

Eljárás N-aril-antranilsavak és e vegyületek származékainak előállítására

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

ismert gyulladásgátló hatású

A találmány tárgyát eljárás képezi N-aril-antranilsavak valamint ezek származékainak, így észtereinek, amidjainak és hidroxámsav-észtereinek előállítására. Az (I) általános képletű vegyületek ismert gyulladásgátló hatású szerek; ezen kívül némely N-aril-antranil-hidroxámsav-észter urális kináz enzim specifikusa következtében alkalmazható burjánzásos betegségek, mint rák és újraelzáródás kezelésére.

Az (I) általános képletben a szubsztituensek jelentése igen sokféle, így például

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxi- vagy arilcsoport;

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} jelentése például egymástól függetlenül választható halogénatom, alkil-, aril-, heterociklusos csoport, halogén-alkil-, $-CN$, $-(O)_m-(CH_2)_n-R^{11}$ vagy $-[N(H)]_m-(CH_2)_n-R^{11}$ csoport közül, vagy

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} közül bármelyik két szubsztituens, amelyek szomszédos gyűrű szénatomhoz kapcsolódnak, a szomszédos gyűrű szénatommal együtt például aril-, heterociklusos- vagy cikloalkilcsoportot képezhetnek, vagy

R^1 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez R^1 kapcsolódik, és például a szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú aromás vagy dihidroaromás gyűrűt képezhetnek,

~~R^{11} jelentése hidroxil-, $-CO_2H$ vagy $-N(R^{12})R^{13}$,~~

R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy R^{12} és R^{13} azon nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, he-

terociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0, 1, 2, 3, 4, továbbá

Z jelentése $-\text{COOH}$, $-\text{COOM}$, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{C(O)N(R}^{16})\text{R}^{17}$, $-\text{C(O)N(R}^{18})\text{OR}^{19}$, $-\text{NO}_2$ vagy $-\text{CN}$, ahol

M jelentése I. csoportozhoz tartozó fémkation vagy II. alcsoportozhoz tartozó fémkation,

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületet többféle módon állítják elő, így például (A) általános képletű vegyületet, ahol a képletben R^1 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} jelentése a tárgyi körben megadottal azonos, (B) általános képletű vegyülettel reagáltatnak, ahol a képletben Z, R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentiekben megadottal azonos, továbbá X jelentése halogénatom vagy $-\text{O-LG}$, ahol $-\text{LG}$ jelentése $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$ vagy $-\text{P(=O)(OR}^{20})_2$ általános képletű csoport, ahol R^{20} jelentése alkil- vagy arilcsoport, adott esetben egy oldószerben és 1-10 mólekvivalens bázis jelenlétében, ahol bázisként választható például:

I. csoportozhoz tartozó fémkation-hidrid vagy II. csoportozhoz tartozó fémkation-hidrid, vagy

jellemez a bra (I), (A), (B)
Le C. C. C. C. C.

Eljárás N-aril-antranilsavak és e vegyületek származékainak előállítási módjára**KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány tárgyát eljárás képezi N-aril-antranilsavak előállítására, amelyek kedvező hatású gyógyászati szerek, így például ismert gyulladás-gátlók. Ezen túlmenően az N-aril-antranilsavak közbenső termékként alkalmazhatók az N-aril-antranilamidok, N-aril-antranil-hidroxámsavak és N-aril-antranil-hidroxámsav-észterek előállításánál. Némely N-aril-antranil-hidroxámsav és N-aril-antranil-hidroxámsav-észter gátló hatást fejt ki bizonyos duális specifitású kináz enzimre, amelyek a burjánzásos betegségeknél, így rák betegségeknél és resztenózisnál játszanak szerepet.

A burjánzásos betegségeket a sejten belüli jelrendszer meghibásodása idézi elő, vagy pedig némely fehérje jelátvitel mechanizmusában fellépő rendellenesség. A rákbetegség jelentkezése például általában ezen jelátvivő fehérjék működésében fellépő hibáknak tulajdonítható, amely meghibásodások aktivitásukban bekövetkező változásnak vagy a sejtben mutatott koncentráció változásnak tulajdoníthatók. Így például egy sejt növekedési faktort termelhet, ami saját receptorához kötődik, és így belső kiválasztási hurok keletkezik, ami folyamatosan stimulálja a burjánzást. A sejten belüli jelző proteinek, mint az Ras mutációja vagy túlzott mértékű expresszálása hamis mitogén jeleket ad le a sejtben. A legáltalánosabb mutációk a Ras-t kódoló génekben fordulnak elő. A Ras egy G-fehérje, ami GTP-hez kötve aktiválódik, inaktivált állapotban van akkor, amikor GDP-hez kötődik. A Ras aktiválódása és inaktiválódása a normális működésű sejtekben szabályozva van.

A fentiekben említett növekedési faktor receptorok és számos egyéb mitogén receptor amikor aktiválódik, a Ras-t a GDP-hez kötött állapotból GTP-hez kötött állapotba viszi át. A szakemberek úgy gondolják, hogy a legtöbb sejttypusnál ez a jel képezi a burjánzás abszolút előfeltételét. Ezen jelátvivő rendszer meghibásodása különösen a Ras-GTP komplex dezaktiválódása gyak-

ran fordul elő rákos megbetegedéseknél, és a Ras-tól kiinduló jel kaszkádhoz vezet, amennyiben a Ras krónikusan aktiválódik.

Az aktivált Ras ezen kívül egy szerin/treonin kináz kaszkád aktiválását is előidézi. A Raf kináz család képezi a kináz csoportok egyikét, amelyről ismert, hogy aktiválásukhoz aktív Ras-GTP szükséges. A másik oldalon viszont a Raf kinázok aktiválják a mitogén által aktivált fehérje kinázt ("MAP kináz" vagy "MAPK")/extracelluláris jelek által szabályozott kinázt ("ERK"), amit "MAP/ERK kináz"-ként is ismernek ("MEK"), ami azután a három ismert MAP kináz közül legalább egyet aktivál, mégpedig az ERK-t. A MAP kináznak mitogének által történő aktiválása lényeges szerepet játszik a burjánzásnál, és ezen kináznak az aktiválásáról úgy gondolják, hogy ez maga elegendő a sejt transzformáció előidézésére. A Ras jeladás blokádjával (például egy domináns negatív Raf-1 fehérje alkalmazása révén) a mitogenézis teljes mértékben gátolható, akár sejt felszínén lévő receptoroktól, akár onkogén Ras mutánsoktól indult ki.

Noha a Ras maga nem protein kináz, mégis részt vesz a Raf és egyéb kinázok aktiválásában. Ez a részvétel legnagyobb valószínűséggel egy foszforilezési mechanizmuson keresztül történik. Így például a Raf és egyéb kinázok, amennyiben aktiválódnak, a MEK-et foszforilezik egymáshoz képest két közel eső szerin csoporton, mégpedig az S²¹⁸ és S²²²-n a MEK-1 esetében, amely foszforileződés előfeltétele a MEK, mint kináz aktiválódásnak. A foszforileződött MEK viszont foszforilezi a MAP kinázt az Y¹⁸⁵ tirozinen, és a T¹⁸³ treoninen. Ez a kétszeres foszforileződés a MAP kinázt legalább 100-szoros hatásúra aktiválja, és ez azt eredményezi, hogy az aktiválódott MAP kináz nagyszámú fehérje foszforileződését katalizálja, ideértve több transzkripciós faktor és egyéb kinázok foszforileződését. Ezen MAP kináz foszforilezések közül számos esetben mitózist előidéző módon aktiválják a

cél fehérjét, ahol a cél fehérje akár egy másik kináz, egy transzkripciós faktor vagy egyéb sejtfehérje lehet.

A MEK-et nemcsak a Raf-1, de egyéb kinázok is aktiválják, ideértve MEK-et magát, ami egy jel integráló kináz. Jelenleg úgy tudjuk, hogy a MEK nagy mértékben specifikus a MAP kináz foszforileződésére. A MEK számára szubsztrátumként ez ideig csak a MAP kinázt lehetett kimutatni, és a MEK nem foszforilezi a MAP kináz foszforilező szekvenciáján lévő peptideket, vagy éppen denaturált MAP kinázokat foszforilez. Úgy tűnik, hogy a MEK erősen kötődik a MAP kinázhoz, mielőtt azt foszforilezné, amiből feltételezhető, hogy a MEK által történő MAP kináz foszforilezéshez előzetesen a két fehérje közötti erős kölcsönhatás kialakulására van szükség. Ennek következtében feltételezik, hogy a MEK szelektív gátlásával esetleg az alloszter mechanizmuson keresztül hatva, és nem az ATP kötési hely szokásos blokádját megcélozva, kedvező eredményeket lehet elérni.

A találmány tárgyát olyan vegyületek előállítása képezi, amelyek a MEK kináz aktivitás specifikus inhibitorai. Enzim vizsgálatokkal és teljes sejt vizsgálatokkal egyaránt igazolható volt, hogy a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek gátolják a MEK által előidézett MAP kináz foszforileződését, így meggátolva a MAP kináz aktiválódását olyan sejtekben, ahol a Raf kaszkád már aktiválódott. Ezen enzimgátlás egyik eredménye az, hogy némely sejttípusnál megfordítható a fenotípus transzformálódása, ami mérhető a transzformált sejtek korlátlan szaporodási képességén, továbbá némely transzformált sejtvonal azon képességén, hogy külső mitogénektől függetlenül burjánzásra képesek.

Ily módon célszerű olyan eljárást kidolgozni az N-aril-antranilsavak előállítására, ahol magas a hozam, és minimális mennyiségű anilin-származék alkalmazásra van szükség, amely vegyületek előállítása nehézkes és drága, továbbá az el nem reagált felesleges mennyiségű anilin-származékoknak a reak-

ció teljessé válása után a reakcióelegyből való eltávolítása nem egyszerű művelet. Egy ilyen kedvező eljárás segítségével azután eredményesen lehet az N-aril-antranilsav-származékokat ipari méretben előállítani.

A találmány szerinti megoldás nem várt módon olyan eljárást mutat be, amelynek segítségével magas hozammal N-aril-antranilsav vegyületek és ezek származékai állíthatók elő, ahol az eljárás során mintegy 1 mólekvalens anilint mintegy 1 mólekvalens orto-halogén-benzoesavval reagáltatunk. Így például a tömeghatás törvénnyel ellentétben a találmány szerinti eljárásnál a termék hozama nagyobbak mutatkozott, mint azon eljárások hozama, ahol 2 mólekvalens anilin vegyületet alkalmaztak. Ezen túlmenően a találmány szerinti eljárás lehetővé teszi az N-aril-antranilsavak és ezek származékainak ipari méretű előállítását. A találmány szerinti eljárás ezen előnyeit a leírásban az alábbiakban részletesen ismertetjük.

A találmány összefoglalása

A találmány tárgyát képezi az 1. megoldás szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására, ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxi- vagy arilcsoport;

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} jelentése egymástól függetlenül választható hidrogénatom, halogénatom, alkil-, aril-, heterociklusos csoport, halogén-alkil-, alkoxi-, nitro-, $-CN$, $-(O)_m-(CH_2)_n-R^{11}$ vagy $-[N(H)]_m-(CH_2)_n-R^{11}$ csoport közül, ahol a képletekben

m, n és R^{11} jelentése az alábbiakban megadottal azonos, vagy

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} közül bármelyik két szubsztituens, amelyek szomszédos gyűrű szénatomokhoz kapcsolódnak, a szomszédos gyűrű szénatomokkal együtt aril-, heteroaril-, heterociklusos- vagy cikloalkilcsoportot képezhetnek, ahol a gyűrűben összesen 4-7 gyűrűatom lehet jelen, vagy

R^1 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez R^1 kapcsolódik, és a szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, és azon szénatommal együtt, amely az R^1 -et hordozó nitrogénatommal szomszédos, és azon szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú, aromás vagy dihidroaromás gyűrűt képezhetnek, amelyekben a szénatomok mellett egy vagy két nitrogénatom van jelen,

R^{11} jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-\text{CO}_2\text{H}$ vagy $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^{13}$,

R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy R^{12} és R^{13} azon nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10-tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0, 1, 2, 3, 4, továbbá

Z jelentése $-\text{COOH}$, $-\text{COOM}$, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{COR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})\text{OR}^{19}$, $-\text{NO}_2$ vagy $-\text{CN}$, ahol

M jelentése I. csoportozhoz tartozó fémkation vagy II. alcsoportozhoz tartozó fémkation,

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

az (I) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy (A) általános képletű vegyületet, ahol a képletben R^1 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} jelentése a tárgyi körben megadottal azonos, (B) általános képletű vegyülettel reagáltatunk,

ahol a képletben

Z , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentiekben megadottal azonos, továbbá X jelentése halogénatom vagy $-O-LG$, ahol $-LG$ jelentése $-SO_2R^{20}$ vagy $-P(=O)(OR^{20})_2$ általános képletű csoport, ahol R^{20} jelentése alkil- vagy arilcsoport,

adott esetben egy oldószerben és mintegy 1-10 mólekvalens bázis jelenlétében, ahol bázisként választható:

I. csoporthoz tartozó fémkation-hidrid vagy II. csoporthoz tartozó fémkation-hidrid, ideértve a lítium-hidridet, nátrium-hidridet, kálium-hidridet és kalcium-hidridet,

I. csoporthoz tartozó fémkation-dialkil-amid vagy II. csoporthoz tartozó fémkation-dialkil-amid, ideértve a lítium-diizopropil-amidot,

I. csoporthoz tartozó fémkation-amid vagy II. csoporthoz tartozó fémkation-amid, ideértve a lítium-amidot, nátrium-amidot, kálium-amidot, valamint

I. csoporthoz tartozó fémkation-alkoxid vagy II. csoporthoz tartozó fémkation-alkoxid, ideértve a nátrium-etoxidot, kálium-terc-butoxidot és magnézium-etoxidot,

amikor a reakciót megfelelő hőmérsékleten és kellő ideig végezve (I) általános képletű vegyületet kapunk.

