 mmol) 2. példa szerinti vegyületet feloldottunk 80 ml vízmentes diklór-metánban, majd hozzáadtunk 593 mg (7,5 mmol) vízmentes piridint. 0 °C hőmérsékleten 663 mg

(5,5 mmol) klórhangyasavas izopropenil-észtert csepegtettünk a reakcióelegyhez, majd 3 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. A reakcióelegyet vízzel háromszor mostuk, majd nátrium-szulfáton megszáritottuk és végül betöményítettük. Kova-savgélen végzett kromatografálás (aceton/heptán = 1:4) után 360 mg (25%) terméket különítettünk el olaj alakjában.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,20 (d, J = 7,5 Hz, 3 H),
 1,98 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H), 4,81 (s, 2 H), 4,97 (s,
 2 H), 5,04 (q, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8 Hz,
 1 H), 8,02 ppm (d, J = 8 Hz, 1 H).

MS: (M + H) $^+$ = 366

11. és 12. példa

(3S)-6-Klór-3-metil-4-N-(2-pikolil)-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on (11. példa) és

(3S)-6-klór-1-N-hidroxi-3-metil-4-N-(2-pikolil)-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on (12. példa)

előállítás

50 ml 1,2-dimetoxi-etánban oldott 4,3 g (0,02 mol) 2,6-diklór-3-nitropiridint és 3,3 ml (0,024 mol) trietil-amint 3,9 g (0,02 mol) N-(2-pikolil)-alanin-metil-észterrel 4 órán át forraltunk visszafolyató hűtő alatt. Betöményítés után a maradékot etil-acetátban felvettük és vízzel kétszer mostuk. Nátrium-szulfáton végzett szárítás és betöményítés után barna olajként 6,9 g N-(6-klór-3-nitro-2-piridil)-(2-pikolil)-alanin-metil-észter maradt vissza, amelyet közvetlenül hidrálásnak vetettünk alá olyan módon, hogy 100 ml etanolban oldottuk, és Raney-nikkel katalizátorral 1 atm nyomású

hidrogénnel hidráltuk. A hidrogénfelvétel befejeződése után az oldatot a katalizátorról leszívattuk, betöményítettük és kovasavgélen kromatografáltuk (etil-acetát/metanol = 20:1). Nem poláris frakcióként a 11. példa szerinti vegyületből 720 mg-ot (12 %) eluáltunk; op.: 185 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6 : δ = 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 4,11 (q, J = 6,5 Hz, 1 H), 4,43 (d, J = 16 Hz, 1 H), 5,15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,2 - 7,4 (m, 2 H), 7,75 (dt, J = 8, 2,5 Hz, 1 H), 8,53 (m, 1 H), 10,68 ppm (s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 289$

Poláris frakcióként a 12. példa szerinti vegyületből 1,75 g-ot (29%) eluáltunk; op.: 183 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6 : δ = 1,31 (d, J = 7 Hz, 3 H), 4,33 (q, J = 7 Hz, 1 H), 4,45 (d, J = 16 Hz, 1 H), 5,15 (d, J = 16 Hz, 1 H), 6,77 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,2 - 7,4 (m, 2 H), 7,75 (dt, J = 7,5, 2 Hz, 1 H), 8,52 (m, 1 H), 10,92 ppm (s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 305$

13. és 14. példa

(3RS)-3-Metil-4-N-(3-metil-4-buten-1-il)-3,4-dihidro-1,4,6-triaza-naftalin-2(1H)-on hidrobromid (13. példa) és

(3RS)-3-metil-1-N,4-N-bisz(3-metil-4-buten-1-il)-3,4-dihidro-1,4,6-triaza-naftalin-2(1H)-on hidrobromid

(14. példa) előállítás

Az 1. példa szerinti vegyületből 570 mg-ot (3,5 mmol) feloldottunk 20 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban, és 445 mg (4,2 mmol) nátrium-karbonát és 0,49 ml (4,2 mmol) dimetil-allil-bromid hozzáadása után 5 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd vákuumban betöményítettük és kovasavgélen kromatografáltuk (diklór-metán/metanol = 9:1). Nempoláris frakcióként 160 mg 14. példa szerinti vegyületet különítettünk el 103-105 °C olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,35 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,60 (s, 3 H), 1,80 (s, 3 H), 1,83 (s, 3 H), 4,26 (q, J = 6,5 Hz, 1 H), 4,58 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,95 - 5,1 (m, 3 H), 5,45 (m, 1 H), 7,32 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7,48 (széles s, 1 H), 8,01 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,25 ppm (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H).

MS: (M + H)⁺ = 300

A poláris frakció 300 mg 13. példa szerinti vegyületből állt, 167-168 °C olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,35 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,79 (széles s, 3 H), 1,82 (széles s, 3 H), 4,20 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 5,41 (m, 1 H), 7,12 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 7,36 (széles s, 1 H), 7,94 = (széles s, 1 H), 8,13 (dd, J = 6,5 2 Hz, 1 H), 11,58 ppm (széles s, 1 H).

MS: (M + H)⁺ = 232

15. példa

6-Klór-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-

-2(1H)-on előállítása

100 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban feloldottunk 9,21 g (0,06 mol) 2-amino-izovajsav-metil-észter hidrokloridot és 16,6 ml (0,12 mol) trietil-amint, amikoris azonnal kicsapódott trietil-amin hidroklorid. A reakcióelegyhez ezután hozzácsepegtettük 10,7 g (0,05 mol) 2,6-diklór-3-nitro-piridin 20 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidos oldatát. 3 órán át 60 °C hőmérsékleten végzett melegítés után jeges vízre öntöttük, etil-acetáttal háromszor extraháltuk, nátrium-szulfáton szárítottuk és betöményítettük. Kovasavgélen végzett kromatografálás (metil-terc-butil-éter/heptán = 1:9) után 5,64 g (41%) N-(6-klór-3-nitro-2-piridil)-2-amino-izovajsav-metil-észtert különítettünk el 96-97 °C olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,60 (s, 6 H), 3,62 (s, 3 H), 6,89 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8,43 (széles s, 1 H), 8,47 ppm (d, J = 9 Hz, 1H).

MS (M + H)⁺ = 274

4,0 g (14,6 mmol) N-(6-klór-3-nitro-2-piridil)-2-amino-izovajsav-metil-észtert 250 ml metanolban Raney-nikkel katalizátor jelenlétében 1 atm nyomású hidrogénnel hidráltunk. A hidrogénfelvétel befejeződése után az oldatot a katalizátorról leszivattuk, betöményítettük, majd kovasavgélen kromatografáltuk (etil-acetát/heptán = 1:2). Ilyen módon 1,89 g (61%) 15. példa szerinti vegyületet kaptunk 229 °C olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,30 (s, 6 H), 6,61 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1 H),

7,36 (s, 1 H), 1043 ppm (s, 1 H).

MS (M + H)⁺ = 212

16. példa

3,3-Dimetil-6-metoxi-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-
-2(1H)-on előállítás

3,0 g (10,8 mmol) N-(6-klór-3-nitro-2-piridil)-2-amino-izovajsav-metil-észtert (előállítását lásd a 15. példában) nátrium-metanolát-oldat feleslegét tartalmazó 100 ml metanolban feloldottunk, majd 3 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. Betöményítés után a maradékot etil-acetátban felvettük, vízzel háromszor mostuk, nátrium-szulfát fölött szárítottuk és betöményítettük. Metil-terc-butil-észter és heptán elegyből végzett kristályosítás után 2,14 g (73%) N-(6-metoxi-3-nitro-2-piridil)-2-amino-izovajsav-metil-észtert kaptunk 92 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,63 (s, 6 H), 3,60

(s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 6,24 (d, J = 9 Hz, 1 H),

8,34 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8,73 ppm (széles s, 1 H).

1,5 g (5,6 mmol) N-(6-metoxi-3-nitro-2-piridil)-2-amino-izovajsav-metil-észtert a 15. példában leírt módon hidráltunk. Ilyen módon dietil-éterből végzett kristályosítás után 770 mg (66%) kívánt vegyületet kaptunk 194-195 °C olvadásponttal.

MS (M + H)⁺ = 208

17. példa

(3RS)-3,6-Dimetil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-

-2(1H)-on előállítása

3,0 g (0,024 mol) 2,3-diamino-6-metil-piridint és 3,2 ml (0,028 mol) piroszörlősav-etil-észtert 100 ml 1,2-dimetoxi-etánban 4 órán keresztül forraltunk visszafolyató hűtő alatt. A csapadék formájában így kapott 3,9 g 3,6-dimetil-1,4,5-triazanaftalin-2(1H)-ont leszívattuk, megszáritottuk, és közvetlenül hidrálásnak vetettük alá. Az 1. példában ismertetett módon lefolytatott reakció útján a kívánt vegyületből 2,27 g-ot (58%) kaptunk 203-205 °C olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,28 (d, J = 7 Hz, 3 H),
2,20 (s, 3 H), 3,94 (dq, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,42
(d, J = 9 Hz, 1 H), 6,72 (széles s, 1 H), 6,84 (d,
 J = 9 Hz, 1 H), 10,20 ppm (széles s, 1 H).

MS (M + H)⁺ = 178

18. és 19. példa

(3RS)-4-N-(Izopropenil-oxi-karbonil)-3,6-dimetil-3,4-dihidro-1,4,5-triazanaftalin-2(1H)-on (18. példa) és
(3RS)-1-N,4-N-bisz(izopropenil-oxi-karbonil)-3,6-dimetil-3,4-dihidro-1,4,5-triazanaftalin-2(1H)-on (19. példa)
előállítása

A 17. példa szerint előállított vegyületből 0,75 g-ot (4,2 mmol) feloldottunk 20 ml vízmentes diklór-metánban, majd 4 ml vízmentes piridint és 0,72 ml (5,1 mmol) klórhangyasavas propenil-észtert adtunk hozzá. 4 órán át 0 °C hőmérsékleten kevertettük, 1 normál vizes sósavval, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk és nátrium-szulfát fölötte szárítottuk. Az oldószer eltávolítása után

kovasavgélen kromatografáltuk (etil-acetát/heptán = 1:2). Nem-poláris frakcióként a 19. példa szerinti vegyületből olaj alakjában 480 mg-ot (31%) különítettünk el.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,14$ (d, $J = 7$ Hz, 3 H),
 1,95 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H),
 4,75 - 4,8 (m, 2 H), 4,93 (s, 2 H), 5,02 (q,
 $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,81
 ppm (d, $J = 8$ Hz, 1 H).

MS (M + H) $^+$ = 346

A poláris frakciót a 18. példa szerinti vegyület 200 mg-ja (18%) képezte 138-140 °C olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,16$ (d, $J = 7$ Hz, 3 H),
 1,93 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 4,65 - 4,85 (m,
 3 H), 7,07 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J = 8$ Hz,
 1 H), 10,71 ppm (s, 1 H).

MS (M + H) $^+$ = 262

20. példa

(3RS)-4-N-(Izopropenil-oxi-karbonil)-3,6-dimetil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-tion előállítása

A 18. példa szerinti vegyületből 100 mg-ot (0,38 mmol) 130 mg (0,23 mmol) Lawesson-reagenssel kevertettünk vízmentes toluolban 80 °C-on 3 órán át. Betöményítés után a maradékot kovasavgélen kromatografáltuk (etil-acetát/heptán = 1:1). Ilyen módon a kívánt vegyületből 40 mg-ot (38%) különítettünk el 120-121 °C olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,22$ (d, $J = 7$ Hz, 3 H),
 1,93 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 4,75 (s, 2 H), 5,20

(q, $J = 7$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 7,44

(d, $J = 9$ Hz, 1 H), 12,75 ppm (széles s, 1 H).

MS (M + H)⁺ = 278

21. példa

(1'S,3S)-6-[1'-(Metoxi-karbonil)-etil-amino]-3-metil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2-(1H)-on előállítás

A 2. példa szerinti B vegyületből 1,63 g-ot (5 mmol) 1 atmoszféra nyomású hidrogénnel Raney-nikkel katalizátor jelenlétében hidráltunk a 2. példa A vegyületének előállításához használt módon. Feldolgozás után a terméket kovasavgélen kromatografáltuk (etil-acetát/ecetsav = 150:1). Ilyen módon a kívánt termékből 510 mg-nyi mennyiséget (39%) kaptunk 191-192 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,25$ (d, $J = 7,5$ Hz, 3 Hz), 1,32 (d, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 3,60 (s, 3 H), 3,84 (dq, $J = 2$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 4,35 (dq, $J = 7,5$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,79 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 6,26 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,74 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 9,8 (széles s, 1 H).

MS (M + H)⁺ = 265

22. példa

(2RS)-2-Metil-1,2-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-3(4H)-on és

(3RS)-3-metil-3,4-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on előállítás

3,11 g (28 mmol) 4,5-diamino-pirimidint a 17. példában leírt módon reagáltattunk piroszőlásav-etilészterrel (reakciófeltételek: 12 óra 85 °C-on). A kapott csapadékot leszívtuk, megszáritottuk, és az 1. példában ismertetett módon palládiumos katalízisnek vetettük alá (10% Pd csontszénen). Az így kapott nyersterméket kovasavgélen kromatografáltuk (etil-acetát/metanol = 10:1). Ilyen módon

3,0 g (65%) (2RS)-2-metil-1,2-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-3-(4H)-ont kaptunk 165 °C olvadásponttal és 0,404 g (9%) (3RS)-3-metil-3,4-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2-(1H)-ont >290 °C olvadásponttal.

(2RS)-2-Metil-1,2-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-3(4H)-3on

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,29 (d, J = 7 Hz, 3 H), 3,98 (dq, J = 7 Hz, J = 2 Hz, 1 H), 6,48 (széles s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 11,1 (széles s, 1 H).

MS (M + H)⁺ = 165

(3S)-3-Metil-3,4-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,36 (d, J = 7 Hz, 3 H), 4,18 (dq, J = 7 Hz, J = 2 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 10,45 (s, 1 H).

MS (M + H)⁺ = 165

(A két szerkezet meghatározását a 23. és 24. példa sze-

rinti megfelelő karbamátok NOE-NMR-kísérletei segítségével végeztük.)

23. példa

(3RS)-4-N-(Izopropoxi-karbonil)-3-metil-3,4-dihidro-
-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on előállítás

A 22. példa szerinti (3RS)-3-metil-3,4-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on 0,1 g-ját (0,61 mmol) a 3. példa szerinti módon reagáltattuk 0,81 ml (0,73 mmol) izopropil-klór-formiáttal, és a kapott nyersterméket kovasavgélen kromatografáltuk (etil-acetát). Ilyen módon 40 mg (26%) kívánt terméket kaptunk 155-156 °C olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,21 (d, 3 H), 1,25 (d, 3 H), 1,30 (d, 3 H), 4,75 (q, 1 H), 4,98 (hept., 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 11,0 (széles s, 1 H).

MS (M + H)⁺ = 251

24. példa

(2RS)-1-N-(Izopropoxi-karbonil)-2-metil-1,2-dihidro-
-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-3-(4H)-on előállítás

A 22. példa szerinti (2RS)-2-metil-1,2-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-3(4H)-on-ból 0,5 g-ot (3,05 mmol) a 3. példa szerinti módon reagáltattunk 4,05 ml (3,66 mmol) izopropil-klór-formiáttal, és a kapott nyersterméket kovasavgélen kromatografáltuk (etil-cetát/heptán = 2:1). Így 250 mg (33%) kívánt terméket kaptunk 160-162 °C olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,23 (d, 3 H), 1,28 (d,

3 H), 1,33 (d, 3 H), 4,88 (q, 1 H), 4,98 (hept., 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 11,68 (széles s, 1 H).

MS (M + H)⁺ = 251

25. példa

(2RS)-1-N-(Izopropoxi-karbonil)-2-metil-1,2-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-3(4H)-tion előállítás

A 24. példa szerinti 100 mg (2RS)-1-N-(izopropoxi-karbonil)-2-metil-1,2-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-3(4H)-ont a 20. példa szerinti módon reagáltattunk Lawesson-reagenssel. A nyerstermék betöményítése után kapott anyagot kovasavgélen kromatografáltuk (etil-acetát/heptán = 1:1). Ilyen módon 30 mg (28%) kívánt terméket kaptunk 203-204 °C olvadásponttal.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,26 (s, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 1,33 (s, 3 H), 4,98 (hept., 1 H), 5,31 (q, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 13,40 (széles s, 1 H).

MS (M + H)⁺ = 267

26. példa

S-3-Metil-tio-metil-3,4-dihidro-1,4,5,-triazanaftalin-2(1H)-on előállítás

A 2. példa szerinti módon, azonban egy mólekvalens trietil-amin felhasználása mellett 5 g (27 mmol) (-)-S-metil-L-cisztein-metil-észtert reagáltattunk 3,51 g (22,5 mmol) 2-klór-3-nitro-piridinnel 5 órán keresztül, 80 °C hőmérsékle-

ten. A reakcióterméket feldolgozás után kovasavgélen kromatografáltuk (n-heptán/acetón/metil-terc-butil-éter = 5:1:1). Ilyen módon 3,3 g (45%) N-(3-nitro-pirid-2-il)-(-)-S-metil-L-cisztein-metil-észtert kaptunk 95-97 °C olvadásponttal.