A találmány további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti eljárás, ahol bázisként lítium-diizopropil-amid, lítium-hidrid, nátrium-hidrid, kálium-hidrid, lítium-amid, nátrium-amid, kálium-amid, nátrium-metoxid, nátrium-etoxid és kálium-terc-butoxid közül választott.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti eljárás, ahol bázisként lítium-hidrid, nátrium-hidrid és kálium-hidrid közül választott.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti azon eljárás, ahol bázisként lítium-hidridet alkalmazunk.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti azon eljárás, ahol bázisként lítium-amid, nátrium-amid és kálium-amid közül választott.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti azon eljárás, ahol bázisként lítium-amidot alkalmazunk.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti azon eljárás, ahol bázisként lítium-diizopropil-amidot alkalmazunk.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti azon eljárás, ahol bázisként nátrium-metoxid, nátrium-etoxid és kálium-terc-butoxid közül választott.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti azon eljárás, ahol a reakció kezdetén 1-5 mol ekvivalens bázist alkalmazunk, majd adott esetben a reakcióelegyhez egy idő eltelte után további 0,5-4 mólek-vivalens bázist adunk, ahol ezen utóbb hozzáadott további 0,5-4 mólek-vivalens bázist egy adagban vagy egymást követően nem azonos vagy azonos mennyiségű adagokban, nem azonos vagy azonos időközökben adjuk hozzá.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti azon eljárás, ahol a fent említett további 0,5-4 mólek-vivalens bázist csökkenő mennyiségű nem azonos adagokban egymást követően adjuk a reakcióelegyhez.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti azon eljárás, ahol a (B) általános képletű vegyületben Z jelentése -COOH és 2 mólek-vivalens mennyiségű bázist alkalmazunk a reakció kezdetén vagy Z jelentése -COOM és 1 mol ekvivalens bázist alkalmazunk a reakció kezdetén, majd a

fent említett 0,5 - 4 további mólekvalens bázist egymást követően adjuk a reakcióelegyhez csökkenő mennyiségű nem azonos adagokban az alábbiak szerint: mintegy 0,5 mólekvalenst, ezután mintegy 0,25 mólekvalenst, ezután mintegy 0,13 mólekvalenst, ezután mintegy 0,06 mólekvalenst, adott esetben ezután mintegy 0,03 mólekvalenst, ezután mintegy 0,015 mólekvalenst.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti azon eljárás, ahol R^1 jelentése hidrogénatom.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti azon eljárás, ahol X jelentése fluoratom.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti azon eljárás, ahol X jelentése -O-LG, ahol -LG jelentése $-SO_2CF_3$ vagy $-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti azon eljárás, ahol X jelentése -O-LG, ahol -LG jelentése $-SO_2CF_3$ vagy $-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$, ezen kívül a reakcióelegy szerves palládium katalizátort tartalmaz.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti azon eljárás, ahol R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkoxycsoport, fluoratom, klóratom, brómatom és jódatom közül választott.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti azon eljárás, ahol az R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} szubsztituenseket egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport, fluoratom, klóratom, brómatom és jódatom közül választjuk.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti azon eljárás, ahol Z jelentése $-COOH$ vagy $-COOM$.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti azon eljárás, ahol R^1 jelentése hidrogénatom, X jelentése fluoratom, az R^2 , R^3 , R^4 és R^5 szubsztituensek egymástól függetlenül hidrogénatom, alkoxycsoport, fluor-

atom, klóratom, brómatom és jódatom közül választottak, az R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} szubsztituensek egymástól függetlenül hidrogénatom, metilcsoport, fluoratom, klóratom, brómatom és jódatom közül választottak, továbbá Z jelentése -COOH vagy -COOM csoport.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti azon eljárás, ahol a reakciót oldószer jelenlétében végezzük, és az oldószer acetonitrilt, tetrahidrofuránt, 1,2-dietoxi-etánt, 2,2-dimetoxi-propánt, 1,2-dimetoxi-propánt, dietil-étert, dioxánt vagy metil-terc-butyl-étert tartalmaz.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti azon eljárás, ahol a reakciót oldószerben végezzük, és oldószerként tetrahidrofurán vagy acetonitril van jelen.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti azon eljárás, ahol a reakciót oldószerben végezzük, és az oldószer mintegy 1-5 térfogatrész acetonitrilből és mintegy 1 térfogatrész tetrahidrofuránból álló elegyet tartalmaz.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti azon eljárás, ahol a bázist $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékletű reakcióelegyhez adjuk.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti eljárás vagy az 1. megoldás szerinti eljárás bármely egyéb megoldása, ahol (I) általános képletű vegyületként (I-7) képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti eljárás vagy az 1. megoldás szerinti eljárás bármely egyéb megoldása, ahol (I) általános képletű vegyületként (I-4) képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (Ia) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő, ahol a képletben

R^6 jelentése halogénatom vagy metilcsoport,

R^8 jelentése brómatom vagy jódatom, továbbá

Z jelentése $-\text{COOH}$, $-\text{COOM}$, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{15}$, $-\text{C(O)}\text{N}(\text{R}^{16})\text{R}^{17}$, $-\text{C(O)}\text{N}(\text{R}^{18})\text{OR}^{19}$, $-\text{NO}_2$ vagy $-\text{CN}$, ahol

M jelentése I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsoporthoz tartozó fémkation,

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (Ib) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő, ahol a képletben

R^6 jelentése halogénatom vagy metilcsoport,

R^8 jelentése brómatom vagy jódatom, továbbá

Z jelentése $-\text{COOH}$, $-\text{COOM}$, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{15}$, $-\text{C(O)}\text{N}(\text{R}^{16})\text{R}^{17}$, $-\text{C(O)}\text{N}(\text{R}^{18})\text{OR}^{19}$, $-\text{NO}_2$ vagy $-\text{CN}$, ahol

M jelentése I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsoporthoz tartozó fémkation,

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (Ic1) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő, ahol a képletben

R^6 jelentése halogénatom vagy metilcsoport,

R^8 jelentése brómatom vagy jódatom, továbbá

Z jelentése $-COOH$, $-COOM$, $-COOR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{16})R^{17}$, $-C(O)N(R^{18})OR^{19}$, $-NO_2$ vagy $-CN$, ahol

M jelentése I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsooporthoz tartozó fémkation,

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (Ic2) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő, ahol a képletben

R^6 jelentése halogénatom vagy metilcsoport,

R^8 jelentése brómatom vagy jódatom, továbbá

Z jelentése $-\text{COOH}$, $-\text{COOM}$, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{15}$, $-\text{C(O)}\text{N(R}^{16})\text{R}^{17}$, $-\text{C(O)}\text{N(R}^{18})\text{OR}^{19}$, $-\text{NO}_2$ vagy $-\text{CN}$, ahol

M jelentése I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsoporthoz tartozó fémkation,

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (Id) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő, ahol a képletben

R^6 jelentése halogénatom vagy metilcsoport,

R^8 jelentése brómatom vagy jódatom, továbbá

Z jelentése $-\text{COOH}$, $-\text{COOM}$, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{15}$, $-\text{C(O)}\text{N(R}^{16})\text{R}^{17}$, $-\text{C(O)}\text{N(R}^{18})\text{OR}^{19}$, $-\text{NO}_2$ vagy $-\text{CN}$, ahol

M jelentése I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsoporthoz tartozó fémkation,

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy

három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (I-1) képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (I-2) képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (I-3) képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (I-5) képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (I-6) képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (I-8) képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (I-9) képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő.

A találmány egy további megoldását képezi az 1. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (I-10) képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására, ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxi- vagy arilcsoport;

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, alkil-, aril-, heterociklusos csoport, halogén-alkil-, alkoxi-, nitro-, -CN, $-(O)_m-(CH_2)_n-R^{11}$ vagy $-[N(H)]_m-(CH_2)_n-R^{11}$ csoport közül választott, ahol a képletekben

m, n és R^{11} jelentése az alábbiakban megadottal azonos, vagy

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} közül bármelyik két szubsztituens, amelyek szomszédos gyűrű szénatomokhoz kapcsolódnak, a szomszédos gyűrű szénatomokkal együtt aril-, heteroaril-, heterociklusos- vagy cikloalkilcsoportot képezhetnek, ahol a gyűrűkben összesen 4-7 gyűrűatom lehet jelen, vagy

R^1 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez R^1 kapcsolódik, és a szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, és azon szénatommal együtt, amely az R^1 -et hordozó nitrogénatommal szomszédos, és azon szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú aromás vagy dihidroaromás gyűrűt képeznek, amelyekben a szénatomok mellett egy vagy két nitrogénatom van jelen,

R^{11} jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-CO_2H$ vagy $-N(R^{12})R^{13}$,

R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy R^{12} és R^{13} azon nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10-tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0, 1, 2, 3, 4, továbbá

Z jelentése $-\text{COOH}$, $-\text{COOM}$, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{15}$, $-\text{C(O)}\text{N(R}^{16})\text{R}^{17}$, $-\text{C(O)}\text{N(R}^{18})\text{OR}^{19}$, $-\text{NO}_2$ vagy $-\text{CN}$, ahol

M jelentése I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsoporthoz tartozó fémkation,

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

ezen eljárásnál úgy járunk el, hogy (A) általános képletű vegyületet - ahol a képletben R^1 , továbbá R^6 - R^{10} jelentése a tárgyi körben megadottal azonos, (B) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol a képletben Z jelentése $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{15}$, $-\text{C(O)}\text{N(R}^{16})\text{R}^{17}$, $-\text{C(O)}\text{N(R}^{18})\text{OR}^{19}$, $-\text{NO}_2$, vagy $-\text{CN}$, továbbá R^2 - R^5 és R^{15} - R^{19} jelentése a fentiekben megadottal azonos, X jelentése halogénatom vagy $-\text{O-LG}$, ahol $-\text{LG}$ jelentése $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$ vagy $-\text{P(=O)}(\text{OR}^{20})_2$, amelyben R^{20} jelentése alkil- vagy arilcsoport,

adott esetben egy oldószerben és mintegy 1-10 mólekvivalens bázis jelenlétében, ahol bázisként I. csoporthoz tartozó fémkation-bisz(trimetil-szilil)-amidot vagy II. csoporthoz tartozó fémkation-bisz(trimetil-szilil)-amidot, ideértve a lítium-bisz(trimetil-szilil)-amidot, nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amidot vagy kálium-bisz(trimetil-szilil)-amidot, alkalmazunk, amikoris megfelelő hőmérsékleten és kellő ideig végezve a reakciót (I) általános képletű vegyülethez jutunk.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás, ahol bázisként választható lítium-bisz(trimetil-szilil)-amid, nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid vagy kálium-bisz(trimetil-szilil)-amid közül.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás, ahol bázisként lítium-bisz(trimetil-szilil)-amidot alkalmazunk.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás, ahol a reakció kezdetén 1-5 mol ekvivalens bázist alkalmazunk, majd adott esetben a reakcióelegyhez egy idő eltelte után további 0,5-4 mólek-vivalens bázist adunk, ahol ezen utóbb hozzáadott további 0,5-4 mólek-vivalens bázist egy adagban vagy egymást követően nem azonos vagy azonos mennyiségű adagokban, nem azonos vagy azonos időközökben adjuk a reakcióelegyhez.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás, ahol a további 0,5-4 mólek-vivalens bázist csökkenő mennyiségű nem azonos adagokban egymást követően adjuk a reakcióelegyhez.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás, ahol R^1 jelentése hidrogénatom.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás, ahol X jelentése fluoratom.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás, ahol X jelentése -O-LG, ahol -LG jelentése $-SO_2CF_3$ vagy $-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás, ahol X jelentése -O-LG, ahol -LG jelentése $-SO_2CF_3$ vagy $-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$, ezen kívül a reakcióelegyben szerves palládium katalizátor van jelen.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás, ahol R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkoxycsoport, fluoratom, klóratom, brómatom és jódatom közül választott.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás, ahol az R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} szubsztituensek egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport, fluoratom, klóratom, brómatom és jódatom közül vannak választva.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás, ahol Z jelentése $-C(O)N(R^{18})OR^{19}$, ahol a képletben R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- vagy benzilcsoport.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás, ahol R^1 jelentése hidrogénatom, X jelentése fluoratom, R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkoxics csoport, fluor-, klór-, bróm- és jódatom közül választott, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metilcsoport, fluor-, klór-, bróm- és jódatom közül választott, továbbá Z jelentése $-C(O)N(R^{18})OR^{19}$, amely képletben R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás, ahol a reakciót oldószer jelenlétében végezzük, és az oldószer acetonnitrilt, tetrahidrofuránt, 1,2-dietoxi-etánt, 2,2-dimetoxi-propánt, 1,2-dimetoxi-propánt, dietil-étert, dioxánt vagy metil-terc-butyl-étert tartalmaz.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás, ahol a reakciót oldószerben végezzük, és oldószerként tetrahidrofurán vagy acetonnitril van jelen.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás, ahol a reakciót oldószerben végezzük, és az oldószer mintegy 1-5 térfogat-rész acetonnitrilből és mintegy 1 térfogatrész tetrahidrofuránból álló elegyet tartalmaz.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás, ahol a bázist $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékletű reakcióelegyhez adjuk.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás, vagy az 1A. megoldás szerinti eljárás bármely egyéb megoldása, ahol (I) általános képletű vegyületként (I-11) képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő.

A találmány további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (Ia) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő, ahol a képletben

R^6 jelentése halogénatom vagy metilcsoport,

R^8 jelentése brómatom vagy jódatom, továbbá

Z jelentése $-\text{COOH}$, $-\text{COOM}$, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{15}$, $-\text{C(O)}\text{N}(\text{R}^{16})\text{R}^{17}$, $-\text{C(O)}\text{N}(\text{R}^{18})\text{OR}^{19}$, $-\text{NO}_2$ vagy $-\text{CN}$, ahol

M jelentése I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsoporthoz tartozó fémkation,

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

A találmány további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (Ib) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő, ahol a képletben

R^6 jelentése halogénatom vagy metilcsoport,

R^8 jelentése brómatom vagy jódatom, továbbá

Z jelentése $-\text{COOH}$, $-\text{COOM}$, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{15}$, $-\text{C(O)}\text{N}(\text{R}^{16})\text{R}^{17}$, $-\text{C(O)}\text{N}(\text{R}^{18})\text{OR}^{19}$, $-\text{NO}_2$ vagy $-\text{CN}$, ahol

M jelentése I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsooporthoz tartozó fémkation,

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

A találmány további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (Ic1) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő, ahol a képletben

R^6 jelentése halogénatom vagy metilcsoport,

R^8 jelentése brómatom vagy jódatom, továbbá

Z jelentése $-COOH$, $-COOM$, $-COOR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{16})R^{17}$, $-C(O)N(R^{18})OR^{19}$, $-NO_2$ vagy $-CN$, ahol

M jelentése I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsooporthoz tartozó fémkation,

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

A találmány további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (Ic2) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő, ahol a képletben

R^6 jelentése halogénatom vagy metilcsoport,

R^8 jelentése brómatom vagy jódatom, továbbá

Z jelentése $-COOH$, $-COOM$, $-COOR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{16})R^{17}$, $-C(O)N(R^{18})OR^{19}$, $-NO_2$ vagy $-CN$, ahol

M jelentése I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsooporthoz tartozó fémkation,

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

A találmány további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (Id1) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő, ahol a képletben

R^6 jelentése halogénatom vagy metilcsoport,

R^8 jelentése brómatom vagy jódatom, továbbá

Z jelentése $-COOH$, $-COOM$, $-COOR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{16})R^{17}$, $-C(O)N(R^{18})OR^{19}$, $-NO_2$ vagy $-CN$, ahol

M jelentése I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsooporthoz tartozó fémkation,

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

A találmány további megoldását képezi az 1A. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (Id2) általános képletű vegyületet vagy ennek sóját állítjuk elő, ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxi- vagy arilcsoport;

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, alkil-, aril-, heterociklusos csoport, halogén-alkil-, alkoxi-, nitro-, -CN, $-(O)_m-(CH_2)_n-R^{11}$ vagy $-[N(H)]_m-(CH_2)_n-R^{11}$ csoport közül választott, ahol a képletekben

m , n és R^{11} jelentése az alábbiakban megadottal azonos, vagy

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} közül bármelyik két szubsztituens, amelyek szomszédos gyűrű szénatomokhoz kapcsolódnak, a szomszédos gyűrű szénatomokkal együtt aril-, heteroaril-, heterociklusos- vagy cikloalkilcsoportot képezhetnek, ahol a gyűrűkben összesen 4-7 gyűrűatom lehet jelen, vagy

R^1 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez R^1 kapcsolódik, és a szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, és azon szénatommal együtt, amely az R^1 -et hordozó nitrogénatommal szomszédos, és azon szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú, aromás vagy dihidroaromás gyűrűt képezhetnek, amelyekben a szénatomok mellett egy vagy két nitrogénatom van jelen,

R^{11} jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-CO_2H$ vagy $-N(R^{12})R^{13}$,

R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy R^{12} és R^{13} azon nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10-tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0, 1, 2, 3, 4.

Ezen fenti megoldást a továbbiakban 1A1. megoldás szerinti eljárásaként említjük.

A találmány további megoldását képezi az 1A1. megoldás szerinti eljárás, vagy az 1A1. megoldás szerinti eljárás bármely egyéb megoldása, ahol (I) általános képletű vegyületként (I-7) képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A1. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (I-4) képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A1. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (I-1) képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A1. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (I-2) képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A1. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (I-3) képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A1. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (I-5) képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A1. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (I-6) képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A1. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (I-8) képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A1. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (I-9) képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő.

A találmány egy további megoldását képezi az 1A1. megoldás szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként (I-10) képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő.