A terméket közvetlenül tovább reagáltattuk olyan módon, hogy a kapott 3,3 g-ot (12,2 mmol) a 15. példa szerinti módon metanolban Raney-nikkel katalizátor jelenlétében 1 atm nyomású hidrogénnel hidráltuk. Feldolgozás és kovasavgélen való kromatografálás (etil-acetát/n-heptán = 2:1) után 891 mg (35%) S-3-metil-tio-metil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-ont kaptunk 225-228 °C olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,07 (s, 3 H), 2,89 (m, 2 H), 4,36 (m, 1 H), 6,55 (dd, 1 H), 6,78 (széles s, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 10,48 (széles s, 1 H).

MS (M + H)⁺ = 210

27. példa

3-(RS)-Fenil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on előállítása

A 2. példa szerinti módon, azonban csupán egy mólekviválens trietil-amin jelenlétében 4,45 g (27 mmol) D/L fenil-glicin-metil-észtert reagáltattunk 3,51 g (22 mmol) 2-klór-3-nitro-piridinnel. Feldolgozás és oszlopkromatografálás (n-heptán/acetón/metil-terc-butil-éter = 5:1:1) után 3,27 g (42%) N-3-nitro-pirid-2-il)-(D,L)-fenil-glicin-metil-észtert kaptunk 70 °C olvadásponttal.

3,17 g (11 mmol) N-(3-nitro-pirid-2-il)-(D,L)-fenil-gli-

cin-metil-észtert a 2. példa szerinti módon hidráltunk Raney-nikkel katalizátor jelenlétében. Ilyen módon kovasavgélen végzett kromatografálás (etil-acetát/heptán = 1:2) után 1,11 g (45%) 3-(R,S)-fenil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-ont kaptunk 250 °C olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 5,08 (m, 1 H), 6,59 (m, 1 H), 6,96 (m, 1 H), 7,30 (m, 5 H), 7,45 (széles s, 1 H), 7,68 (m, 1 H), 10,55 (széles s, 1 H).

MS (M + H) $^+$ = 226

28. példa

4-Izopropoxi-karbonil-3-(R,S)-fenil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on és bisz(1,4-izopropoxi-karbonil)-3-(R,S)-fenil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on előállítás

A 3. példa szerinti módon reagáltunk a 27. példában ismertetett módon előállított 0,5 g (2 mmol) 3-(R,S)-fenil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2-(1H)-ont, hangyasav-halogenidként izopropil-klór-formiátot használva. Feldolgozás és kovasavgélen való kromatografálás (etil-acetát/n-heptán = 1:2) után 0,44 g (70,7%) 4-izopropoxi-karbonil-3-(R,S)-fenil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2-(1H)-ont kaptunk 227 °C olvadásponttal, valamint 0,1 g (13%) bisz(1,4-izopropoxi-karbonil)-3-(R,S)-fenil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2-(1H)-ont 98 °C olvadásponttal.

4-Izopropoxi-karbonil-3-(RS)-fenil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,23 (d, J = 7 Hz, 3 H),

1,33 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 4,98 (hept., 1 H), 5,91 (s, 1 H), 7,11 - 7,37 (m, 7 H), 8,08 (m, 1 H), 11,07 (széles s, 1 H).

MS $(M + H)^+ = 312$

Bisz(1,4-izopropoxi-karbonil)-3-(RS)-fenil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,26$ (d, 3 H), 1,31 (d, 3 H), 1,35 (2 d, 6 H), 5,01 (hept., 1 H), 5,16 (hept., 1 H), 6,13 (s, 1 H), 7,11 - 7,38 (m, 6 H), 7,66 (m, 1 H), 8,25 (m, 1 H).

MS $(M + H)^+ = 398$

29. példa

4-Izopropoxi-karbonil-3-(R,S)-fenil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-tion előállítás

200 mg (0,64 mmol) 4-izopropoxi-karbonil-3-(R,S)-fenil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-ont a 20. példa szerinti módon 10 órán át reagáltattunk 400 mg Lawesson-reagenssel 80 °C-on. A nyersterméket betöményítettük és kovasavgélen kromatografáltuk (etil-acetát/n-heptán = 1:2). Ilyen módon 130 mg (62%) 4-izopropoxi-karbonil-3-(R,S)-fenil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2-(1H)-tiont kaptunk 188-189 °C olvadásponttal.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,28$ (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 5,00 (hept., 1 H), 6,38 (s, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 7,25 - 7,37 (m, 5 H), 7,51 (m, 1 H), 8,15 (m, 1 H), 13,11 (széles s,

1 H).

MS (M + H)⁺ = 328

Az alábbi 30-46. példák szerinti vegyületeket a fentebb ismertetett módszerekkel állítottuk elő. A szintetizált vegyületek fizikai adatait az alábbiakban adjuk meg.

30. példa

3,3-Dimetil-6-metoxi-7-pirid-4-il-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on

Olvadáspont: >270 °C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,33 (s, 6 H), 3,83 (s, 3H), 7,15 (széles s, 1 H), 7,26 (széles s, 1 H), 7,50 (m, 2H), 8,51 (m, 2 H), 10,20 (széles s, 1 H).

MS (M+1)⁺ = 285

31. példa

3-Fenil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on

Olvadáspont: 250 °C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 5,08 (m, 1 H), 6,59 (dd, J = 5Hz és 7 Hz, 1 H), 6,96 (dd, J = 747 és 1 Hz, 1 H), 7,30 (m, 5 H), 7,45 (széles s, 1 H), 7,68 (dd, 1 H), 10,55 (széles s, 1 H).

MS (M+1)⁺ = 226

32. példa

6-Klór-3-metil-tio-metil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on

Olvadáspont: 202-204 °C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,08 (s, 3 H), 2,73-3,05 (m, 2 H), 4,43 (m, 1 H), 6,53 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6,91 (d, 1 H), 8,38 (széles s, 1 H), 10,62 (széles s, 1 H).

MS (M+1)⁺ = 224

33. példa

4-Izopropoxi-karbonil-3-metil-tio-metil-3,4-dihidro-
-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on

Olvadáspont: 127-130 °C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,22 (d, J = 7 Hz, 3 H), 4,30 (d, J = 7 Hz, 3 H), 2,05 (s, 3 H), 2,49 (dd, J = 9 Hz és 8 Hz, 1 H), 2,73 (dd, J = 5 Hz és 13 Hz, 1 H), 4,90 (m, 1 H), 7,18 (dd, J = 5 Hz és 8 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 8 Hz és 1 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 5 Hz és 1 Hz, 1 H), 10,88 (széles s, 1 H).

MS (M+1)⁺ = 296

34. példa

6-Klór-3-fenil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on

Olvadáspont: 236 °C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 5,13 (széles s, 1 H), 6,63 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,23-7,43 (m, 5 H), 7,93 (széles s, 1 H), 10,63 (széles s, 1 H).

MS (M+1)⁺ = 260

35. példa

6-Klór-1-izopropoxi-karbonil-3-fenil-3,4-dihidro-1,4,5-

-triazá-naftalin-2(1H)-on

Olvadáspont: 162-163 °C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (d, J = 7 Hz, 6 H),
5,12 (hept, J = 7 Hz, 1 H), 5,36 (m, 1 H), 6,77 (d, J = 8
Hz, 1 H), 7,20-7,45 (m, 6 H), 8,36 (széles s, 1 H).

MS (M+1)⁺ = 346

36. példa

6-Klór-4-izopropoxi-karbonil-3-metil-tio-metil-3,4-
-dihidro-1,4,5-triazá-naftalin-2(1H)-on

Olvadáspont: 198-200 °C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,36 (d, J = 7 Hz, 6 H),
2,08 (s, 3 H), 2,80-3,00 (m, 2 H), 4,52 (m, 1 H), 5,14
(hept. J = 7 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,21 (d,
J = 9 Hz, 1 H), 7,64 (széles s, 1 H).

MS (M+1)⁺ = 330

37. példa

4-Izopropoxi-karbonil-3-metil-tio-metil-3,4-dihidro-
-1,4,5-triazá-naftalin-2(1H)-tion

Olvadáspont: 188-191 °C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,23 (d, J = 7 Hz, 3 H),
1,28 (d, J = 7 Hz, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 2,46 (dd, J = 4 Hz
és 14 Hz, 1 H), 2,83 (dd, J = 4 Hz és 14 Hz, 1 H), 4,93
(hept. 1H), 5,31 (dd, J = 4 Hz és 12 Hz), 7,25 (dd, J =
5 Hz és 8 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J = 1 Hz és 5 Hz, 1 H).

MS (M+1)⁺ = 312

38. példa

3-Metil-tio-metil-3-metoxi-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-
-naftalin-2(1H)-on

Olvadáspont: 173-174 °C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,08 (s, 3 H), 2,86 (m, 2H), 3,71 (s, 3 H), 4,29 (m, 1 H), 5,95 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,77 (széles s, 1 H), 6,93 (d, 1H), 10,25 (széles s, 1 H).

MS (M+1)⁺ = 240

39. példa

6-Klór-3-fenil-1-(izopropenil-oxi-karbonil)-3,4-dihidro-
-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on

Olvadáspont: 147-148 °C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,02 (s, 3 H), 4,96 (2s, 2 H), 5,37 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,23-7,45 (m, 6 H), 8,31 (d, J = 2 Hz, 1 H).

MS (M+1)⁺ = 344

40. példa

3-Metil-szulfinil-metil-4-izopropoxi-karbonil-3,4-
-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on

Olvadáspont: 157-159 °C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,22 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1,28 (d, J = 7 Hz, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 2,78-3,13 (m, 2 H), 4,92 (hept., J = 7 Hz, 1 H), 5,20 (m, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 8,13 (m, 1 H), 10,95 (széles s, 1 H).

MS (M+1)⁺ = 312

41. példa

3-Metil-szulfonil-metil-4-izopropoxi-karbonil-3,4-
-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on

Olvadáspont: 209-212 °C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,20 (d, J = 7 Hz, 3 H),
1,28 (d, J = 7 Hz, 3 H), 2,98 (s, 3 H), 3,20-3,48 (m, 2 H),
4,92 (hept., 1 H), 5,36 (dd, J = 4 Hz és 9 Hz, 1 H), 7,27
(dd, J = 5 Hz és 8 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 2 Hz és 8 Hz,
1 H), 7,14 (dd, J = 5 Hz és 2 Hz), 11,03 (széles s, 1 H).

MS (M+1)⁺ = 328

42. példa

4-Izopropoxi-karbonil-3-metil-tio-metil-3,4-dihidro-1,4,5-
-triaza-naftalin-2(1H)-on

Olvadáspont: 176 °C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,20 (d, J = 7 Hz, 3 H),
1,26 (d, J = 1 Hz, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 4,92 (hept. és m
ránhelyeződve, 2 H), 7,11 (dd, J = 4 Hz és 8 Hz, 1 H), 7,48
(dd, J = 8 Hz és 1 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J = 4 Hz és 1 Hz,
1 H), 9,61 (széles s, 1 H), 10,03 (széles s, 1 H).

MS (M+1)⁺ = 311

43. példa

3-Metil-6-propil-amino-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-
-2(1H)-on

Olvadáspont: 190 °C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,90 (t, J = 7 Hz, 3 H),
1,25 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1,49 (hex., 2 H), 3,05 (dt, J = 7

Hz, 2 H), 3,83 (dq, J = 8 Hz és 2 Hz, 1 H), 5,71 (d, J = 8 Hz, 1 H), 5,75 (széles s, J = 7 Hz, 1 H), 6,21 (széles s, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 9,78 (széles s, 1 H).

MS (M+1)⁺ = 221

44. példa

3-Metil-6-(4-metil-1-piperazinil)-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on

Olvadáspont: 172 °C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,27 (d, J = 7 Hz, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 2,36 (t, J = 5 Hz, 4 H), 3,30 (t, 4 H), 3,88 (dq, J = 7 Hz és 2 Hz, 1 H), 5,98 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6,43 (széles s, 1 H), 6,85 (d, 1 H), 9,97 (széles s, 1 H).

MS (M+1)⁺ = 262

45. példa

3-Metil-6-(N-n-propil-izopropoxi-karbonil-amino)-4-izopropil-karbonil-5-azakinoxalin-2(1H)-on

Olvadáspont: 65 °C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,83 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1,09-1,33 (m, 15 H), 1,54 (pent., J = 7 Hz, 2 H), 3,81 (m, 2 H), 4,74-5,05 (m, 3 H), 7,36 (pr 5, 2H), 10,75 (széles s, 1 H).

MS (M+1)⁺ = 393

46. példa

3-Metil-6-(izopropoxi-karbonil-amino)-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on

Olvadáspont: hab.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,23 (d, J = 7 Hz, 6 H), 1,28 (d, J = 7 Hz, 3 H), 3,94 (dq, J = 7 Hz és 2 Hz, 1 H), 4,85 (hept, 1 H), 6,60 (széles s, 1 H), 6,94 (p5q, 2 H), 9,28 (széles s, 1 H), 10,22 (széles s, 1 H).

MS (M+1) $^+$ = 265

A fentebb ismertetett példákön kívül a találmány oltalmi köre alá eső vegyületek példáulként még az alábbiakat nevezzük meg:

(2RS)-1-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-2-metil-1,2-dihidro-
-1,4,6-triaza-naftalin-3(4H)-tion

(3RS)-4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3-metil-3,4-dihidro-
-1,4,6-triaza-naftalin-2(1H)-tion

(2RS)-2-metil-1-N-(3-metil-2-buten-1-il)-1,2-dihidro-1,4,6-
-triaza-naftalin-3(4H)-tion

(3S)-6-klór-3-metil-4-N-(3-metil-2-buten-1-il)-3,4-dihidro-
-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-tion

6-klór-3-metil-4-N-(2-pikolil)-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-
-naftalin-2(1H)-tion

6-[1-(metoxi-karbonil)-etil-amino]-3-metil-4-N-(2-pikolil)-
-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on

(3RS)-3-metil-4-N-(3-metil-4-buten-1-il)-3,4-dihidro-1,4,6-
-triaza-naftalin-2(1H)-tion

6-klór-3,3-dimetil-4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3,4-
-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on

6-klór-3,3-dimetil-4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3,4-

-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-tion
 6-klór-3,3-dimetil-4-N-(2-pikolil)-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-
 -naftalin-2(1H)-on
 6-klór-3,3-dimetil-4-N-(2-pikolil)-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-
 -naftalin-2(1H)-tion
 3,3-dimetil-4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-6-metoksi-3,4-
 -dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on
 3,3-dimetil-4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-6-metoksi-3,4-
 -dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-tion
 3,3-dimetil-6-metoksi-4-N-(2-pikolil)-3,4-dihidro-1,4,5-
 -triaza-naftalin-2(1H)-on
 3,3-dimetil-6-metoksi-4-N-(2-pikolil)-3,4-dihidro-1,4,5-
 -triaza-naftalin-2(1H)-tion
 6-dimetil-amino-3,3-dimetil-6-metoksi-3,4-dihidro-1,4,5-
 -triaza-naftalin-2(1H)-on
 3,3-dimetil-6-metoksi-4-N-(2-metil-tio-etil)-3,4-dihidro-1,4,5-
 -triaza-naftalin-2(1H)-on
 3,3-dimetil-6-metoksi-4-N-(2-metil-tio-etil)-3,4-dihidro-1,4,5-
 -triaza-naftalin-2(1H)-tion
 6-klór-3-metil-tio-metil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-
 -2(1H)-on
 6-klór-4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3-metil-tio-metil-3,4-
 -dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on
 6-klór-4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3-metil-tio-metil-3,4-
 -dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-tion
 6-metoksi-3-metil-tio-metil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-
 -2(1H)-on
 4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-6-metoksi-3-metil-tio-metil-3,4-

-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on
 4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-6-metoxi-3-metil-tio-metil-3,4-
 -dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-tion
 6-klór-4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-3-metil-tio-metil-3,4-
 -dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on
 6-klór-4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-3-metil-tio-metil-3,4-
 -dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-tion
 4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-6-metoxi-3-metil-tio-metil-3,4-
 -dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on
 4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-6-metoxi-3-metil-tio-metil-3,4--
 dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-tion
 4-N-acetil-3-fenil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on
 4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3-fenil-3,4-dihidro-1,4,5-
 -triaza-naftalin-2(1H)-on
 4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3-fenil-3,4-dihidro-1,4,5-
 -triaza-naftalin-2(1H)-tion
 4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3-(2,6-diklór-fenil)-3,4-
 -dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on
 4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3-(2,6-diklór-fenil)-3,4-
 -dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-tion
 4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-3-(2,6-diklór-fenil)-3,4-
 -dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on
 4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-3-(2,6-diklór-fenil)-3,4-
 -dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-tion
 1-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-2-metil-tio-metil-1,2-dihidro-
 -1,4,6-triaza-naftalin-3(4H)-on
 1-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-2-metil-tio-metil-1,2-dihidro-
 -1,4,6-triaza-naftalin-3(4H)-tion