A találmány egy további megoldását képezi a 2. megoldás szerinti eljárás, amelynek segítségével az (I) általános képlet alá tartozó (Ie) általános képletű vegyületeket vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóit állítjuk elő, ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxi- vagy arilcsoport;

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, alkil-, aril-, heterociklusos csoport, halogén-alkil-, alkoxi-, nitro-, -CN, $-(O)_m-(CH_2)_n-R^{11}$ vagy $-[N(H)]_m-(CH_2)_n-R^{11}$ csoport közül választott, ahol a képletekben

m, n és R^{11} jelentése az alábbiakban megadottal azonos, vagy

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} közül bármelyik két szubsztituens, amelyek szomszédos gyűrű szénatomokhoz kapcsolódnak, a szomszédos gyűrű szénatomokkal együtt aril-, heteroaril-, heterociklusos- vagy cikloalkilcsoportot képezhetnek, ahol a gyűrűben összesen 4-7 gyűrűatom lehet jelen, vagy

R^1 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez R^1 kapcsolódik, és a szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, és azon szénatommal együtt, amely az R^1 -et hordozó nitrogénatommal szomszédos, és azon szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú aromás vagy dihidroaromás gyűrűt képezhetnek, amelyekben szénatomok és egy vagy két nitrogénatom van jelen,

R^{11} jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-CO_2H$ vagy $-N(R^{12})R^{13}$,

R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy R^{12} és R^{13} azon nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10-tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0, 1, 2, 3, 4;

Z jelentése $-COOR^{15}$, $-C(O)N(R^{16})R^{17}$ vagy $-C(O)N(R^{18})OR^{19}$, ahol a képletekben

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

ezen eljárás szerint úgy járunk el, hogy (If) általános képletű vegyületet, ahol a képletben

Z jelentése $-COOH$ vagy $-COOM$, ahol M jelentése az I. csoporthoz tartozó fémkation vagy a II. alcsoportoz tartozó fémkation, továbbá, R^1 , R^2 , R^3 ,

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} jelentése a fentiekben megadottal azonos, vagy amennyiben Z jelentése $-COOM$, R^1 jelentése adott esetben I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsoporthoz tartozó fémkation,

(II) általános képletű vegyülettel vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sójával reagáltatjuk, ahol a képletben R^{15} jelentése a fentiekben megadottal azonos vagy (III) általános képletű vegyülettel vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sójával reagáltatjuk, ahol a képletben R^{16} és R^{17} jelentése a fentiekben megadottal azonos,

vagy (IV) általános képletű vegyülettel vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sójával reagáltatjuk, ahol a képletben R^{18} és R^{19} jelentése a fentiekben megadottal azonos.

A találmány egy további megoldását képezi a 2. megoldás szerinti eljárás, ahol a képletben R^{18} és R^{19} jelentése metil-, etil-, propil-, izopropil-, 1-butil-, 2-butil-, 2-metil-prop-1-il-, 1,1-dimetil-etil-, 1-buten-1-il-, 1-buten-2-il-, 1-buten-3-il-, 1-buten-4-il-, 2-buten-1-il-, 2-buten-2-il-, 1-metil-ciklopropil-, 2-metil-ciklopropil-, 1-metil-ciklobutil-, 2-metil-ciklobutil-, 3-metil-ciklobutil-, 1-metil-ciklopentil-, 2-metil-ciklopentil-, 3-metil-ciklopentil-, 1-metil-ciklohexil-, 2-metil-ciklohexil-, 3-metil-ciklohexil-, 4-metil-ciklohexil-, ciklopropil-metil-, ciklopropil-difluor-metil-, ciklopropil-difluor-metil-, ciklobutil-metil-, ciklopentil-metil-, ciklohexil-metil-, fenil- és benzilcsoport közül választott.

A találmány egy további megoldását képezi a 2. megoldás szerinti eljárás, ahol a képletben R^{18} jelentése hidrogénatom és R^{19} jelentése ciklopropil-metil-csoport.

A találmány egy további megoldását képezi a 2. megoldás szerinti eljárás vagy a 2. megoldás szerinti eljárás bármely egyéb megoldása az (I) általános képlet alá tartozó (I-11) képletű vegyület vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására.

A találmány egy további megoldását képezi a 2. megoldás szerinti eljárás, ahol a képletben R^{16} jelentése hidrogénatom és R^{17} jelentése ciklopropil-metil-, 2-ciklopropil-etil-, ciklobutil-metil-, 2-ciklobutil-etil-, ciklopentil-metil-, 2-ciklopentil-etil-, ciklohexil-metil-, 2-ciklohexil-etil-, ciklopropil-difluor-metil- vagy 2-ciklopropil-1,1-difluor-etil-csoport.

A találmány egy további megoldását képezi a 2. megoldás szerinti eljárás, amit a továbbiakban 2a. megoldás szerinti eljárásnévvel nevezünk, ezen eljárással állíthatók elő az (Ig) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sói, vagy az (Ih) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag megfelelő sói vagy az (Ii) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag megfelelő sói, ahol a képletben

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} jelentése egymástól függetlenül választható hidrogénatom, halogénatom, alkil-, aril-, heterociklusos csoport, halogén-alkil-, alkoxi-, nitro-, -CN, $-(O)_m-(CH_2)_n-R^{11}$ vagy $-[N(H)]_m-(CH_2)_n-R^{11}$ csoport közül, ahol a képletekben

m, n és R^{11} jelentése az alábbiakban megadottal azonos, vagy

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} közül bármelyik két szubsztituens, amelyek szomszédos gyűrű szénatomokhoz kapcsolódnak, a szomszédos gyűrű szénatomokkal együtt aril-, heteroaril-, heterociklusos- vagy cikloalkilcsoportot képezhetnek, ahol a gyűrűkben összesen 4-7 gyűrűatom lehet jelen, vagy

R^{11} jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-CO_2H$ vagy $-N(R^{12})R^{13}$,

R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy R^{12} és R^{13} azon nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10-tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0, 1, 2, 3, 4, továbbá

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

ezen eljárás szerint úgy járunk el, hogy

(a) (Ij) általános képletű vegyületet trifluor-ecetsav, triklór-ecetsav, szervetlen sav, alkil-szulfonsav és aril-szulfonsav közül választott savval reagáltatunk, ahol a képletben R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} jelentése a fentiekben megadottal azonos,

M és M^a jelentése egymástól függetlenül I. csoportozhoz tartozó fémkation vagy II. alcsoportozhoz tartozó fémkation;

(b) a fenti (a) lépés szerinti elegyhez karbonsav aktiváló reagenst adunk, és az elegyet megfelelő ideig és hőmérsékleten reagáltatjuk, amikoris aktivált karbonsav közbenső terméket kapunk, majd

(c) az elegyet adott esetben legfeljebb 10 mólekvalens terciér szerves amin jelenlétében valamely alábbiak közül választott vegyülettel reagáltatjuk:

(II) általános képletű vegyülettel vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sójával, ahol R^{15} jelentése a fentiekben megadottal azonos,

(III) általános képletű vegyülettel vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sójával, ahol R^{16} és R^{17} jelentése a fentiekben megadottal azonos, vagy (IV) általános képletű vegyülettel, vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójával, ahol a képletben R^{18} és R^{19} jelentése a fentiekben megadottal azonos,

majd az elegyet megfelelő ideig és hőmérsékleten reagáltatva (Ig), (Ih) vagy (Ii) általános képlet alá tartozó vegyületet kapunk.

A találmány egy további megoldását képezi az a 2a. megoldás szerinti eljárás, ahol M^a jelentése lítiumkation, nátriumkation és káliumkation közül választott.

A találmány egy további megoldását képezi az a 2a. megoldás szerinti eljárás, ahol M^a jelentése lítium-kation.

A találmány szerinti 2a. megoldás szerinti eljárásnál az (a) lépésben savként trifluor-ecetsavat, triklórecetsavat, HCl, HBr vagy H_2SO_4 közül választott szervetlen savat, CH_3SO_3H és CF_3SO_3H közül választott alkilszulfonsavat vagy fenil- SO_3H és para-toluolszulfonsav közül választott arilszulfonsavat alkalmazunk.

A találmány egy további megoldását képezi az a 2a. megoldás szerinti eljárás, ahol az (a) lépésben savként CH_3SO_3H -t alkalmazunk.

A találmány egy további megoldását képezi az a 2a. megoldás szerinti eljárás, ahol a (b) lépésben karbonsav aktiváló reagensként $(COCl)_2$, $S(O)Cl_2$, $S(O)_2Cl_2$, $P(O)Cl_3$, $(fenil)_2P(=O)Cl$, 1,1'-karbonildiimidazol, trifenilfoszfin/di-etil-azo-dikarboxilát, EDC, EDCI, N,N'-diciklohexil-karbodiimid közül választott vegyületet alkalmazunk.

A találmány egy további megoldását képezi az a 2a. megoldás szerinti eljárás, ahol karbonsav aktiváló reagensként a (b) lépésben $S(O)Cl_2$ -t alkalmazunk.

A találmány egy további megoldását képezi az a 2a. megoldás szerinti eljárás, ahol karbonsav aktiváló reagensként a (b) lépésben $(fenil)_2P(=O)Cl$ -t alkalmazunk.

A találmány egy további megoldását képezi a 2a. megoldás szerinti eljárás vagy a 2a. megoldás szerinti eljárás bármely egyéb megoldása, ahol a (c) lé-

pésben reagensként O-ciklopropil-metil-hidroxil-amint vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sóját adjuk a reakcióelegyhez.

A találmány egy további megoldását képezi a 2a. megoldás szerinti eljárás vagy a 2a. megoldás szerinti eljárás bármely egyéb megoldása, ahol (I) általános képlet alá tartozó vegyületként (I-11) képletű vegyületet vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sóját állítjuk elő.

A találmány egy további megoldását képezi az alábbiakban 3. megoldás szerinti eljárásnak nevezett művelet az (Ik) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására, ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxi- vagy arilcsoport;

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} jelentése egymástól függetlenül választható hidrogénatom, halogénatom, alkil-, aril-, heterociklusos csoport, halogén-alkil-, alkoxi-, nitro-, $-CN$, $-(O)_m-(CH_2)_n-R^{11}$ vagy $-[N(H)]_m-(CH_2)_n-R^{11}$ csoport közül, ahol a képletekben

m, n és R^{11} jelentése az alábbiakban megadottal azonos, vagy

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} közül bármelyik két szubsztituens, amelyek szomszédos gyűrű szénatomokhoz kapcsolódnak, a szomszédos gyűrű szénatomokkal együtt aril-, heteroaril-, heterociklusos- vagy cikloalkilcsoportot képezhetnek, ahol a gyűrűkben összesen 4-7 gyűrűatom lehet jelen, vagy

R^1 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez R^1 kapcsolódik, és a szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, és azon szénatommal együtt, amely az R^1 -et hordozó nitrogénatommal szomszédos, és azon szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú aromás vagy dihidroaromás gyűrűt képezhetnek, amelyekben a szénatomok mellett egy vagy két nitrogénatom van jelen,

R^{11} jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-CO_2H$ vagy $-N(R^{12})R^{13}$,

R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy R^{12} és R^{13} azon nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10-tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0, 1, 2, 3, 4, továbbá

Z jelentése $-COOR^{15}$, ahol R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport,

ezen megoldásnál úgy járunk el, hogy (If) általános képletű vegyületet, ahol a képletben

Z jelentése $-COOH$ vagy $-COOM$, ahol a képletben

M jelentése I. csoportozhoz tartozó fémkation vagy II. alcsoportozhoz tartozó fémkation, továbbá $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} jelentése a fentiekben megadottal azonos, vagy amennyiben Z jelentése $-COOM$, úgy R^1 jelentése adott esetben I. csoportozhoz tartozó fémkation vagy II. alcsoportozhoz tartozó fémkation,

(II) általános képletű vegyülettel vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sójával reagáltatunk adott esetben egy sav katalizátor jelenlétében, ahol a képletben R^{15} jelentése a fentiekben megadottal azonos, vagy

(IIi) általános képletű vegyülettel vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójával reagáltatjuk adott esetben egy nem nukleofil bázis jelenlétében, ahol a képletben R^{15} jelentése a fentiekben megadottal azonos, továbbá L jelentése kilépőcsoport, brómatom, klóratom, jódatom, alkil-szulfonil-oxi-, aril-szulfonil-oxi-csoport és acil-oxi-csoport közül választva.

A találmány egy további megoldását képezi a 4. megoldás szerinti eljárás, ezen eljárással az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sói állíthatók elő, ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxi- vagy arilcsoport;

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} jelentése egymástól függetlenül választható hidrogénatom, halogénatom, alkil-, aril-, heterociklusos csoport, halogén-alkil-, alkoxi-, nitro-, $-CN$, $-(O)_m-(CH_2)_n-R^{11}$ vagy $-[N(H)]_m-(CH_2)_n-R^{11}$ csoport közül, ahol a képletekben

m, n és R^{11} jelentése az alábbiakban megadottal azonos, vagy

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} közül bármelyik két szubsztituens, amelyek szomszédos gyűrű szénatomokhoz kapcsolódnak, a szomszédos gyűrű szénatomokkal együtt aril-, heteroaril-, heterociklusos- vagy cikloalkilcsoportot képezhetnek, ahol a gyűrűkben összesen 4-7 gyűrűatom lehet jelen, vagy

R^1 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez R^1 kapcsolódik, és a szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, és azon szénatommal együtt, amely az R^1 -et hordozó nitrogénatommal szomszédos, és azon szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú aromás vagy dihidroaromás gyűrűt képezhetnek, amelyekben a szénatomok mellett egy vagy két nitrogénatom van jelen,

R^{11} jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-CO_2H$ vagy $-N(R^{12})R^{13}$,

R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy R^{12} és R^{13} azon nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10-tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0, 1, 2, 3, 4, továbbá

Z jelentése $-COOH$, $-COOM$, $-COOR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{16})R^{17}$, $-C(O)N(R^{18})OR^{19}$, $-NO_2$ vagy $-CN$, ahol

M jelentése I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsoporthoz tartozó fémkation,

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

ezen megoldásnál úgy járunk el, hogy

(a) (A) általános képletű vegyületet, ahol a képletben R^1 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} jelentése a fentiekben megadottal azonos, (B) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol a képletben

Z, R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadottal azonos, továbbá X jelentése halogénatom vagy -O-LG, ahol

-LG jelentése $-SO_2R^{20}$ vagy $-P(=O)(OR^{20})_2$ általános képletű csoport, ahol R^{20} jelentése alkil- vagy arilcsoport,

adott esetben egy oldószerben és mintegy 1-10 mólekvivalens bázis jelenlétében, ahol bázisként választható:

I. csoporthoz tartozó fémkation-hidrid vagy II. csoporthoz tartozó fémkation-hidrid, ideértve a lítium-hidridet, nátrium-hidridet, kálium-hidridet és kalcium-hidridet,

I. csoporthoz tartozó fémkation-dialkil-amid vagy II. csoporthoz tartozó fémkation-dialkil-amid, ideértve a lítium-diizopropil-amidot,

I. csoporthoz tartozó fémkation-amid vagy II. csoporthoz tartozó fémkation-amid, ideértve a lítium-amidot, nátrium-amidot, kálium-amidot, valamint

I. csoporthoz tartozó fémkation-alkoxid vagy II. csoporthoz tartozó fémkation-alkoxid, ideértve a nátrium-etoxidot, kálium-terc-butoxidot és magnézium-etoxidot, amikoris

megfelelő hőmérsékleten és kellő idő alatt (I) általános képletű vegyületet kapunk, majd

(b) az (a) lépés szerint nyert (I) általános képletű vegyületet tisztítjuk.