1-N-(izopropil-oxi-karbonil)-2-metil-tio-metil-1,2-dihidro-
-1,4,6-triaza-naftalin-3(4H)-on

1-N-(izopropil-oxi-karbonil)-2-metil-tio-metil-1,2-dihidro-
-1,4,6-triaza-naftalin-3(4H)-tion

2-(etoxi-karbonil-metil)-1-N-(izopropil-oxi-karbonil)-1,2-
-dihidro-1,4,6-triaza-naftalin-3(4H)-on

3-(etoxi-karbonil-metil)-4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-3,4-
-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on

6-klór-3-(etoxi-karbonil-metil)-4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-
-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on

3-(etoxi-karbonil-metil)-4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-6-
-metoxi-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on

6-dimetil-amino-3-(etoxi-karbonil-metil)-3,4-dihidro-1,4,5-
-triaza-naftalin-2(1H)-on

6-dimetil-amino-3-(etoxi-karbonil-metil)-4-N-(izopropil-oxi-
-karbonil)-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on

5,8-di-(trifluor-metil)-4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3,4-
-dihidro-1,4,6,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on

5,8-diklór-4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3-metil-3,4-
-dihidro-1,4,6,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on

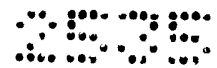
5-klór-4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-3-metil-tio-metil-3,4-
-dihidro-1,4,6,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on

5-klór-4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-3-metil-tio-metil-3,4-
-dihidro-1,4,6,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-tion

8-klór-4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-3-metil-tio-metil-3,4-
-dihidro-1,4,6,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on

8-klór-4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-3-metil-tio-metil-3,4-

-dihidro-1,4,6,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-tion
 4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-5-metoksi-3-metil-tio-metil-3,4-
 -dihidro-1,4,6,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on
 4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-5-metoksi-3-metil-tio-metil-3,4-
 -dihidro-1,4,6,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-tion
 4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-8-metoksi-3-metil-tio-metil-3,4-
 -dihidro-1,4,6,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on
 4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-8-metoksi-3-metil-tio-metil-3,4-
 -dihidro-1,4,6,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-tion
 5-klór-4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-3-metil-tio-metil-3,4-
 -dihidro-1,4,6,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on
 5-klór-4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-3-metil-tio-metil-3,4-
 -dihidro-1,4,6,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-tion
 8-klór-4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-3-metil-tio-metil-3,4-
 -dihidro-1,4,6,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on
 8-klór-4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-3-metil-tio-metil-3,4-
 -dihidro-1,4,6,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-tion
 4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-5-metoksi-3-metil-tio-metil-3,4-
 -dihidro-1,4,6,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on
 4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-5-metoksi-3-metil-tio-metil-3,4-
 -dihidro-1,4,6,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-tion
 4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-8-metoksi-3-metil-tio-metil-3,4-
 -dihidro-1,4,6,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on
 4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-8-metoksi-3-metil-tio-metil-3,4-
 -dihidro-1,4,6,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-tion
 4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3-metil-3,4-dihidro-1,4,5,7-
 -tetraaza-naftalin-2(1H)-on
 4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3-metil-3,4-dihidro-1,4,5,7-



-tetraaza-naftalin-2(1H)-tion
4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-
-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on
4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-
-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-tion
4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-3-metil-tio-metil-3,4-dihidro-
-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on
4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-3-metil-tio-metil-3,4-dihidro-
-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-tion
6-klór-4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3-metil-3,4-dihidro-
-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on
6-klór-4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3-metil-3,4-dihidro-
-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-tion
6-klór-4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3,3-dimetil-3,4-
-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on
6-klór-4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3,3-dimetil-3,4-
-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-tion
6-klór-4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-3-metil-tio-metil-3,4-
-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on
6-klór-4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-3-metil-tio-metil-3,4-
-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-tion
6-amino-4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3-metil-3,4-dihidro-
-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on
6-amino-4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3-metil-3,4-dihidro-
-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-tion
6-amino-4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3,3-dimetil-3,4-
-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on

6-amino-4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-tion

6-amino-4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-3-metil-tio-metil-3,4-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on

6-amino-4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-3-metil-tio-metil-3,4-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-tion

4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-6-metoksi-3-metil-3,4-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on

4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-6-metoksi-3-metil-3,4-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-tion

4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3,3-dimetil-6-metoksi-3,4-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on

4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-3,3-dimetil-6-metoksi-3,4-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-tion

4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-6-metoksi-3-metil-tio-metil-3,4-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-on

4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-6-metoksi-3-metil-tio-metil-3,4-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-2(1H)-tion

1-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-2-metil-1,2-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-3(4H)-on

1-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-2-metil-1,2-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-3(4H)-tion

1-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-2,2-dimetil-1,2-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-3(4H)-on

1-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-2,2-dimetil-1,2-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-3(4H)-tion

1-N-(izopropil-oxi-karbonil)-2-metil-tio-metil-1,2-dihidro-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-3(4H)-on

1-N-(izopropil-oxi-karbonil)-2-metil-tio-metil-1,2-dihidro-
-1,4,5,7-tetraaza-naftalin-3(4H)-tion

4-N-(izopropil-oxi-karbonil)-3-metil-3,4-dihidro-1,4,5,7-
-tetraaza-naftalin-2(1H)-tion

4-N-(izopropenil-oxi-karbonil)-6-[1-(metoksi-karbonil)-etil-
amino]-3-metil-3,4-dihidro-1,4,5-triaza-naftalin-2(1H)-on.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

1) n jelentése 0, 1, 2 vagy 3,

az egyes R^1 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom; trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, hidroxil-, merkapto-, alkil-, cikloalkil-, alkoxi-, alkoxi-alkoxi-, alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonyl- vagy alkil-amino-csoport, ahol az alkilcsoportok fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, amino-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, acil-oxi-, acil-amino-, karboxi-, amino-karbonil- vagy alkil-oxi-karbonil-csoporttal szubsztituálva lehetnek;

nitro-, amino-, azido-, dialkil-amino-, piperidino-, piperazino-, n -metil-piperazino-, morfolino-, 1-pirrolidinil-, acil-, acil-oxi-, acil-amino-, ciano-, karbamoil-, karboxi-, alkil-oxi-karbonil-, hidroxil-szulfonyl- vagy szulfamoil-csoport,

vagy

szubsztituálatlan vagy legfeljebb öt egymástól független R^6 csoporttal szubsztituált fenil-, fenoxi-, fenoxi-karbonil-, fenil-tio-, fenil-szulfinil-, fenil-szulfonyl-, fenoxi-szulfonyl-, fenil-szulfonyl-oxi-, anilino-szulfonyl-, fenil-szulfonyl-amino-, benzoil-, heteroaroil- vagy heteroaril-csoport, ahol R^6

fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom vagy ciano-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, nitro-, amino-, azido-, alkil-, cikloalkil-, alkoxi-, alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-

szulfonil-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-oxi-karbo-
nil-, fenil-, fenoxi- vagy heteroaril csoport lehet,
V, W, Y és Z jelentése CH, CR¹ vagy N lehet, ahol a gyűrű
legalább egy és legfeljebb két nitrogénatomot tartalmaz,
X oxigén-, kén- vagy szelénatomot vagy N-R² képletű szubsztit-
tuált nitrogénatomot jelent, ahol R² az alább meghatározott
jelentésű,

R² és R⁵ azonos vagy eltérő lehet, és jelentésük egymástól
függetlenül hidrogénatom, hidroxil-csoport vagy alkilcsoport
lehet, amely utóbbi adott esetben szubsztituálva lehet
fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, ciano-,
amino-, merkaptó-, hidroxil-, aciloxi-, benzoil-oxi-, benzil-
oxi-, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-
tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-,
karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

alkenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet
fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, ciano-,
amino-, merkaptó-, hidroxil-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, ben-
zil-oxi, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, al-
kil-tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-
karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

alkinilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet flu-
or-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, ciano-, ami-
no-, merkaptó-, hidroxil-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-
oxi-, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-
tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-,
karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

cikloalkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet

fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, ciano-, amino-, merkapto-, hidroxil-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

cikloalkenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, ciano-, amino-, merkapto-, hidroxil-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

(cikloalkil)-(alkil)-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, ciano-, amino-, merkapto-, hidroxil-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

(cikloalkenil)-(alkil)-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, ciano-, amino-, merkapto-, hidroxil-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-, karboxi- vagy karbamoil-csoporttal;

alkil-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, ciano-, amino-, merkapto-, hidroxil-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, fenil-szulfonil-, oxo-, tioxo-,

karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

alkenil-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

(cikloalkil)-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

(cikloalkenil)-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

(cikloalkil)-(alkil)-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

(cikloalkenil)-(alkil)-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkil-oxi-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór- vagy brómatommal vagy hidroxil-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino- vagy alkil-tio-csoporttal;

alkenil-oxi-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkinil-oxi-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkil-tio-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-,

oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkenil-tio-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkil-amino- és dialkil-amino-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkenil-amino- és dialkenil-amino-karbonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkil-szulfonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, alkil-tio-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

alkenil-szulfonil-csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, alkoxi-, oxo- vagy fenilcsoporttal;

vagy legfeljebb öt egymástól független R^6 csoporttal szubsztituált aril-, aril-karbonil-, aril-(tio-karbonil)-, (aril-tio)-karbonil-, (aril-tio)-tio-karbonil-, aril-oxi-karbonil-, (aril-amino)-tio-karbonil-, aril-szulfonil-, aril-alkil-, aril-alkenil-, aril-alkinil-, aril-alkil-karbonil-, aril-alkenil-karbonil- vagy aril-alkoxi-karbonil-csoport, ahol R^6 jelentése a fenti,

vagy legfeljebb három egymástól független R^6 csoporttal szubsztituált heteroaril, heteroaril-alkil-, heteroaril-alkenil-, heteroaril-alkil-karbonil- vagy heteroaril-alkenil-karbonil-csoport,

R^3 és R^4 azonos vagy eltérő lehet és jelentésük egymástól

függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, amino-, merkapto-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, acil-amino-, benzil-oxi-, fenoxi-, alkoxi-, alkilamino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkil-szulfinil-, karboxi-, alkil-oxi-karbonil-, amino-karbonil- vagy karbamoilcsoporttal;

alkenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, amino-, merkapto-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi-, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkil-szulfinil-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

cikloalkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, amino-, merkapto-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi-, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkil-szulfinil-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

cikloalkenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, amino-, merkapto-, acil-oxi-, benzoil-oxi-, benzil-oxi-, fenoxi-, alkoxi-, alkil-amino-, dialkil-amino-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkil-szulfinil-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

vagy

legfeljebb 5 egymástól független R^6 csoporttal szubsztituált aril-, aril-alkil-, heteroaril- vagy heteroaril-alkil-csoport, ahol R^6 jelentése a fenti,

azoknak a vegyületeknek a kivételével, amelyekben R^2 és R^5 és/vagy R^3 és R^4 egyidejűleg hidrogénatomot jelent.

2. Az 1. igénypont szerinti (I), ill. (Ia) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

2) n jelentése 0, 1 vagy 2,

az egyes R^1 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül fluor-, klór- vagy brómatom vagy trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, hidroxil-, merkapto-, C_{1-6} -alkil-, C_{5-6} -cikloalkil-, C_{1-4} -alkoxi-, (C_{1-4} -alkoxi)-(C_{1-2} -alkoxi)-, C_{1-4} -alkil-tio-, C_{1-4} -alkil-szulfonil-, C_{1-4} -alkil-szulfonil- vagy C_{1-4} -alkil-amino-csoport, ahol az alkilcsoportok fluor- vagy klóratommal vagy hidroxil-, amino-, karboxi-, amino-karbonil- vagy C_{1-4} -alkil-oxi-karbonil-csoporttal szubsztituálva lehetnek;

amino-, di(C_{1-4} -alkil)-amino-, C_{1-4} -acil, C_{1-4} -acil-oxi-, C_{1-4} -acil-amino-, ciano-, karbamoil-, karboxi- vagy (C_{1-4} -alkil)-oxi-karbonil-csoport

vagy

egy R^6 szubsztituenssel helyettesített fenil-, fenoxi-, benzoil-, heteroaroil- vagy heteroarilcsoport,

ahol R^6 jelentése

fluor- vagy klóratom vagy trifluor-metil-, C_{1-4} -alkil-, C_{3-6} -cikloalkil-, vagy C_{1-4} -alkoxics csoport lehet,

V, W, Y és Z jelentése CH, CR^1 vagy N ahol a gyűrű legalább egy és legfeljebb két nitrogénatomot tartalmaz,

X jelentése oxigén vagy kénatom vagy $N-R^2$ általános képletű csoport, ahol R^2 az alább megadott jelentésű

R^2 és R^5 azonos és eltérő lehet, és jelentésük egymástól függetlenül

hidrogénatom vagy hidroxil-, C_{1-6} -alkil-, C_{2-6} -alkenil-,

C_{3-6} -alkinil-, C_{3-6} -cikloalkil-, C_{5-6} -cikloalkenil-, (C_{3-6} -cikloalkil)-(C₁₋₂-alkil)-, (C_{5-6} -cikloalkenil)-(C₁₋₂-alkil)-, C₁₋₆-alkil-karbonil-, C₂₋₆-alkenil-karbonil-, (C_{3-6} -cikloalkil)-karbonil-, (C_{5-6} -cikloalkenil)-karbonil-, (C_{3-6} -cikloalkil)-(C₁₋₂-alkil)-karbonil-, (C_{5-6} -cikloalkenil)-(C₁₋₂-alkil)-karbonil-, (C₁₋₆-alkil-oxi-karbonil-, C₂₋₆-alkenil-oxi-karbonil-csoport, adott esetben fluor- vagy klór-atommal vagy fenil- vagy hidroxilcsoporttal szubsztituálva; C₂₋₆-alkinil-oxi-karbonil-csoport, adott esetben fluor- vagy klóratommal vagy fenilcsoporttal szubsztituálva; C₁₋₆-alkil-tio-karbonil-, C₂₋₆-alkenil-tio-karbonil-, C₁₋₆-alkil-amino- és di(C₁₋₆)-alkil-amino-karbonil-, C₂₋₆-alkenil-amino-karbonil-, di(C₁₋₆-alkenil)-amino-karbonil-, C₁₋₆-alkil-szulfonil- vagy C₂₋₆-alkenil-szulfonil-csoport; vagy egy R⁶ csoporttal helyettesített aril-, aril-alkil-, aril-alkenil-, aril-alkinil-, aril-alkil-karbonil-, aril-alkenil-karbonil- vagy aril-alkoxi-karbonil-csoport, ahol az alkil-, alkenil-, ill. alkinilcsoport bármelyike 1-3 szénatomot tartalmazhat, és R⁶ jelentése a fenti, vagy legfeljebb két egymástól független R⁶ csoporttal szubsztituált heteroaril-, heteroaril-alkil-, heteroaril-alkenil-, heteroaril-alkil-karbonil- vagy heteroaril-alkenil-karbonil-csoport, ahol az alkil-, ill. alkenilcsoport bármelyike 1-3 szénatomot tartalmazhat, R³ és R⁴ azonos vagy eltérő lehet, és jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom vagy C₁₋₆-alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet hidroxil-, amino-, merkapto-, C₁₋₄-

-alkoxi-, C_{1-4} -alkil-amino-, di(C_{1-4} -alkil)-amino-, C_{1-4} -
-alkil-tio-, C_{1-4} -alkil-szulfonil-, C_{1-4} -alkil-szulfonil-,
karboxi-, C_{1-4} -alkil-oxi-karbonil- vagy amino-karbonil-
csoporttal;

C_{2-6} -alkenil-, C_{3-6} -cikloalkil- vagy C_{3-6} -cikloalkenilcso-
port,

legfeljebb két egymástól független R^6 csoporttal szubsztit-
tuált aril-, aril-alkil-, heteroaril- vagy heteroaril-alkil-
csoport, ahol az alkilcsoportok bármelyike 1-3 szénatomot
tartalmazhat, és R^6 jelentése a fenti,
kivéve azokat a vegyületeket, amelyekben R^2 és R^5 és/vagy R^3
és R^4 egyidejűleg hidrogénatomot jelent.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I), ill. (Ia) álta-
lános képletű vegyületek, ahol a képletben