A találmány egy további megoldását képezi az 5. megoldás szerinti eljárás, ezen megoldással (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sói állíthatók elő, ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxi- vagy arilcsoport;

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} jelentése egymástól függetlenül választható hidrogénatom, halogénatom, alkil-, aril-, heterociklusos csoport, halogén-alkil-, alkoxi-, nitro-, $-CN$, $-(O)_m-(CH_2)_n-R^{11}$ vagy $-[N(H)]_m-(CH_2)_n-R^{11}$ csoport közül, ahol a képletekben

m, n és R^{11} jelentése az alábbiakban megadottal azonos, vagy

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} közül bármelyik két szubsztituens, amelyek szomszédos gyűrű szénatomokhoz kapcsolódnak, a szomszédos gyűrű szénatomokkal együtt aril-, heteroaril-, heterociklusos- vagy cikloalkilcsoportot képezhetnek, ahol a gyűrűkben összesen 4-7 gyűrűatom lehet jelen, vagy

R^1 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez R^1 kapcsolódik, és a szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, és azon szénatommal együtt, amely az R^1 -et hordozó nitrogénatommal szomszédos, és azon szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú aromás vagy dihidroaromás gyűrűt képezhetnek, amelyekben a szénatomok mellett egy vagy két nitrogénatom van jelen,

R^{11} jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-CO_2H$ vagy $-N(R^{12})R^{13}$,

R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy R^{12} és R^{13} azon nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10-tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0, 1, 2, 3, 4, továbbá

Z jelentése $-COOR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{16})R^{17}$, $-C(O)N(R^{18})OR^{19}$, $-NO_2$ vagy $-CN$, ahol

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

ezen megoldásnál úgy járunk el, hogy

(a) (A) általános képletű vegyületet, ahol a képletben R^1 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} jelentése a fentiekben megadottal azonos, (B) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol a képletben

Z, R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentiekben megadottal azonos, továbbá X jelentése halogénatom vagy $-O-LG$, ahol

$-LG$ jelentése $-SO_2R^{20}$ vagy $-P(=O)(OR^{20})_2$ általános képletű csoport, ahol R^{20} jelentése alkil- vagy arilcsoport,

mintegy 1-10 mólekvivalens bázis jelenlétében, ahol bázisként:

I. csoporthoz tartozó fémkation-bisz(trialkil-szilil)-amidot vagy II. csoporthoz tartozó fémkation-bisz(trialkil-szilil)-amidot, ideértve a líti-

um-bisz(trimetil-szilil)-amidot, nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amidot vagy kálium-bisz(trimetil-szilil)-amidot alkalmazunk,

a reakciót kellő ideig és hőmérsékleten végezve, amikor is (I) általános képletű vegyülethez jutunk, majd

(b) az (a) lépés szerint nyert (I) általános képletű vegyületet tisztítjuk.

A találmány egy további megoldását képezi a 6. megoldás szerinti eljárás, ezen megoldással az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sói állíthatók elő, ahol a képletben

R^1 jelentése alkil-, alkoxi- vagy arilcsoport,

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} jelentése egymástól függetlenül választható hidrogénatom, halogénatom, alkil-, aril-, heterociklusos csoport, halogén-alkil-, alkoxi-, nitro-, $-CN$, $-(O)_m-(CH_2)_n-R^{11}$ vagy $-[N(H)]_m-(CH_2)_n-R^{11}$ csoport közül, ahol a képletekben

m, n és R^{11} jelentése az alábbiakban megadottal azonos, vagy

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} közül bármelyik két szubsztituens, amelyek szomszédos gyűrű szénatomokhoz kapcsolódnak, a szomszédos gyűrű szénatomokkal együtt aril-, heteroaril-, heterociklusos- vagy cikloalkilcsoportot képezhetnek, ahol a gyűrűben összesen 4-7 gyűrűatom lehet jelen vagy

R^1 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez R^1 kapcsolódik, és a szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, és azon szénatommal együtt, amely az R^1 -et hordozó nitrogénatommal szomszédos, és azon szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik 5- vagy 6-tagú aromás vagy dihidroaromás gyűrűt képezhetnek, amelyekben a szénatomok mellett egy vagy két nitrogénatom van jelen,

R^{11} jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-CO_2H$ vagy $-N(R^{12})R^{13}$,

R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy R^{12} és R^{13} azon nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak,

3-10-tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0, 1, 2, 3, 4, továbbá

Z jelentése $-\text{COOH}$ vagy $-\text{COOM}$;

ezen megoldásnál úgy járunk el, hogy

(A) általános képletű vegyületet, ahol a képletben R^1 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} jelentése a fentiekben megadottal azonos,

(B) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol a képletben

Z, R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentiekben megadottal azonos, továbbá X jelentése halogénatom vagy $-\text{O-LG}$, ahol

$-\text{LG}$ jelentése $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$ vagy $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ általános képletű csoport, ahol R^{20} jelentése alkil- vagy arilcsoport,

adott esetben egy oldószerben és mintegy 1-10 mólekvivalens bázis jelenlétében, ahol bázisként:

I. csoporthoz tartozó fémkation-bisz(trialkil-szilil)-amidot vagy II. csoporthoz tartozó fémkation-bisz(trialkil-szilil)-amidot alkalmazunk, ideértve a lítium-bisz(trimetil-szilil)-amidot, a nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amidot vagy kálium-bisz(trimetil-szilil)-amidot,

a reakciót kellő ideig és hőmérsékleten végezve (I) általános képletű vegyülethez jutunk.

A találmány további megoldását képezi a 7. megoldás szerinti eljárás, amely olyan 1., 1A., 2., 3., 4., 5. vagy 6. megoldás szerinti eljárás, amelyet ipari méretben végzünk.

A találmány részletes ismertetése

A találmány tárgyát eljárás képezi az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására, ahol a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} és Z jelentése a fentiekben megadottal azonos.

A leírásban szereplő "alkil" megjelölés jelentése: (i) 1-20 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogéncsoport, (ii) 3-20 szénatomos gyűrűs szénhidrogéncsoport, amit "cikloalkil" csoportként is nevezünk, (iii) egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogéncsoporton keresztül kapcsolódó gyűrűs szénhidrogéncsoport, amit "cikloalkil-alkilén" csoportként is nevezünk, ahol a szénatomok össz száma 4 és 20 között van, és ahol az alkiléncsoport az alábbiak szerint definiált, vagy (iv) gyűrűs alkiléncsoporton keresztül kapcsolódó alkilcsoport, amit "alkil-cikloalkilén" csoportként is nevezünk, ahol a szénatomok össz száma 4-20, és ahol a cikloalkilén alábbiak szerint definiált. Az alkilcsoportok lehetnek szubsztituátlanok vagy 1-4 alábbiakban ismertetett szubsztituenst hordozhatnak. Az előnyös egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportok 1-8 szénatomosak. Az előnyös cikloalkilcsoportok 3-8 szénatomosak. Az egyéb előnyös alkilcsoportok 4-8 szénatomosak. Az 1-6 szénatomos alkilcsoport megjelölés olyan egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogéncsoportot jelent, amelyben 1-6 szénatom van jelen. A "3-6 szénatomos cikloalkilcsoport" megjelölés olyan gyűrűs szénhidrogéncsoportot jelent, amelyben 3-6 szénatom van jelen. Az egyenes vagy elágazó láncú szubsztituátlan alkilcsoportokra tipikus példaként említjük meg a metil-, etil-, 1-propil-, 2-propil-, 1-butil-, 2-butil-, 2,2-dimetil-etil-, 1-pentil-, 2-pentil-, 2,2-dimetil-propil-, 1-hexil-, 1-heptil-, 4-heptil-, 2-oktil-, 2-metil-hept-2-il-, 1-nonil-, 1-decil-, 1-undecil-, 1-dodecil-, 2-dodecil-, 2,4-dimetil-2-decil-, 2-(1-metil-etil)-1-nonil-, 2-hexadecil- és 1-tetradecil-csoportot. A szubsztituátlan cikloalkilcsoportokra példaként szolgál a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil-, ciklononil-, ciklodecil-, cikloundecil-, ciklododecil-, cik-

lohexadecil- és ciklotetradecil-csoport. A cikloalkil-alkilén-csoportokra példaként említjük meg a ciklopropil-metil-, 3-ciklopentil-hexil- és 2-ciklopentil-decil-csoportot. Az alkil-cikloalkilén-csoportokhoz tartozik például az 1-metil-ciklopropil-, 3-hexil-ciklopentil- és 2-(dec-3-il)-ciklopentil-csoport. A szubsztituált alkilcsoportokat az alábbiakban mutatjuk be.

Az "alkenil" megjelölés egyenesláncú vagy elágazó láncú mono- vagy di-telítetlen szénhidrogéncsoportot jelent, amelyben 2-20 szénatom van jelen, vagy gyűrűs mono-telítetlen szénhidrogéncsoportot jelöl, amely 3-20 szénatomos, amely csoportot "cikloalkenil" csoportként is nevezünk. Az alkenilcsoportok lehetnek szubsztituálatlanok vagy 1-4 alábbiakban bemutatott szubsztituenssel szubsztituáltak. Az egyenes vagy elágazó láncú alkenilcsoportok előnyösen 2-8 szénatomosak. A cikloalkenilcsoportok előnyösen 5-8 szénatomosak. Az egyenes vagy elágazó láncú szubsztituálatlan alkenilcsoportokra példaként említhető az etenil-, 1-propen-1-il-, 1-propen-2-il-, 2-propen-1-il-, 1-buten-3-il-, 1-butadienil-, 2-penten-2-il-, 1-hexen-6-il-, 1-hepten-3-il-, 3-hepten-1-il-, 2-okten-6-il-, 2-metil-hept-2-en-4-il-, 1-nonen-8-il-, 1-decen-1-il-, 1-undecén-5-il-, $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-$ és 2,4-dimetil-2-decén-1-il-csoport. A szubsztituálatlan cikloalkenilcsoportokra példaként említhető az 1-ciklopropenil-, 2-ciklobutenil-, 2-ciklopentenil-, 4-ciklohexenil-, 1-cikloheptenil-, 5-ciklooktenil-, 5-ciklononenil- és 6-ciklotetradecenil-csoport. A szubsztituált alkenilcsoportokat az alábbiakban mutatjuk be.

Az "alkinil" megjelölés egyenes vagy elágazó láncú 2-20 szénatomos mono- vagy di-telítetlen szénhidrogéncsoportot vagy 12-20 szénatomos mono-telítetlen gyűrűs szénhidrogéncsoportot jelent, amit "cikloalkinil" csoportként is nevezünk. Az alkinilcsoportok lehetnek szubsztituálatlanok vagy 1-4 szubsztituenssel szubsztituáltak, ahol a szubsztituenseket az alábbiakban ismertetjük. Az egyenes vagy elágazó láncú alkinilcsoportok előnyösen 2-8

szénatomosak. A cikloalkinilcsoportok előnyösen 12-14 szénatomosak. Az egyenes vagy elágazó láncú szubsztituátlan alkinilcsoportokra példaként említhetők az etinil-, 1-propin-1-il-, 1-propin-3-il-, 2-propin-1-il-, 1-butin-3-il-, 1-butadiinil-, 2-pentin-5-il-, 1-hexin-6-il-, 1-heptin-3-il-, 3-heptin-1-il-, 2-oktin-6-il-, hept-2-in-4-il- és 4,4-dimetil-2-decin-1-il-csoport. A szubsztituátlan cikloalkinilcsoportokra példaként említjük a 6-ciklotetradecinil-csoportot. A szubsztituált alkinilcsoportokat az alábbiakban ismertetjük.

Hangsúlyozni kívánjuk, hogy az egyenes vagy elágazó láncú di-telítetlen alkenil- és alkinilcsoportok második telítetlen kötésként tartalmazhatnak $C\equiv C$ vagy $C=C$ kötést.

Az "alkoxi" kifejezés jelentése oxigénatomon keresztül kapcsolódó alkilcsoport, amit alkil-O- képlettel is leírhatunk, ahol az alkilcsoport a fentiek szerint definiált. A szubsztituátlan alkoxics csoportokra példaként említjük meg a metoxi-, izopropoxi-, 2-hexil-oxi-, ciklopropil-oxi-, ciklopentil-oxi és ciklohexil-oxi-csoportot. A szubsztituált alkoxics csoportokat az alábbiakban mutatjuk be.

Az "acil" kifejezés jelentése $R^1-C(O)$, ahol R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil- vagy arilcsoport (ideértve a heteroarilcsoportokat is), ahol az alkil-, alkenil-, alkinilcsoportok fentiek szerint definiáltak, az arilcsoportot az alábbiakban definiáljuk. Az acilcsoportokra szemléltető példaként említjük meg az acetil-, benzoil-, 2-tienil-karbonil- és ciklopentil-karbonil-csoportot. A szubsztituált acilcsoportokhoz tartozik például a hidroxil-acetil-, 3,5-diklór-4-nitro-benzoil-, (2-metil-fenil)-propil-karbonil- és 3-hidroxil-ciklopentil-karbonil-csoport.

Az "acil-oxi" megjelölés $R^1-C(O)-O$ általános képletű csoportot jelöl, amelyben R^1 jelentése hidrogénatom, fentiek szerint definiált alkil-, alkenil-, alkinilcsoport, vagy az alábbiakban definiált arilcsoport (ideértve a heteroarilcsoportokat is). Az acil-oxi-csoportokra szemléltető példaként említjük meg az

acetyl-oxi-, benzoyl-oxi-, 2-tienil-karbonil-oxi- és ciklopentil-karbonil-oxi-csoportot. A szubsztituált acil-oxi-csoportokhoz tartozik a hidroxil-acetyl-oxi-, trifluor-acetyl-oxi-, 3,5-diklór-4-nitro-benzoyl-oxi-, (2-metil-fenil)-propil-karbonil-oxi- és 3-hidroxil-ciklopentil-karbonil-oxi-csoport.

A "halogén-alkil" megjelölés alkiléncsoporton keresztül kapcsolódó halogénatomot jelent, ami egy halogén-alkilén-csoport, ahol a halogén- és az alkiléncsoport alábbiak szerint definiált.

A "halogén" vagy "halo" megjelölés egymással felcserélhető, és fluoratomot, klóratomot, brómatomot vagy jódatomot jelent.

A "hidroxámsav-észter" és "hidroxiaminsav-észter" kifejezések szinonimák, és olyan hidroxámsavat jelentenek, ahol a nitrogénatomhoz kapcsolódó oxigénatom szubsztituálva van, ahol szubsztituensként az R^{19} csoportra említett szubsztituensek alkalmazhatók.

Az "alkilén" megjelölés kétértékű, egyenes vagy elágazó láncú 1-20 szénatomos szénhidrogén-csoportot vagy kétértékű, 3-20 szénatomos gyűrűs szénhidrogén-csoportot jelent, amelyek mind adott esetben 1-4 szubsztituenssel lehetnek helyettesítve. A szubsztituálatlan alkiléncsoportokra példaként említjük a $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_{12}-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, 1,4-ciklobutilén-, 1,3-ciklohexilén- és 1,2-cikloheptadecilén-csoportokat. A szubsztituált alkiléncsoportokra példákat az alábbiakban mutatunk be.

Az "alkil-szulfonsav" megjelölés $-SO_3H$ csoporthoz kapcsolódó alkilcsoportot jelent, ami alkil- $-SO_3H$ csoportként is ismert, ahol az alkilcsoport fentiek szerint definiált szubsztituálatlan alkilcsoport vagy fluoratommal szubsztituált alkilcsoport. A szubsztituálatlan alkilszulfonsavakra szemléltető példaként említhető a CH_3SO_3H , etánszulfonsav, terc-butil-szulfonsav és ciklohexil-szulfonsav. A fluoratommal szubsztituált alkilszulfonsavakra példaként szolgálnak az alábbiak: CH_2FSO_3H , CF_2HSO_3H , CF_3SO_3H és $CH_3CF_2SO_3H$.

Az "arilszulfonsav" kifejezés $\text{-SO}_3\text{H}$ csoporthoz kapcsolódó arilcsoportot jelent, az arilszulfonsavak aril- SO_3H képlettel is leírhatók, ahol az aril szubsztituálatlan vagy halogénatommal vagy szubsztituálatlan alkilcsoporttal van szubsztituálva, ahol a halogénatom és a szubsztituálatlan alkilcsoport fentiek szerint definiált.

Az "alkil-szulfonil-oxi" megjelölés SO_3 csoporthoz kapcsolódó alkilcsoportot jelent, ami alkil- SO_3 képlettel is leírható, ahol az alkilcsoport fentiek szerint definiált szubsztituálatlan alkilcsoport, vagy fluoratommal szubsztituált alkilcsoport lehet. A szubsztituálatlan alkilszulfonsavakra példaként szolgálnak a CH_3SO_3 , etánszulfonil-oxi, terc-butil-szulfonil-oxi- és ciklohexil-szulfonil-oxi-származékok. A fluoratommal szubsztituált alkil-szulfonil-oxi-származékokra példaként említjük meg a CH_2FSO_3 , CF_2HSO_3 , CF_3SO_3 és $\text{CH}_3\text{CF}_2\text{SO}_3$ származékokat.

Az "aril-szulfonil-oxi" kifejezés SO_3 csoporthoz kapcsolódó arilcsoportot jelent, ami aril- SO_3 képlettel is leírható, ahol arilként szubsztituálatlan arilcsoport vagy halogénatommal vagy szubsztituálatlan alkilcsoporttal szubsztituált arilcsoport állhat, ahol a halogénatom és a szubsztituálatlan alkilcsoport fentiek szerint definiált.

Mint a fentiekben említettük, az alkil-, alkenil-, alkinil-, alkilén-, alkoxi- és acilcsoportok 1-4 szubsztituenst hordozhatnak. A szubsztituensek egymástól függetlenül választhatók az alábbiak közül:

fenilcsoport,

fenilcsoport, amely 1-3 szubsztituenst hordoz, ahol szubsztituensként választható 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, -OH , $\text{-O-(1-6 szénatomos alkil)-}$, 1,2-metilén-dioxi-, -CN , -NO_2 , -N_3 , -NH_2 , -N(H)CH_3 , $\text{-N(CH}_3)_2$, -C(O)CH_3 , $\text{-OC(O)-(1-6 szénatomos alkil)-}$, -C(O)-H , $\text{-CO}_2\text{H}$, $\text{-CO}_2\text{-(1-6 szénatomos alkil)-}$, -C(O)-N(H)OH , -C(O)NH_2 , -C(O)NHMe , -C(O)N(Me)_2 , -NHC(O)CH_3 , -N(H)C(O)NH_2 ,

-SH, -S-(1-6 szénatomos alkil)-, $-C\equiv CH$, $-C(=NOH)-H$, $-C(=NOH)-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(H)CH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-C(H)F-OH$, $-CF_2-OH$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2N(H)CH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-S(O)-CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CF_3$ vagy $-NHS(O)_2CH_3$,

benzilcsoport,

benzilcsoport, amely 1-3 szubsztituenst hordoz, ahol szubsztituensként választható oxocsoport (csak a metilén szénatomon kapcsolódhat), 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, $-OH$, $-O-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$, 1,2-metilén-dioxi-, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NH_2$, $-N(H)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-OC(O)-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$, $-C(O)-H$, $-CO_2H$, $-CO_2-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$, $-C(O)-N(H)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHMe$, $-C(O)N(Me)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-N(H)C(O)NH_2$, $-SH$, $-S-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-$, $-C\equiv CH$, $-C(=NOH)-H$, $-C(=NOH)-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(H)CH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-C(H)F-OH$, $-CF_2-OH$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2N(H)CH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-S(O)-CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CF_3$ vagy $-NHS(O)_2CH_3$,

heteroarilcsoport az alábbiak szerint definiálva,

heterociklusos csoport az alábbiak szerint definiálva,

oxocsoport,

$-O-R_z$, ahol R_z jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy benzilcsoport, ahol a fenil- vagy benzilcsoport 1-3 alábbiakban bemutatott szubsztituenst hordozhat,

$-S-R_z$, ahol R_z jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy benzilcsoport, ahol a fenil- és benzilcsoport 1-4 alábbiakban ismertetett szubsztituenst hordozhat,

$-C(O)-R_z$, ahol R_z jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy benzilcsoport, ahol a fenil- és benzilcsoport 1-4 alábbiakban ismertetett szubsztituenst hordozhat,

- CO₂R_z, ahol R_z jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy benzilcsoport, ahol a fenil- és benzilcsoport 1-4 alábbiakban ismertetett szubsztituenst hordozhat,
- C(O)-N(H)OR_z, ahol R_z jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport,
- C(=NOR_z)-H, ahol R_z jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport,
- C(=NOR_z)-CH₃, ahol R_z jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport,
- C(H)F-OH,
- CF₂-OH,
- O-C(O)-R_z, ahol R_z jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy benzilcsoport, ahol a fenil- és benzilcsoport 1-4 alábbiakban ismertetett szubsztituenst hordozhat,
- C(O)-N(R_z)R_y, ahol R_z és R_y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy benzilcsoport, ahol a fenil- és benzilcsoport 1-4 alábbiakban ismertetett szubsztituenst hordozhat, vagy R_z és R_y a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5-tagú telített heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben egy nitrogénatom és négy szénatom van jelen, vagy 6-tagú telített heterociklusos (Z) képletű gyűrűt képeznek, ahol (Z) jelentése a fentiekben megadottal azonos,
- N(R_z)R_y, ahol R_z és R_y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy benzilcsoport, ahol a fenil- és benzilcsoport 1-4 alábbiakban ismertetett szubsztituenst hordozhat, vagy R_z és R_y a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5-tagú telített heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben egy nitrogénatom és négy szénatom van jelen, vagy

6-tagú telített heterociklusos (Z) képletű gyűrűt képeznek, ahol (Z) jelentése a fentiekben megadottal azonos,

-N(R_z)-C(O)-R_y, ahol R_z és R_y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy benzilcsoport, ahol a fenil- és benzilcsoport 1-4 alábbiakban ismertetett szubsztituenst hordozhat,

-N(H)-C(O)-N(R_z)R_y, ahol R_z és R_y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport, ahol a fenil- és benzilcsoport 1-4 alábbiakban ismertetett szubsztituenst hordozhat, vagy R_z és R_y a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5-tagú telített heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben egy nitrogénatom és négy szénatom van jelen, vagy 6-tagú telített heterociklusos (Z) képletű gyűrűt képeznek, ahol (Z) jelentése a fentiekben megadottal azonos,

-NH-C(O)-OR_z, ahol R_z és R_y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy benzilcsoport, ahol a fenil- és benzilcsoport 1-4 alábbiakban ismertetett szubsztituenst hordozhat,

-O-C(O)-N(R_z)R_y, ahol R_z és R_y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy benzilcsoport, ahol a fenil- és benzilcsoport 1-4 alábbiakban ismertetett szubsztituenst hordozhat, vagy R_z és R_y a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5-tagú telített heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben egy nitrogénatom és négy szénatom van jelen, vagy 6-tagú telített heterociklusos (Z) képletű gyűrűt képeznek, ahol (Z) jelentése a fentiekben megadottal azonos,

-NO₂,

-N₃,

-N(H)-C(NR_x)-N(R_z)R_y, ahol R_z és R_y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport, ahol a fenil- és benzilcsoport 1-4 szubsztituenset hordozhat, ahol szubsztituensként választható az alábbiakban leírtak közül, vagy R_z és R_y a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5-tagú telített heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben 1 nitrogénatom és 4 szénatom van jelen, vagy 6-tagú telített (Z) képletű heterociklusos gyűrűt képeznek, ahol (Z) jelentése a fentiekben megadottal azonos, továbbá R_x jelentése hidrogénatom, hidroxil-, metoxi- vagy -CN csoport,

-CN,

halogénatom,

-S(O)-(1-6 szénatomos alkil),

-S(O)₂-(1-6 szénatomos alkil),

-S(O)₂-N(R_z)R_y, ahol R_z és R_y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy benzilcsoport, ahol a fenil- és benzilcsoport 1-4 szubsztituenset hordozhat, ahol szubsztituensként választható az alábbiakban leírtak közül, vagy R_z és R_y a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5-tagú, telített heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben 1 nitrogénatom és 4 szénatom van jelen, vagy 6-tagú telített, (Z) képletű heterociklusos gyűrűt képeznek, ahol (Z) jelentése a fentiekben megadottal azonos, továbbá

-N(H)-S(O)₂-(1-6 szénatomos alkil)-csoport,

azzal a feltétellel, hogy az alkenil- vagy alkinilcsoport nem lehet oxocsoporttal szubsztituálva a telítetlen szénatomokon.

A szubsztituált egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportokra szemléltető példaként mutatjuk be az alábbiakat: -CH₂OH, -CF₂OH, -CH₂C(CH₃)₂CO₂CH₃, -CF₃, -C(O)CF₃, -C(O)-CH₃, -(CH₂)₄-S-CH₃, -CH(CO₂H)CH₂CH₂C(O)NMe₂,

$-(\text{CH}_2)_5\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})-(4\text{-fluor-fenil})$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_9-(\text{morfolin-4-il})$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ és $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ csoport.

A szubsztituált cikloalkilcsoportokra példaként szolgálnak az alábbiak: 1-hidroxi-ciklopropil-, ciklobutanon-3-il-, 3-(3-fenil-ureido)-ciklopent-1-il-, 4-karboxi-ciklohexil- és 9-trifluor-metil-ciklododekanil-csoport. A szubsztituált cikloalkil-alkilén-csoportokra szemléltető példaként említhetők az alábbiak: ciklopropil-difluor-metil-, 2-ciklopropil-1,1-difluor-etil-, ciklopropil-(metil)-metil-, 3-ciklopentil-2-oxo-hexil- és 2-ciklopentil-1,1,1-trifluor-decil-csoport. A szubsztituált alkil-cikloalkilén-csoportokhoz tartozik például az 1-trifluor-metil-ciklopropil-, 3-hexil-1-hidroxi-ciklopentil- és 2-(2-ciano-dec-3-il)-ciklopentil-csoport. A szubsztituált alkilcsoportokat az alábbiakban mutatjuk be.

A szubsztituált egyenes vagy elágazó láncú alkenilcsoportokra példaként említhetők az alábbiak: $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}=\text{CF}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-(\text{CH}_2)_2\text{CFOH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{S}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CO}_2\text{Me}$, $(\text{CH}_2)_{12}-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{fenil-}$, $-\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-$ és $\text{C}(\text{H})=\text{C}=\text{C}(\text{H})\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ csoport.

A szubsztituált cikloalkenilcsoportokra példaként mutatjuk be az 1-hidroxi-ciklopropenil-, 3-oxo-ciklobuten-1-il- és 9-trifluormetil-ciklododecen-1-il-csoportot.

A szubsztituált egyenes vagy elágazó láncú alkinilcsoportokra példaként mutatjuk be az alábbiakat: $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$, $-\text{C}\equiv\text{CF}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_2\text{OH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_8-\text{CO}_2\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_{12}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{fenil}$, $\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-$ és $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ csoport. A szubsztituált cikloalkinilcsoportokra példaként említjük a 4-trifluor-metil-ciklododecin-4-il-csoportot.

A szubsztituált alkoxicsoportokra példaként említhető a trifluor-metoxi-, 2-karboxi-izopropoxi-, 3-oxo-2-hexil-oxi-, ($\pm$)-2-metil-ciklopropil-oxi-, ($\pm$)-3-amino-ciklopentil-oxi- és 1-ciano-ciklohexil-oxi-csoport.

A szubsztituált alkiléncsoportokra szemléltető példaként említjük a hidroximetilén-, 2-dimetil-amino-butilén-, 2-fluor-2-hexil-propilén- és 2,4-ciklobutanondiil-csoportokat.

Az "aril" megjelölés jelentése fenil-, szubsztituált fenil-, 1-naftil-, szubsztituált 1-naftil-, 2-naftil-, szubsztituált 2-naftil- vagy heteroarilcsoport, ahol a heteroarilcsoport az alábbiak szerint definiált. A szubsztituált fenil-, szubsztituált 1-naftil- és szubsztituált 2-naftil-csoportok 1-4 szubsztituénst hordozhatnak, ahol a szubsztituensek az alábbiakban leírtak közül választhatók. A szubsztituált fenil-, szubsztituált 1-naftil- és szubsztituált 2-naftil-csoportokra szemléltető példákat az alábbiakban mutatunk be.

A "heteroaril" megjelölés 5-tagú monociklusos heteroarilcsoportot, 6-tagú monociklusos heteroaril- vagy 9- vagy 10-tagú, kondenzált biciklusos heteroarilcsoportot jelent, ezen csoportok az alábbiak szerint definiáltak, ezen csoportok mindegyike adott esetben az alábbiak szerint lehet szubsztituálva.

Az "5-tagú, monociklusos heteroaril" megjelölés adott esetben szubsztituált 5-tagú monociklusos aromás gyűrűt jelöl, amelyben szénatomok és 1-4 heteroatom van jelen N, O és S közül választva, azzal a feltétellel, hogy legfeljebb egy O vagy S heteroatom lehet jelen. A szubsztituálatlan 5-tagú monociklusos heteroarilcsoportokra említjük meg az alábbiakat: tien-2-il-, fur-2-il-, pirrol-3-il-, pirrol-1-il-, imidazol-4-il-, izoxazol-3-il-, oxazol-2-il-, tiazol-4-il-, tetrazol-1-il-, 1,2,4-oxadiazol-3-il-, 1,2,4-triazol-1-il- és pirazol-3-il-csoport. A szubsztituált 5-tagú monociklusos heteroarilcsoportokat az alábbiakban ismertetjük.

A "6-tagú, monociklusos heteroaril" kifejezés szubsztituálatlan vagy szubsztituált 6-tagú monociklusos aromás gyűrűt jelent, amelyben szénatomok

és egy vagy két nitrogénatom van jelen. A szubsztituálatlan 6-tagú, monociklusos heteroaril gyűrűkre szemléltető példaként említjük a pirid-2-il-, pirid-4-il-, pirimidin-2-il-, piridazin-4-il- és pirazin-2-il-csoportokat. A szubsztituált 6-tagú monociklusos heteroaril gyűrűket az alábbiakban ismertetjük.

A "9- vagy 10-tagú kondenzált biciklusos heteroaril" kifejezés szubsztituálatlan vagy szubsztituált 9-tagú vagy 10-tagú, kondenzált biciklusos aromás gyűrűt jelent, amelyben szénatomok és 1-4 heteroatom van jelen N, O és S közül választva, azzal a feltétellel, hogy legfeljebb két olyan heteroatom van jelen, amely oxigénatom és kénatom közül választott, továbbá amennyiben két olyan heteroatom van jelen, amelyek O- és/vagy S-atomot képeznek, úgy ezen O- és/vagy S-atomok nem kapcsolódhatnak egymáshoz. A szubsztituálatlan 9- vagy 10-tagú, kondenzált biciklusos heteroarilcsoportokra szemléltető példaként említjük meg az indol-2-il-, indol-6-il-, izoindol-2-il-, benzimidazol-2-il-, benzimidazol-1-il-, benzotriazol-1-il-, benzotriazol-5-il-, kinol-2-il-, izokinol-7-il-, benzopirimidin-2-il-, benzoxazol-2-il-, benztien-5-il- és benzofur-3-il-csoportokat. A szubsztituált 9- vagy 10-tagú biciklusos heteroarilcsoportokat az alábbiakban ismertetjük.

A "szubsztituált 5-tagú, monociklusos heteroaril" kifejezés 5-tagú, monociklusos aromás gyűrűt jelent, amelyben szénatomok és 1-4 heteroatom van jelen N, O és S közül választva, ahol ezen csoport egy vagy két alábbiak szerint definiált szubsztituenst hordozhat, azzal a feltétellel, hogy legfeljebb egy olyan heteroatom van jelen, amely O és S közül választott, továbbá hogy a szubsztituensek nem kapcsolódnak oxigénatomhoz vagy kénatomhoz. A szubsztituált 5-tagú monociklusos heteroarilcsoportokra szemléltető példákat az alábbiakban mutatunk be.