3) n jelentése 0, 1 vagy 2,

az egyes R^1 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül
fluor-, klór- vagy brómatom vagy trifluor-metil-, trifluor-
-metoxi-, hidroxil-, merkapto-, C_{1-6} -alkil-, C_{1-4} -alkoxi-,
 C_{1-4} -alkil-tio-, amino-, C_{1-4} -alkil-amino-, di(C_{1-4} -alkil)-
-amino-, (C_{1-2} -alkil)-oxi-karbonil-(C_{1-4} -alkil)-amino-, C_{1-8} -
-acil- vagy C_{1-4} -acil-amino-csoport,

vagy

egy R^6 csoporttal szubsztituált fenilcsoport,

ahol R^6 jelentése fluor- vagy klóratom vagy trifluor-metil-,
 C_{1-4} -alkil- vagy C_{1-4} -alkoxicssoport lehet,

V, W, Y és Z jelentése CH, CR^1 vagy N, ahol a gyűrű legalább
egy és legfeljebb két nitrogénatomot tartalmaz,

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

R^2 és R^5 azonos vagy eltérő lehet, és jelentésük egymástól függetlenül

hidrogénatom vagy hidroxil-, C_{1-6} -alkil-, C_{2-6} -alkenil-, C_{3-6} -alkinil-, C_{1-6} -alkil-oxi-karbonil-, C_{2-6} -alkenil-oxi-karbonil-, C_{1-6} -alkil-tio-karbonil-, C_{2-6} -alkenil-tio-karbonil-, C_{1-6} -alkil-szulfonil- vagy C_{2-6} -alkenil-szulfonil-csoport;

vagy egy R^6 csoporttal szubsztituált aril-alkil- vagy aril-alkenil-csoport, ahol az alkil-, ill. alkenilcsoport bármelyike 1-3 szénatomot tartalmazhat, és R^6 jelentése a fenti, vagy legfeljebb két egymástól független R^6 csoporttal szubsztituált heteroaril-alkil-csoport, ahol az alkilcsoport 1-3 szénatomot tartalmazhat,

R^3 és R^4 azonos vagy eltérő lehet, és jelentésük egymástól függetlenül

hidrogénatom vagy C_{1-6} -alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet hidroxil-, amino-, merkapto-, C_{1-4} -alkoxi-, C_{1-4} -alkil-tio-, C_{1-4} -alkil-szulfonil-, C_{1-4} -alkil-szulfonil- vagy karboxicssoporttal;

C_{2-6} -alkenilcsoport,

legfeljebb két egymástól független R^6 csoporttal szubsztituált fenil- vagy benzilcsoport, ahol R^6 jelentése a fenti, kivéve azokat a vegyületeket, amelyekben R^2 és R^5 és/vagy R^3 és R^4 egyidejűleg hidrogénatomot jelent.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I), ill. (Ia) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

4) n jelentése 0 vagy 1,

az egyes R^1 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül

fluor- vagy klóratom vagy trifluor-metil-, hidroxil-, merkaptó-, C_{1-3} -alkil-, C_{1-3} -alkoxi-, C_{1-3} -alkil-tio-, amino-, C_{1-3} -alkil-amino-, di(C_{1-3} -alkil)-amino-, (C_{1-2} -alkil)-oxi-karbonil-(C_{1-4} -alkil)-amino vagy C_{1-3} -acil-amino-csoport, V, W, Y és Z jelentése CH, CR^1 vagy N, ahol a gyűrű legalább egy és legfeljebb két nitrogénatomot tartalmaz,

X oxigén- vagy kénatomot jelent,

R^2 és R^5 azonos vagy eltérő lehet, és jelentésük egymástól függetlenül

hidrogénatom vagy hidroxil-, C_{1-3} -alkil-, C_{2-6} -alkenil-, C_{1-4} -alkil-oxi-karbonil- vagy C_{2-4} -alkenil-oxi-karbonil-csoport,

vagy 2-, 3- vagy 4-pikolincsoport,

R^3 és R^4 azonos vagy eltérő lehet, és jelentésük egymástól függetlenül

hidrogénatom vagy C_{1-4} -alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet C_{1-2} -alkil-tio-, C_{1-2} -alkil-szulfonil- vagy C_{1-2} -alkil-szulfinil-csoporttal,

kivéve azokat a vegyületeket, amelyekben R^2 és R^5 és/vagy R^3 és R^4 egyidejűleg hidrogénatomot jelent.

5. Eljárás az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I), ill. (Ia) általános képletű vegyületek előállítására - ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , V, W, Y, Z és n jelentése az 1. igénypontban adott meghatározás szerinti -, **azzal jellemezve**, hogy

A) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása céljából, amelyekben X oxigénatomot jelent, míg R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , valamint V, W, Y, Z és n jelentése megegyezik az 1.-

4. igénypontokban az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerintivel, egy (II) általános képletű vegyületet - ahol R^1 , R^3 , R^4 , V , W , Y , Z és n jelentése megegyezik az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerintivel - egy (III) általános képletű vegyülettel - ahol R jelentése megegyezik az 1)-4) pontokban R^2 és R^5 vonatkozásában adott meghatározás szerintivel, kivéve a hidrogénatom, hidroxil-, alkoxi-, aril-oxi-, acil-oxi-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, aril-amino- és acil--amino- jelentéseket, és L^1 egy lehasadó csoportot jelent - reagáltatunk, vagy

B) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása céljából, amelyekben X oxigénatomot jelent, míg R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 , valamint V , W , Y , Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerinti, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben X oxigénatomot jelent, míg R^1 - R^5 , V , W , Y , Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerinti, kénezőszerrel reagáltatunk, vagy

C) olyan (Ia) általános képletű vegyületek előállítása céljából, amelyekben X , R^1 - R^5 , valamint V , W , Y , Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerinti, egy (IV), ill. (IVa) általános képletű vegyületet - ahol X , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , V , W , Y , Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározások szerinti - egy (III) általános képletű vegyülettel - ahol R jelentése megegyezik az 1)-4) pontokban az R^2 szubsztituensre adott meghatározások szerintivel, kivéve R^2 hidrogénatom, hidroxil-, alkoxi-, aril-oxi-, acil-oxi-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, aril-amino- vagy acil--amino-csoport jelentéseit, míg L^1 kilépő csoportot

jelent - reagáltatunk, vagy

D) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása céljából, amelyekben X oxigénatomot jelent és R^1-R^5 , valamint V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerinti, egy (V) általános képletű vegyületet - ahol R^1-R^5 , V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerinti, és L^2 jelentése hidroxil-, alkoxi-, adott esetben halogénezett acil-oxi-csoport vagy klór-, bróm- vagy jódatom - ciklizálunk, vagy

E) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása céljából, amelyekben X oxigénatomot jelent, R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom, míg R^1-R^3 , valamint V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerinti, egy (XI) általános képletű azakinoxalinon - ahol R^1-R^3 , V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerinti - C=N kötésére hidrogénatomot kapcsolunk, vagy

F) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása céljából, amelyekben X oxigénatomot jelent, míg R^1-R^5 , V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerinti, egy (VI) általános képletű vegyületet - ahol R^1 , R^2 , R^5 , V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerinti - kloroformmal vagy bromoformmal és egy (XIII) általános képletű vegyülettel - ahol R^3 és R^4 jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerinti - vagy egy (XIV) általános képletű α -(trihalogén-metil)-alkanollal - ahol Hal jelentése klór-, bróm- vagy jódatom, míg R^3 és R^4 jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározás szerinti - reagáltatunk, vagy

G) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására céljából, amelyekben X oxigénatomot jelent, míg R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározások szerinti, és

R^5 jelentése

C_{1-8} -alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, merkaptó-, hidroxil-, C_{1-6} -acil-oxi-, benzoil-oxi-, fenoxi-, C_{1-6} -alkoxi-, C_{1-6} -alkil-amino-, di(C_{1-6} -alkil)-amino-, C_{1-6} -alkil-tio-, ciano-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

C_{3-8} -alkenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, merkaptó-, hidroxil-, C_{1-6} -acil-oxi-, benzoil-oxi-, fenoxi-, C_{1-6} -alkoxi-, C_{1-6} -alkil-amino-, di(C_{1-6} -alkil)-amino-, C_{1-6} -alkil-tio-, ciano-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

C_{3-8} -alkinilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, merkaptó-, hidroxil-, C_{1-6} -acil-oxi-, benzoil-oxi-, fenoxi-, C_{1-6} -alkoxi-, C_{1-6} -alkil-amino-, di(C_{1-6} -alkil)-amino-, C_{1-6} -alkil-tio-, ciano-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