A "szubsztituált 6-tagú, monociklusos heteroaril" kifejezés 6-tagú monociklusos aromás gyűrűt jelent, amelyben szénatomok és egy vagy két nit-

rogénatom van jelen, amely aromás gyűrű egy vagy két alábbiak szerint definiált szubsztituenst hordoz, azzal a feltétellel, hogy a szubsztituensek egyike sem kapcsolódik nitrogénatomhoz. A szubsztituált 6-tagú, monociklusos heteroarilcsoportokra szemléltető példákat az alábbiakban mutatunk be.

A "szubsztituált 9- vagy 10-tagú kondenzált biciklusos heteroaril" kifejezés 9- vagy 10-tagú kondenzált biciklusos, aromás gyűrűt jelent, amelyben szénatomok és 1-4 heteroatom van jelen N, O és S közül választva, ahol a gyűrű 1-3 alábbiak szerint definiált szubsztituenst hordoz, azzal a feltétellel, hogy legfeljebb két olyan heteroatom van jelen, amelyek O- és/vagy S közül vannak választva, továbbá amennyiben két heteroatomként O- és/vagy S-atom van jelen, úgy ezen O- és/vagy S-atomok nem kapcsolódnak egymáshoz, továbbá a szubsztituensek egyike sem kapcsolódik oxigénatomhoz vagy kénatomhoz. A szubsztituált 9- vagy 10-tagú kondenzált biciklusos heteroarilcsoportokra szemléltető példákat az alábbiakban mutatunk be.

A "heterociklusos csoport" kifejezés, hacsak másképp nincs feltüntetve, fentiek szerinti heteroarilcsoportot jelent, vagy telített vagy részben telítetlen 3-14-tagú monociklusos, biciklusos vagy triciklusos gyűrűt jelent, amelyben szénatomok és 1-5 heteroatom van jelen N, O és S közül választva, ahol a gyűrű szubsztituálatlan vagy alábbiak szerint szubsztituált. A gyűrűben lévő nitrogénatom(ok) adott esetben megfelelő nitrogén védőcsoportot hordozhatnak. Ezen csoportok közül előnyösek az 5-tagú, monociklusos heterocikloalkil-, a 6-tagú monociklusos heterocikloalkil- vagy a 9- vagy 10-tagú kondenzált biciklusos heterocikloalkil-csoportok, amelyek szubsztituálatlanok vagy az alábbiak szerint szubsztituáltak. Az előnyös heterociklusos csoportokhoz tartoznak például a szubsztituálatlan vagy szubsztituált akridinil-, aziridinil-, benztiazolinil-, benzimidazolil-, benzofuril-, imidazolil-, 1H-indolil-, 1H-indazolil-, izoindolil-, izokinolil-, izotiazolil-, N-metil-piperazinil-, morfolinil-, oxazolil-, 1,2,4-oxadiazolil-, fenazinil-, fenotiazinil-, fenoxazi-

nil-, ftalazinil-, piperidil-, piperazinil-, pteridinil-, purinil-, pirazinil-, pirazolil-, piridazinil-, piridil-, pirimidinil-, pirrolil-, pirrolidinil-, kinazolinil-, kinalinil-, kinoxalinil-, tiazolil-, 1,3,4-tiadiazolil-, tienil-, 1,3,5-triazinil-, 1,2,3-triazolil-csoport és hasonló.

Az "5-tagú monociklusos heterocikloalkil" kifejezés 5 tagból álló monociklusos nemaromás gyűrűt jelent, amelyben szénatomok és 1-3 heteroatom van jelen nitrogénatom, oxigénatom és kénatom közül választva, és amelyben adott esetben egy kettőskötés van jelen, továbbá adott esetben egy vagy két alábbiak szerint definiált szubsztituenst hordoz, azzal a feltétellel, hogy legfeljebb két olyan heteroatom van jelen, amely O- és/vagy S-atom közül választott, és amennyiben két O- és/vagy S-atom közül választott heteroatom van jelen, úgy ezen O- és/vagy S-atomok nem kapcsolódhatnak egymáshoz. Előnyösek azok az 5-tagú monociklusos heterocikloalkil-csoportok, amelyekben nincsenek kettőskötések jelen. A szubsztituálatlan 5-tagú monociklusos heterocikloalkilcsoportokhoz tartozik a 2,3-dihidrofur-2-il-, tetrahidrofur-3-il- és tetrahidroimidazol-1-il-csoport. A szubsztituált 5-tagú monociklusos heterocikloalkilcsoportokat az alábbiakban mutatjuk be.

A "6-tagú monociklusos heterocikloalkil" kifejezés 6-tagú, monociklusos, nemaromás gyűrűs csoportot jelent, amelyben szénatomok és 1-3 heteroatom van jelen nitrogénatom, oxigénatom és kénatom közül választva, és adott esetben a gyűrűben egy vagy két kettőskötés van jelen, ahol a gyűrű adott esetben egy vagy két alábbiak szerint definiált szubsztituenst hordozhat, azzal a feltétellel, hogy legfeljebb két olyan heteroatom van jelen, amelyek O- és/vagy S-atom közül vannak választva, és amennyiben két O- és/vagy S-atom közül választott heteroatom van jelen, úgy ezen O- és/vagy S-atomok nem kapcsolódhatnak egymáshoz. Előnyösek azok a 6-tagú monociklusos heterociklusos csoportok, amelyekben nincs kettőskötés jelen. A szubsztituálatlan 6-tagú monociklusos heterocikloalkil-csoportokra szemléltető példaként említjük meg

az 1,2,5,6-tetrahidropirid-2-il-, piperid-4-il-, piperazin-1-il-, morfolin-1-il- és tiomorfolin-2-il-csoportot.

A "9- vagy 10-tagú kondenzált biciklusos heterocikloalkil" kifejezés 9- vagy 10-tagú kondenzált biciklusos gyűrűs csoportot jelent, amelyben szénatomok és 1-4 heteroatom van jelen nitrogénatom, oxigénatom és kénatom közül választva, ahol a kondenzált biciklusos gyűrűben egy első gyűrű és egy második gyűrű van jelen, ahol az első gyűrű 5- vagy 6-tagú aromás gyűrűt képez, amelyben szénatomok és 0-2 heteroatom van jelen nitrogénatom, oxigénatom és kénatom közül választva, ahol a második gyűrű 5- vagy 6-tagú nemaromás gyűrűt képez, amelyben szénatomok és 1 vagy 2 heteroatom van jelen nitrogénatom, oxigénatom és kénatom közül választva, ahol az első és a második gyűrű oly módon van kondenzálva, hogy egy kettőskötésen osztozkodnak (azaz a második gyűrű dihidroaromás gyűrű), valamint adott esetben 1-3 alábbiak szerint definiált szubsztituenst hordoznak azzal a feltétellel, hogy legfeljebb három olyan heteroatom van jelen, ami O- és/vagy S-atom közül választott, továbbá amennyiben kettő vagy három O- és/vagy S-atom közül választott heteroatom van jelen, úgy az O- és/vagy S-atomok nem kapcsolódhatnak egymáshoz. Előnyösek azok a 9- vagy 10-tagú kondenzált biciklusos heterocikloalkilcsoportok, amelyekben egy 6-tagú gyűrű egy 5-tagú gyűrűvel van kondenzálva. A szubsztituálatlan 9- vagy 10-tagú kondenzált biciklusos heterocikloalkilcsoportokra szemléltető példaként említjük meg a 2,3-dihidrobenezofur-2-il- és 2,3-dihidroindol-5-il-csoportot.

A szubsztituált arilcsoport, ami fentiek szerint definiált szubsztituált fenil-, szubsztituált 1-naftil-, szubsztituált 2-naftil-csoportot jelent, a szubsztituált heteroarilcsoport, ami a fentiek szerint definiált szubsztituált 5-tagú monociklusos heteroarilcsoportot, szubsztituált 6-tagú monociklusos heteroarilcsoportot vagy szubsztituált 9- vagy 10-tagú kondenzált biciklusos heteroarilcsoportot jelent, vagy a szubsztituált heterocikloalkilcsoport, ami fentiek

szerint definiált szubsztituált 5-tagú monociklusos heterocikloalkilcsoportot, szubsztituált 6-tagú monociklusos heterocikloalkil- vagy szubsztituált 9- vagy 10-tagú kondenzált biciklusos heterocikloalkilcsoportot jelent, egymástól függetlenül alábbiak közül választott szubsztituens(eke)t hordozhatnak:

1-6 szénatomos alkil-,

2-6 szénatomos alkenil-,

2-6 szénatomos alkinil-,

3-6 szénatomos cikloalkil-,

fenilcsoport,

fenilcsoport, amely 1-3 szubsztituenst hordoz, ahol a szubsztituensek 1-6

szénatomos alkilcsoport, halogénatom, -OH, -O-(1-6 szénatomos alkil)-, 1,2-metilén-dioxi-, -CN, -NO₂, -N₃, -NH₂, -N(H)CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)CH₃, -OC(O)-(1-6 szénatomos alkil)-, -C(O)-H, -CO₂H, -CO₂-(1-6 szénatomos alkil), -C(O)-N(H)OH, -C(O)NH₂, -C(O)NHMe, -C(O)N(Me)₂, -NHC(O)CH₃, -N(H)C(O)NH₂, -SH, -S-(1-6 szénatomos alkil), -C≡CH, -C(=NOH)-H, -C(=NOH)-CH₃, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)CH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -C(H)F-OH, -CF₂-OH, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂N(H)CH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -S-(O)-CH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂CF₃ vagy -NHS(O)₂CH₃ csoport közül vannak választva,

benzilcsoport,

benzilcsoport, amely 1-3 szubsztituenst hordoz, ahol a szubsztituensek

oxocsoport (kizárólag a metilénecsoporthoz kapcsolódhat), 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, -OH, -O-(1-6 szénatomos alkil)-, 1,2-metilén-dioxi-, -CN, -NO₂, -N₃, -NH₂, -N(H)CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)CH₃, -OC(O)-(1-6 szénatomos alkil)-, -C(O)-H, -CO₂H, -CO₂-(1-6 szénatomos alkil), -C(O)-N(H)OH, -C(O)NH₂, -C(O)NHMe, -C(O)N(Me)₂, -NHC(O)CH₃, -N(H)C(O)NH₂, -SH, -S-(1-6 szénatomos alkil), -C≡CH, -C(=NOH)-H, -C(=NOH)-

- CH₃, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)CH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -C(H)F-OH,
- CF₂-OH, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂N(H)CH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -S-(O)-CH₃,
- S(O)₂CH₃, -S(O)₂CF₃ vagy -NHS(O)₂CH₃ csoport közül választottak,
- (CH₂)₂₋₄-(fenil)-,
- (CH₂)₂₋₄-(szubsztituált fenil)-csoport, ahol a szubsztituált fenilcsoport közvetlenül a fentiek szerint definiált,
- O-R_z, ahol R_z jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport,
- S-R_z, ahol R_z jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzil- vagy 1,2-metilén-dioxi-csoport,
- C(O)-R_z, ahol R_z jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport,
- CO₂R_z, ahol R_z jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport,
- C(O)-N(H)OR⁷, ahol R_z jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport,
- C(=NOR_z)-H, ahol R_z jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport,
- C(=NOR_z)-CH₃, ahol R_z jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport,
- CH₂OR_z, ahol R_z jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport,
- CH₂N(R_z)R_y, ahol R_z és R_y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport, vagy R_z és R_y a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5-tagú telített heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben egy nitrogénatom és négy szénatom van jelen, vagy 6-tagú, (Z) képletű telített heterociklusos gyűrűt képeznek, ahol (Z) jelentése a fentiekben megadottal azonos,

- C(H)F-OH,
- CF₂-OH,
- O-C(O)-R_z, ahol R_z jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport,
- C(O)-N(R_z)R_y, ahol R_z és R_y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport, vagy R_z és R_y a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5-tagú telített heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben egy nitrogénatom és négy szénatom van jelen, vagy 6-tagú, (Z) képletű telített heterociklusos gyűrűt képeznek, ahol (Z) jelentése a fentiekben megadottal azonos,
- N(R_z)R_y, ahol R_z és R_y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport, vagy R_z és R_y a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5-tagú telített heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben egy nitrogénatom és négy szénatom van jelen, vagy 6-tagú, (Z) képletű telített heterociklusos gyűrűt képeznek, ahol (Z) jelentése a fentiekben megadottal azonos,
- N(R_z)-C(O)-R_y, ahol R_z és R_y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport,
- N(H)-C(O)-N(R_z)R_y, ahol R_z és R_y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport, vagy R_z és R_y a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5-tagú telített heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben egy nitrogénatom és négy szénatom van jelen, vagy 6-tagú, (Z) képletű telített heterociklusos gyűrűt képeznek, ahol (Z) jelentése a fentiekben megadottal azonos,
- N(H)-C(O)-OR_z, ahol R_z jelentése más csoporttól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport,
- N(H)-S(O)₂-(1-6 szénatomos alkil)-csoport,

-O-C(O)-N(R_z)R_y, ahol R_z és R_y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport, vagy R_z és R_y a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5-tagú telített heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben egy nitrogénatom és négy szénatom van jelen, vagy 6-tagú, (Z) képletű telített heterociklusos gyűrűt képeznek, ahol (Z) jelentése a fentiekben megadottal azonos,

-NO₂,

-N₃,

-N(H)-C(NR_x)-N(R_z)R_y, ahol R_z és R_y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport, vagy R_z és R_y a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5-tagú telített heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben egy nitrogénatom és négy szénatom van jelen, vagy 6-tagú, (Z) képletű telített heterociklusos gyűrűt képeznek, ahol (Z) jelentése a fentiekben megadottal azonos, R_x jelentése hidrogénatom, hidroxil-, metoxics csoport vagy -CN csoport;

-CN,

halogénatom,

-S(O)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport,

-S(O)₂-(1-6 szénatomos alkil)-csoport,

-S(O)₂-N(R_z)-(R_y), ahol R_z és R_y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport, vagy R_z és R_y a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5-tagú telített heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben egy nitrogénatom és négy szénatom van jelen, vagy 6-tagú, (Z) képletű telített heterociklusos gyűrűt képeznek, ahol (Z) jelentése a fentiekben megadottal azonos, és

-S(O)₂CF₃-csoport.

A szubsztituált arilcsoport előnyös szubsztituensei, valamint a szubsztituált 5-tagú monociklusos heteroarilcsoport szénatomjain lévő előnyös szubsztituensek, a szubsztituált 6-tagú monociklusos heteroaril-, a szubsztituált 9- vagy 10-tagú kondenzált biciklusos heteroaril-, a szubsztituált 5-tagú monociklusos heterocikloalkil-, a szubsztituált 6-tagú monociklusos heterocikloalkil- és a szubsztituált 9- vagy 10-tagú kondenzált biciklusos heterocikloalkilcsoportok előnyös szubsztituensei az alábbiak: 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, -OH, -O-(1-6 szénatomos alkil)-, 1,2-metiléndioxi-, -CN, -NO₂, -N₃, -NH₂, -N(H)CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)CH₃, -OC(O)-(1-6 szénatomos alkil)-, -C(O)-H, -CO₂H, -CO₂-(1-6 szénatomos alkil)-, -C(O)-N(H)OH -C(O)NH₂, -C(O)NHMe, -C(O)N(Me)₂, -NHC(O)CH₃, -N(H)C(O)NH₂, -SH, -S-(1-6 szénatomos alkil)-, -C≡CH, C(=NOH)-H, -C(=NOH)-CH₃, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)CH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -C(H)F-OH, -CF₂-OH, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂N(H)CH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -S(O)-CH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂CF₃ vagy -NHS(O)₂CH₃.

Ezen túlmenően a fentiekben bemutatottak szerint a szubsztituált 5-tagú monociklusos heteroaril-, a szubsztituált 9- vagy 10-tagú kondenzált biciklusos heteroaril-, a szubsztituált 5-tagú monociklusos heterocikloalkil-, szubsztituált 6-tagú monociklusos heterocikloalkil- és a szubsztituált 9- vagy 10-tagú kondenzált biciklusos heterocikloalkilcsoportok adott esetben egy nitrogénatomon lehetnek szubsztituálva a szénatom helyett, amely szubsztituens a fentiekben említett egy vagy két szubsztituens közül az egyik. A nitrogénatomon a szubsztitúció az esetben lehetséges, ha a gyűrűben -N(H)- tag van jelen. A szubsztituens a hidrogén helyére lép a kétértékű -N(H)- csoportban, a szubsztituens az alábbiak közül választott:

- 1-6 szénatomos alkilcsoport, ami lehet egyenes vagy elágazó láncú,
- 2-6 szénatomos alkenilcsoport, ami lehet egyenes vagy elágazó láncú,
- 2-6 szénatomos alkinilcsoport, ami lehet egyenes vagy elágazó láncú,

3-6 szénatomos cikloalkilcsoport és
-CN.

Ezen túlmenően a szubsztituált 5-tagú monociklusos heterocikloalkil-, a szubsztituált 6-tagú monociklusos heterocikloalkil- és a szubsztituált 9- vagy 10-tagú kondenzált biciklusos heterocikloalkilcsoportok egy telített szénatom oxocsoporttal (=O) lehetnek szubsztituálva, amikor is C=O csoport képződik.

Amint a fentiekben említettük, a szubsztituált arilcsoport kifejezés jelentése szubsztituált fenil-, szubsztituált 1-naftil- vagy szubsztituált 2-naftil-csoport. Ezekre szemléltető példaként szolgálnak az alábbiak:

- (i) a szubsztituált fenilcsoportokhoz tartozik a 4-metoxi-fenil-, 2,6-difluor-fenil-, 3-hidroxi-4-metil-fenil-, 2-hidroxi-metil-3,4-diklór-fenil-, 1,3-benzoxazol-5-il- és 2-metoxi-4-nitro-fenil-csoport;
- (ii) a szubsztituált 1-naftil-csoportokhoz tartozik az 5-trifluor-metánszulfonil-amino-naft-1-il-, valamint a 2-(N-hidroxi-karboxamido)-naft-1-il-csoport; és
- (iii) a szubsztituált 2-naftil-csoportokhoz tartozik az 5-trifluor-metánszulfonil-amino-naft-2-il- valamint az 1-(N-hidroxi-karboxamido)-naft-2-il-csoport.

Mint a fentiekben említettük, a szubsztituált heteroaril kifejezés szubsztituált 5-tagú monociklusos heteroaril-, szubsztituált 6-tagú monociklusos heteroaril- vagy szubsztituált 9- vagy 10-tagú kondenzált biciklusos heteroarilcsoportokat jelent. Ezekre szemléltető példaként soroljuk fel az alábbiakat:

- (i) a szubsztituált 5-tagú monociklusos heteroarilcsoportokhoz tartozik a 3-klór-tien-2-il-, 5-hexil-fur-2-il-, 1-metil-pirrol-3-il-, 2-karboxi-pirrol-1-il-, 1,2-dimetil-imidazol-4-il-, 5-(4-karboetoxi-7-fluor-heptil)-izoxazol-3-il-, 4-trifluor-metil-oxazol-2-il-, 2-hidroxi-tiazol-4-il-, 5-acetil-amino-

-tetrazol-1-il-, 5-(terc-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il-, 3-ciano-1,2,4-triazol-1-il- és 5-acetil-pirazol-3-il-csoport;

(ii) a szubsztituált 6-tagú monociklusos heteroarilcsoportokhoz tartozik a 4,6-difluor-pirid-2-il-, 2-metil-pirid-4-il-, 4-azido-pirimidin-2-il-, 6-ureido-piridazin-4-il- és 5-metil-tio-pirazin-2-il-csoport; és

(iii) a 9- vagy 10-tagú biciklusos heteroarilcsoportokhoz tartozik a 6,7-dimetoxi-indol-2-il-, 1-propil-indol-6-il-, 7-nitro-izoindol-2-il-, 1-benzil-benzimidazol-2-il-, 4-klór-benzimidazol-1-il-, 7-(2-propil)-benztriazol-1-il-, 1-(2-hidroxi-etil)-benztriazol-5-il-, 4-jód-kinol-2-il-, 1-nitro-izokinolin-7-il-, 4-ciano-benzopirimidin-2-il-, 4,5,6-trifluor-benzoxazol-2-il-, 2-karboxi-benzotien-5-il- és 4-metil-szulfenil-benzofur-3-il-csoport.

Mint a fentiekben leírtuk, a szubsztituált heterocikloalkil kifejezés szubsztituált 5-tagú monociklusos heterocikloalkil-, szubsztituált 6-tagú monociklusos heterocikloalkil- vagy szubsztituált 9- vagy 10-tagú kondenzált biciklusos heterocikloalkilcsoportot jelent. Ezekre szemléltető példaként említjük meg az alábbiakat:

(i) a szubsztituált 5-tagú monociklusos heterocikloalkilcsoportokhoz tartozik az 5-klór-2,3-dihidrofur-2-il-, 2,2-dimetil-tetrahidrofur-3-il-, 1-(3,4-diklór-fenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3,4-diil-csoport (azaz 1-szubsztituált, a 3,4-helyzetben benzo-csoporttal kondenzált 2,5-dihidropirrol)- és a 2-oxo-tetrahidroimidazol-1-il-csoport;

(ii) a szubsztituált 6-tagú monociklusos heterocikloalkilcsoportokhoz tartozik a 4-acetil-1,2,5,6-tetrahidropirid-2-il-, az 1-metil-piperid-4-il-, 4-benzil-piperazin-1-il-, 3-fluor-morfolin-1-il- és 2-metil-tiomorfolin-2-il-csoport; és

(iii) a 9- vagy 10-tagú biciklusos heterocikloalkilcsoportokhoz tartozik a 4-nitro-2,3-dihidrobenzofur-2-il-, 1,3-benzoxazol-5-il- és 2-oxo-2,3-dihidroindol-5-il-csoport.

A "heteroatom" kifejezés N, O vagy S atomot jelent, hacsak másképp nincs feltüntetve.

Az "oxo" kifejezés =O csoportot jelent. Az oxocsoport a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, karbonilcsoportot képez (C=O).

Az "amino" kifejezés -NH₂ csoportot jelent.

Az "I. csoporthoz tartozó fémkation" kifejezés Li⁺, Na⁺, K⁺, Rb⁺, Cs⁺ vagy Fr⁺ kationokat jelent.

A "II. csoporthoz tartozó fémkation" kifejezés Be⁺², Mg⁺², Ca⁺², Sr⁺², Ba⁺² vagy Ra⁺² kationt jelent.

A "I. csoporthoz tartozó fémkation-amid" kifejezés olyan bázist jelöl, amelyben NH₂⁻ és egy kation van jelen, ahol kationként szerepelhet Li⁺, Na⁺, K⁺, Rb⁺, Cs⁺ vagy Fr⁺.

A "II. csoporthoz tartozó fémkation-amid" kifejezés olyan bázist jelöl, amelyben NH₂⁻ és egy kation van jelen, ahol kationként szerepelhet Be⁺², Mg⁺², Ca⁺², Sr⁺², Ba⁺² vagy Ra⁺².

A "I. csoporthoz tartozó fémkation-dialkil-amid" kifejezés olyan bázist jelöl, amely egy N⁻ csoporthoz kapcsolódó két, egymástól független alkilcsoportot tartalmaz, ami alkil-N(⁻)-alkil-csoport formájában írható le, ahol az alkilcsoport fentiek szerint definiált szubsztituálatlan alkilcsoport, és kationként Li⁺, Na⁺, K⁺, Rb⁺, Cs⁺ vagy Fr⁺ van jelen. Az I. csoporthoz tartozó fémkation-dialkil-amidokra példaként említjük meg a lítium-diizopropil-amidot ("LDA").

A "II. csoporthoz tartozó fémkation-dialkilamid" kifejezés olyan bázist jelent, amely egymástól független két alkilcsoportot tartalmaz, ahol mindegyik alkilcsoport egy N⁻-hoz kapcsolódik, amely csoport alkil-N(⁻)-alkilként írható le, ahol az alkilcsoport fentiek szerint definiált szubsztituálatlan alkilcsoport,

és kationként Be^{+2} , Mg^{+2} , Ca^{+2} , Sr^{+2} , Ba^{+2} vagy Ra^{+2} van jelen. A II. csoport-hoz tartozó fémkation-dialkil-amidokhoz tartozik a magnézium-bisz(diizopropil-amid).

A "I. csoporthoz tartozó fémkation-bisz(trialkil-szilil)-amid" kifejezés olyan bázist jelent, amelyben két egymástól független trialkilszililcsoport kapcsolódik egy N^- csoporthoz, ez $(\text{alkil})_3\text{Si}-\text{N}^--\text{Si}(\text{alkil})_3$ képlet formájában írható le, ahol mindegyik alkilcsoport egymástól függetlenül választott, fentiek szerint definiált szubsztituálatlan alkilcsoport, és kationként Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+ vagy Fr^+ van jelen. Az I. csoporthoz tartozó fémkation-bisz(trialkil-szilil)-amid-ra szemléltető példaként említjük meg a lítium-bisz(trimetil-szilil)-amidot ("LiHDMS" vagy "lítium-hexametil-diszilazán").

A "II. csoporthoz tartozó fémkation-bisz(trialkil-szilil)-amid" kifejezés olyan bázist jelent, amely két egymástól független trialkil-szilil-csoportot tartalmaz, ahol mindegyik egy N^- csoporthoz kapcsolódik, amely csoport az $(\text{alkil})_3\text{Si}-\text{N}^--\text{Si}(\text{alkil})_3$ képlettel írható le, ahol mindegyik alkilcsoport egymástól függetlenül választott, fentiek szerint definiált szubsztituálatlan alkilcsoport, és kationként Be^{+2} , Mg^{+2} , Ca^{+2} , Sr^{+2} , Ba^{+2} vagy Ra^{+2} van jelen. A II. csoporthoz tartozó fémkation-bisz(trialkil-szilil)-amidok közül szemléltető példaként említjük meg a magnézium-di[bisz(trimetil-szilil)-amid]-ot.

Az "I. csoporthoz tartozó fémkation-alkoxid" kifejezés olyan bázist jelent, ami O^- -hoz kapcsolódó alkilcsoportot tartalmaz, ami alkil- O^- csoportként írható le, ahol alkilcsoportként fentiek szerint definiált szubsztituálatlan alkilcsoport és kationként Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+ vagy Fr^+ van jelen. Az I. csoporthoz tartozó fémkation-alkoxidok közül szemléltető példaként említjük meg a lítium-metoxidot, nátrium-etoxidot és kálium-terc-butoxidot.

A "II. csoporthoz tartozó fémkation-alkoxid" kifejezés olyan bázist jelent, amely egy O^- -hoz kapcsolódó alkilcsoportot tartalmaz, amit alkil- O^- képlettel írhatunk le, ahol alkilcsoportként fentiek szerint definiált szubsztituálatlan al-

kilcsoport és kationként Be^{+2} , Mg^{+2} , Ca^{+2} , Sr^{+2} , Ba^{+2} vagy Ra^{+2} van jelen. A II. csoporthoz tartozó fémkation-alkoxidokra példaként említjük meg a magnézium-biszmtoxidot és kalcium-biszetoxidot.

A fentiekben említett bázisok közül előnyösek azok, amelyek egy I. csoporthoz tartozó fémkation sóját tartalmazzák. Még előnyösebbek azok a bázisok, amelyek Li^+ , Na^+ , K^+ sóját tartalmazzák. Még előnyösebbek azok a bázisok, amelyek Li^+ sóját tartalmazzák. Azonban a találmány szerinti megoldáshoz alkalmazható bármely bázis, amellyel konjugált sav pK_a értéke ≥ 16 .

A leírásban szereplő "azzal jellemezve, hogy" kifejezés a "tartalmaz", vagy "magában foglal" kifejezésekkel szinoním, ezen kifejezés inkluzív vagy nyitott végű, és nem zárja ki további, nem említett elemek vagy módszer-lépések jelenlétét a találmány oltalmi körében a fenti kifejezést követően.

A "valamiből áll" kifejezés zárt végű, és kizár bármely komponenst, lépést vagy elemet, ami ezen kifejezést követő részben nincs ismertetve.

A "lényegében áll valamiből" kifejezés a találmány oltalmi körének azon részét érinti, ami ezen kifejezést követi, ahol ezen kifejezés vonatkozhat komponensekre, lépésekre és egyéb olyan komponensekre és lépésekre, amelyek nem befolyásolják effektíve a találmány új és alapvető jellegét.

A "karbonsav aktiváló reagens" kifejezés olyan reagenst jelent, amely a $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ -csoportot vagy a megfelelő konjugált bázist (azaz a $-\text{C}(=\text{O})\text{O}^-$) csoportot aktiválja egy olyan kapcsolási reakció során, ahol az OH vagy O^- csoport átrendeződése játszódik le. A karbonsavat aktiváló reagenzekre szemléltető példaként említjük meg a lipáz enzimeket, a szervesetlen savakat, ideértve a sósavat és kénsavat, a bór-trifluorid-éterátot, a 2,4,6-triklór-1,3,5-triazint, a 3-nitro-2-piridinszulfenil-kloridot, trifluor-ecetsav-anhidridet, mezil-kloridot, $\text{S}(\text{O})\text{Cl}_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{Cl}_2$, $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$, oxalil-kloridot, megemlíthetők továbbá a $(\text{fenil})_2\text{P}(=\text{O})\text{Cl}$ ("DPPCl"), 1,1'-karbonil-diimidazol ("CDI"), trifenilfosz-

fin/dietil-azo-dikarboxilát, N,N'-diciklohexil-karbodiimid ("DCC"), a vízoldható karbodiimidek, ideértve az 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot ("EDC"), valamint az 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-karbodiimid-metjodidot, 2-etoxi-1-etoxi-karbonil-1,2-dihidrokinolint ("EEDQ"), benzotriazol-1-il-oxi-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluor-foszfátot ("BOP") és a bróm-trisz(pirrolidino)-foszfónium-hexafluor-foszfátot ("PyBrOP"). További karbonsav aktiváló reagensek ismertetését a szakirodalomban találjuk [Comprehensive Organic Transformations, Richard C. Larock, VCH kiadó, Inc., New York (1989)].

Az előnyös karbonsav aktiváló reagensek választhatók az alábbiak közül: $(\text{COCl})_2$, $\text{S}(\text{O})\text{Cl}_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{Cl}_2$, $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$, $(\text{fenil})_2\text{P}(=\text{O})\text{Cl}$, 1,1'-karbonil-diimidazol, trifenil-foszfin/dietil-azo-dikarboxilát, EDC, EDCI, N,N'-diciklohexil-karbodiimid.

A "szerves palládium katalizátor" kifejezés olyan katalizátort jelent, amely palládiumot és egy szerves ligandumot tartalmaz. A szerves palládium katalizátorokra példaként említhető a palládium-acetát, palládium-tetrakis(trifenil-foszfin), valamint a palládium-diklorid-[bisz(difenil-foszfino)-ferrocén]. Ismertek egyéb szerves palládium katalizátorok is, amelyeket a szakirodalom ismertet [Comprehensive Organic Transformations, Richard C. Larock, VCH kiadó, Inc., New York (1989)].

A "reakcióképes funkciós csoport" kifejezés olyan csoportot jelent, amely várhatóan az adott reakciókörülmények között némely oldószerrel, reagenssel, katalizátorral, kiindulási vegyülettel, közbenső termékkel vagy végtermékkel reagál. Ezen reakcióképes funkciós csoportokra példaként említjük meg a korlátozás szándéka nélkül az $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ csoportokat és hasonlókat.