C_{4-8} -cikloalkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, merkaptó-, hidroxil-, C_{1-6} -acil-oxi-, benzoil-oxi-, fenoxi-, C_{1-6} -alkoxi-, C_{1-6} -alkil-amino-, di(C_{1-6} -alkil)-amino-, C_{1-6} -alkil-tio-, ciano-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

C_{5-8} -cikloalkenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, merkaptó-, hidroxil-, C_{1-6} -acil-oxi-, benzoil-oxi-, fenoxi-,

C₁₋₆-alkoxi-, C₁₋₆-alkil-amino-, di(C₁₋₆-alkil)-amino-, C₁₋₆-alkil-tio-, ciano-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;
 (C₁₋₆-alkoxi)-(C₁₋₆-alkil), di(C₁₋₆-alkil-amino)-(C₁₋₆-alkil)-, (C₃₋₆-cikloalkil)-alkil-, (C₆₋₈-cikloalkenil)-alkil-, legfeljebb öt egymástól független R⁶ csoporttal szubsztituált aril-alkil-, naftil-alkil- vagy heteroaril-alkil-csoport, ahol bármelyik alkilcsoport 1-3 szénatomot tartalmazhat, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R⁵ hidrogénatomot és X oxigénatomot jelent, míg R¹, R², R³, R⁴, V, W, Y, Z és n jelentése az 1)-4) pontokban adott meghatározások szerinti, redukcióval alkilezünk egy (XV) általános képletű karbonilvegyülettel, amelynek képletében R'' és R''' azonos vagy eltérő lehet, és jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom vagy C₁₋₇-alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jód-atommal vagy merkaptó-, hidroxil-, C₁₋₆-acil-oxi-, benzoil-oxi-, fenoxi-, C₁₋₆-alkoxi-, C₁₋₆-alkil-amino-, di(C₁₋₆-alkil)-amino-, C₁₋₆-alkil-tio-, ciano-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

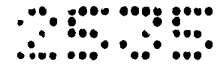
C₃₋₇-alkenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jód-atommal vagy fenil-, merkaptó-, hidroxil-, C₁₋₆-acil-oxi-, benzoil-oxi-, fenoxi-, C₁₋₆-alkoxi-, C₁₋₆-alkil-amino-, di(C₁₋₆-alkil)-amino-, C₁₋₆-alkil-tio-, ciano-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;

C₃₋₇-alkinilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jód-atommal vagy fenil-, merkaptó-, hidroxil-, C₁₋₆-acil-oxi-, benzoil-oxi-, fenoxi-, C₁₋₆-alkoxi-, C₁₋₆-alkil-amino-, di(C₁₋₆-alkil)-amino-, C₁₋₆-

-alkil-tio-, ciano-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;
 C₄₋₈-cikloalkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, merkaptó-, hidroxil-, C₁₋₆-acil-oxi-, benzoil-oxi-, fenoxi-, C₁₋₆-alkoxi-, C₁₋₆-alkil-amino-, di(C₁₋₆-alkil)-amino-, C₁₋₆-alkil-tio-, ciano-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;
 C₅₋₈-cikloalkenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal vagy fenil-, merkaptó-, hidroxil-, C₁₋₆-acil-oxi-, benzoil-oxi-, fenoxi-, C₁₋₆-alkoxi-, C₁₋₆-alkil-amino-, di(C₁₋₆-alkil)-amino-, C₁₋₆-alkil-tio-, ciano-, karboxi- vagy karbamoilcsoporttal;
 (C₁₋₆-alkoxi)-(C₁₋₅-alkil)-, di(C₁₋₆-alkil-amino)-(C₁₋₅-alkil)-, (C₃₋₆-cikloalkil)-alkil-, (C₆₋₈-cikloalkenil)-alkil-, legfeljebb öt egymástól független R⁶ csoporttal szubsztituált aril-alkil-, naftil-alkil- vagy heteroaril-alkilcsoport, ahol bármelyik alkilcsoport 0-2 szénatomot tartalmazhat, és ahol R'' és R''' 4-8-tagú gyűrű képzése mellett egymással össze lehet kapcsolva.

6. Gyógyszerkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I), ill. (Ia) általános képletű - ahol a szubsztituensek jelentése az 1. igénypont szerinti - egy vagy több vegyület hatásos mennyiségét tartalmazza a gyógyszerkészítésben szokásos hordozó- és adalékanyagokkal együtt.

7. Eljárás a 6. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény előállítására, **azzal jellemezve**, hogy az (I), ill. (Ia) általános képletű vegyület - ahol a szubsztituensek jelentése az 1. igénypont szerinti - hatásos mennyiségét a gyógyszerkészí-



tésben szokásosan használt hordozó-, adalék- és/vagy segéd-
anyagokkal elegyítve a gyógyszerkészítésben szokásos módon a
kívánt adagolási formájú gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

helyett a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegyiroda Kft.
2. (100)

Lul

2 vagy

2 696/93

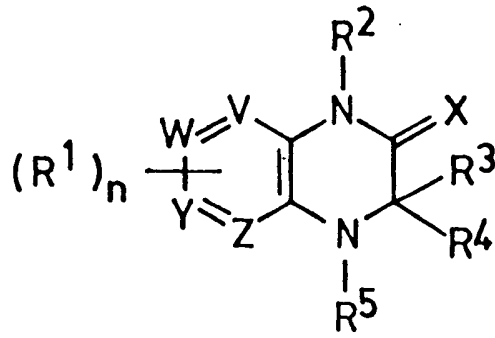
C-szekció

Magyarországi
Pályázat

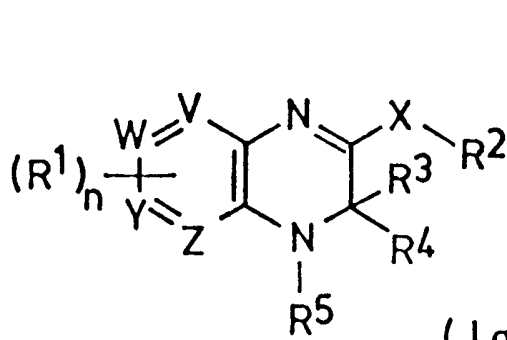
2508

2/1

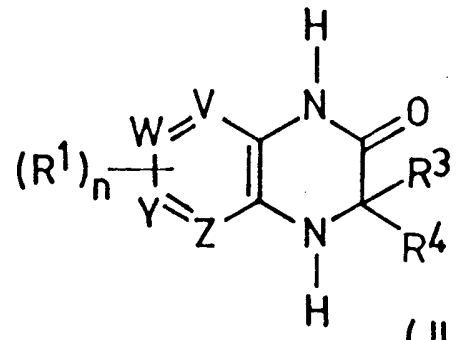
65302



(I) ✓



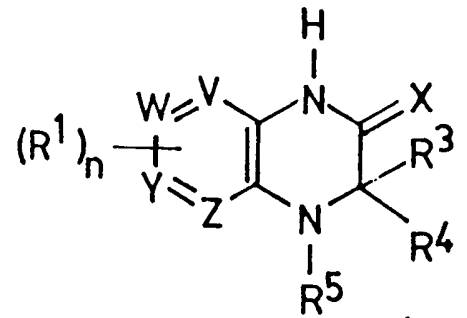
(Ia) ✓



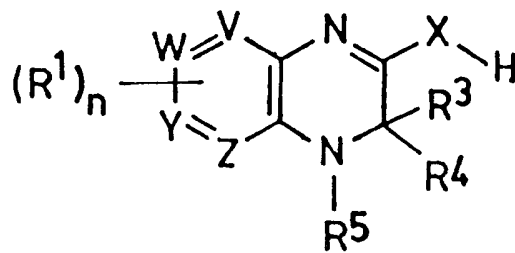
(II)

R-L¹

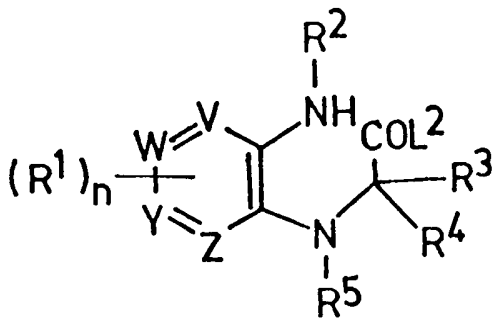
(III)



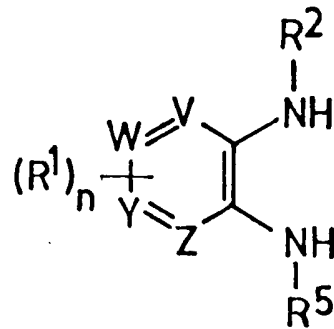
(IV)



(IVa)



(V)



(VI)