A "nem-nukleofil bázis" kifejezés olyan bázist jelent, amely túl lassú ahhoz, hogy nukleofilként reagáljon egy szubsztitúciós reakcióban például egy

nukleofil aromás szubsztitúciós reakcióban. A nem-nukleofil bázisokra példaként említhetők a tercier szerves aminok, amelyeket az alábbiakban definiálunk: az I. csoporthoz tartozó fémkation-hidridek, a II. csoporthoz tartozó fémkation-hidridek, az I. csoporthoz tartozó fémkation-dialkil-amidok, a II. csoporthoz tartozó fémkation-dialkil-amidok, az I. csoporthoz tartozó fémkation-bisz(trialkil-szilil)-amidok, a II. csoporthoz tartozó fémkation-bisz(trialkil-szilil)-amidok, az I. csoporthoz tartozó fémkation-tercier-alkoxidok, valamint a II. csoporthoz tartozó fémkation-tercier-alkoxidok.

A "sav katalizátor" kifejezés Brönsted savat vagy Lewis-savat jelent, amely a reakcióelegyben katalitikus, sztöchiometrikus vagy sztöchiometrikusnál nagyobb mennyiségben lehet jelen.

Az "aprotikus oldószer" kifejezés olyan oldószert jelent, amely nem ad le protont (azaz Brönsted savként viselkedik) az adott reakciókörülmények között. Ez azt jelenti, hogy az aprotikus oldószer pKa értéke (vízhez vagy adott esetben DMSO-hoz viszonyítva) nagyobb, mint a legerősebb bázissal konjugált sav pKa értéke. A magas pKa értékkel (azaz >30) rendelkező tipikus aprotikus oldószerekhez tartozik a dietil-éter, tetrahidrofurán, dioxán, dimetil-szulfoxid, hexán, heptán, dimetil-formamid, toluol és benzol. Az alacsony pKa értékkel (azaz $19 < pKa < 30$) rendelkező tipikus aprotikus oldószerekhez tartozik az etil-acetát, aceton és acetonitril. Azon oldószerek, amelyek pKa értéke 19-nél kisebb, mint például a terc-butil-alkohol, általában nem aprotikusak, ámbár a nitro-metán aprotikus oldószer. Azok az oldószerek, amelyek -OH, -NH és -SH közül választott funkciós csoportot tartalmaznak, általában nem aprotikusak.

A "protikus oldószer" vagy "protikus adalékanyag" kifejezések olyan oldószert vagy adalékanyagot jelentenek, amelyek az adott körülmények között protont adnak le.

A "tercier szerves amin" kifejezés triszubsztituált nitrogénatomot jelent, ahol a három szubsztituens egymástól függetlenül 1-12 szénatomos alkil-, 3-12

szénatomos cikloalkil- és benzilcsoport közül választott, vagy ahol a három szubsztituens közül kettő a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 5- vagy 6-tagú monociklusos heterociklusos gyűrűt képeznek, amely egy nitrogénatomot és szénatomokat tartalmaz, és ahol a harmadik szubsztituens 1-12 szénatomos alkil-, 3-12 szénatomos cikloalkil- és benzilcsoport közül választott, vagy ahol a három szubsztituens a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 7-12 tagú biciklusos heterociklusos csoportot képeznek, amelyben összesen egy vagy két nitrogénatom, valamint szénatomok vannak jelen, és amelyben adott esetben szén-nitrogén kettőskötés ("C=N") lehet jelen, amennyiben 2 nitrogénatom van a gyűrűs rendszerben. A tercier szerves aminokra szemléltető példaként említhető a trietil-amin, diizopropil-etil-amin, benzil-dietil-amin, diciklohexil-metil-amin, 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én ("DBU"), 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktán ("TED") és 1,5-diazabiciklo[4.3.0]-non-5-én.

A "tisztítás" kifejezés azt jelenti, hogy az előállítani kívánt vegyületet a nemkívánt komponensektől elkülönítjük olyan elegyekből, amelyek mindkét komponenst tartalmazzák, ahol az elkülönítés történhet desztillációval, kromatográfiás művelettel; megemlítyük itt az oszlopkromatográfiát, vékonyréteg-kromatográfiát, normál fázisú kromatográfiát, fordított fázisú kromatográfiát, gázfázisú kromatográfiát, ioncserélő kromatográfiát, a lecsapást, extrakciót, rotációs bepárlást, kémiai alapú eltávolítást inkompatibilis funkciós csoportok esetében, ideértve a polimerhez kötött eltávolító reagenssel való kezelést, továbbá végezhető szűrés, centrifugálás, fizikai szétválasztás, valamint frakcionált kristályosítás.

Az "ipari méretben kivitelezve" kifejezés azt jelenti, hogy olyan műveletet végzünk, amelyben több mint 1 kg (A) vegyületet vagy (B) vegyületet alkalmazunk, ahol az (A) és (B) vegyületek fentiek szerint definiáltak.

A találmány szerinti vegyületek némelyike képes gyógyászatilag megfelelő sókat képezni, ideértve a korlátozás szándéka nélkül a savaddíciós és/vagy bázis addíciós sókat. A savaddíciós sók bázikus vegyületekből képezhetők, ezzel szemben a bázisaddíciós sók savas vegyületekből képezhetők. Mindezen alakok a vegyületek azon körébe tartoznak, amelyeket a találmány szerinti eljárással állíthatunk elő.

A találmány szerinti eljárással előállított bázikus vegyületekből képzett gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sókhoz tartoznak a nem toxikus sók, amelyek szerves savakkal képezhetők, ezek közül említjük meg a sósavat, salétromsavat, foszforsavat, kénsavat, hidrogén-bromidot, hidrogén-jodidot, hidrogén-fluoridot, foszforsavat és hasonlókat; nemtoxikus sók képezhetők szerves savakkal is, ezek közül megemlíthetők az alifás mono- és dikarbonsavak, a fenilcsoporttal szubsztituált alkánsavak, hidroxialkánsavak, alkándisavak, aromás savak, alifás és aromás szulfonsavak és hasonlóak. Ezen sókhoz tartoznak a szulfát, piro-szulfát, hidrogén-szulfát, szulfid, biszulfid, nitrát, foszfát, monohidrogén-foszfát, dihidrogén-foszfát, metafoszfát, pirofoszfát, klorid, bromid, jodid, acetát, trifluor-acetát, propionát, kaprilát, izobutirát, oxalát, malonát, szukcinát, szuberát, szebakát, fumarát, maleát, mandelát, benzoát, klór-benzoát, metil-benzoát, dinitro-benzoát, ftalát, benzol-szulfonát, toluol-szulfonát, fenil-acetát, citrát, laktát, tartarát, metánszulfonátsók és hasonlóak. Fentieken túlmenően ide tartoznak az almasavval és aminosavakkal képzett sók is, így az arginát és hasonló sók, valamint a glükonát, galakturonát sók [lásd például Berge S. M. és munkatársai: "Pharmaceutical Salts", J. of Pharma Sci., 66, 1 (1977)].

A találmány szerinti bázikus vegyületek savaddíciós sói oly módon képezhetők, hogy a vegyület szabad bázis alakját megfelelő mennyiségű kívánt savval hozzuk érintkezésbe, így szokásos módon nemtoxikus sókat előállítva. A savaddíciós sóból a szabad bázis alak felszabadítható oly módon, hogy a

savaddíciós só egy bázissal hozzuk érintkezésbe, majd a vegyület szabad bázis alakját szokásos módon elkülönítjük. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek szabad bázis alakjai csak kismértékben térnek el a belőlük képzett savaddíciós sóktól némely fizikai tulajdonság tekintetében, így kismértékű eltérés mutatkozhat az oldékonyságban, kristályszerkezetben, a higroszkóposságban és hasonlóknak tekintetében, de egyéb vonatkozásban a találmány szerinti célok szempontjából a vegyületek szabad bázis alakjai ekvivalensek az ezekből készült savaddíciós alakokkal.

A találmány szerinti eljárással előállított savas vegyületek gyógyászatilag megfelelő bázisaddíciós sói oly módon állíthatók elő, hogy a vegyületek szabad sav alakját nemtoxikus fémkationnal hozzuk érintkezésbe, ahol fémkationként alkalmazható alkálifém- vagy alkáliföldfém-kation, vagy amin, különösen szerves amin. A megfelelő fémkationokra példaként említjük meg a nátrium-kationt (Na^+), kálium-kationt (K^+), magnézium-kationt (Mg^{+2}), kalcium-kationt (Ca^{+2}) valamint hasonlókat. A megfelelő aminokra példaként említjük az N,N'-dibenzil-etilén-diamint, klórprokaint, kolint, dietanol-amint, diciklohexil-amint, etilén-diamint, N-metil-glükamint és prokaint ([lásd például Berge fent említett közleményét (1977)]).

A találmány szerinti eljárással előállított savas vegyület bázisaddíciós sóját oly módon állíthatjuk elő, hogy a vegyület szabad sav alakját megfelelő mennyiségű kiválasztott bázissal hozzuk érintkezésbe, amikor is szokásos módon só képződik. A keletkezett sóból a szabad sav alak visszanyerhető, amennyiben a savval képzett só savval kezeljük, majd a keletkezett szabad savat szokásos módon elkülönítjük. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek szabad sav alakjai némely fizikai tulajdonságuk tekintetében kismértékben eltérnek a só alakoktól, így a szolubilitás, kristályszerkezet, higroszkópos jelleg és hasonlóknak tekintetében, de egyébként a találmány szerinti célok szempontjából a sók ekvivalens értékűek a megfelelő szabad savval.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek képződhetnek nem szolvatált alakban, vagy pedig szolvatált alakban, ideértve a hidrát alakokat is. Általában a szolvatált alakok, ideértve a hidrát alakokat is, azonos értékűek a nem szolvatált alakokkal, mindezek a találmány oltalmi körébe tartoznak.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek némelyike egy vagy több királis, optikailag aktív központot tartalmaz, mindegyik központ R vagy S konfigurációjú lehet. A találmány szerinti eljárással előállíthatók a vegyületek összes diasztereomer, enantiomer és epimer alakja, valamint ezek elegyei.

Ezen túlmenően a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek némelyike képződhet geometriai izomerek alakjában, így az alkenilcsoportok izomerjeként képződhetnek szembenálló (E) (entgegen) és együttálló (Z) (zusammen) izomerek. A találmány szerinti eljárással mindezen cisz, transz, szín, anti (E) és (Z) izomerek valamint ezek elegyei előállíthatók.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek némelyike két vagy több tautomer alakban képződhet. A vegyületek tautomer alakjai egymásba átalakulhatnak, így például enolizáció/dez-enolizáció révén vagy hasonló módon. A találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű vegyületek összes tautomer alakjai előállíthatók.

Az (I) általános képletű vegyületek előállításához alkalmazható közbenső termékek és ezek gyógyászatilag megfelelő sói szokásos módon állíthatók elő a szerves kémiából jól ismert különböző szintetikus módszerek adaptálásával. Ezen szintetikus módszereket a szakirodalomban ismertetik [lásd például Reagents for Organic Synthesis, Fieser and Fieser, John Wiley & Sons, Inc., New York (2000); Comprehensive Organic Transformations, Richard C. Larock, VCH kiadó, Inc., New York (1989); Compendium of Organic Synthetic Methods sorozat (1989), Wiley-Interscience; az Advanced Organic Chemistry kötetei, 4. kiadás, Jerry March szerkesztő, Wiley-Interscience, New York (1992); vagy a Handbook of Heterocyclic Chemistry c. kézikönyv, Alan R.

Katritzky, Pergamon Press Ltd., London (1985), hogy csak néhányat említünk]. Másik lehetőségként a szakember a közbenső termékek előállítására alkalmas módszereket találhat a kémiai szakirodalomban, így például a Chemical Abstracts Service (Columbus, Ohio vagy MDL Information Systems GmbH, korábban Beilstein Information Systems GmbH, Frankfurt, Németország) közleményeiben.

A találmány szerinti vegyületek előállításához alkalmazott kiindulási vegyületek, reagensek, oldószeresek és katalizátorok a kereskedelmi forgalomban beszerezhetők, vagy pedig előállíthatók a fent hivatkozott forrásokban szereplő módszerek adaptálásával. A találmány szerinti vegyületek előállításához szükséges kiindulási vegyületek, reagensek, oldószeresek és katalizátorok beszerezhetők például az alábbi cégektől: The Aldrich Chemical Company-tól; és a Sigma-Aldrich Corporation St. Louis, Missouri cég egyéb leányvállalataitól, BACHEM, BACHEM A. G. cégtől, Svájc; Lancaster Synthesis Ltd. cégtől, Egyesült Királyság.

A találmány szerinti vegyületek előállításához alkalmazhatók olyan kiindulási vegyületek, közbenső termékek vagy végtermékek, amelyekben reakcióképes funkciós csoportok vannak jelen. A kémiai műveletek alatt a reakcióképes funkciós csoportok megfelelő védőcsoporttal védhetők, ily módon a reakcióképes csoportot az alkalmazott reakciókörülményekkel szemben közömbössé tehetjük. A kiindulási vegyületre a védőcsoportot azon reakció kezdete előtt visszük fel, amely reakcióval szemben a védőcsoport felvitele szükségessé vált. Amikor a védőcsoport jelenléte már nem szükséges, úgy a védőcsoport eltávolítható. A szakember számára jól ismert az, mimódon kell az (I) általános képletű vegyületek előállítása során a védőcsoportokat felvinni, majd azokat később eltávolítani. A védőcsoportok felvitelére és eltávolítására alkalmas módszerek a szakirodalomból jól ismertek [lásd például Protective Groups in Organic Synthesis, 2. kiadás, Greene T. W. és Wuts, P. G., John Wiley and

Sons, New York (1991), amely művet találmányunknál referenciaként tekintjük}. Így például az amino-, hidroxil- és egyéb csoportok védésére alkalmazhatók az alábbi védőcsoportok: karboxilcsoportot tartalmazó acilcsoportok, mint például formil-, acetil- és trifluor-acetil-csoport; alkoxi-karbonil-csoportok, mint például etoxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-csoport (BOC), β,β,β -triklór-etoxi-karbonil-csoport (TCEC), valamint β -jód-etoxi-karbonil-csoport; aralkil-oxi-karbonil-csoportok, mint például benzil-oxi-karbonil-csoport (CBZ), para-metoxi-benzil-oxi-karbonil-, valamint 9-fluorenil-metoxi-karbonil-csoport (Fmoc); a trialkil-szilil-csoportok, mint például trimetil-szilil- (TMS) és terc-butyl-dimetil-szilil-csoport (TBDMS); valamint egyéb csoportok, mint például trifenil-metil- (trityl), tetrahidropiranyl-, vinil-oxi-karbonil-, orto-nitro-fenil-szulfenil-, difenil-foszfínil, para-toluolszulfonil (Ts), mezil-, trifluor-metánszulfonil- és benzilcsoport. A védőcsoportok eltávolítására alkalmas módszerekhez tartozik például a CBZ csoportok esetében végzett hidrogenolízis, amikor például $3,5 \cdot 10^5$ Pa nyomású hidrogéngázt alkalmazunk hidrogénező katalizátor, mint 10 %-os aktív szénés palládium jelenlétében; vagy a BOC csoport eltávolításánál végezhető acidolízis, így például sósavval, diklór-metános közegben, alkalmazható trifluor-ecetsav (TFA) diklór-metános közegben és hasonló, a szililcsoportok esetében fluoridionokkal végezhető reakció, a TCEC csoportok redukzív leszakításához pedig cinkfémeket használhatunk.

A találmány szerinti általános előállítási módszereket az alábbi reakcióvázlatok mutatják be.

Az (I) általános képletű vegyületeket vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóit a találmány szerinti eljárással oly módon állítjuk elő, hogy bázis jelenlétében (A) vegyületet (B) vegyülettel reagáltatunk, ahol a képletekben R^1 - R^{10} , X és Z jelentése a fentiekben megadottal azonos; a műveletet az 1. reakcióvázlat szemlélteti.

Az 1. reakcióvázlat szerinti műveletnél a találmány szerinti eljáráshoz alkalmazott bázis mólekvalenseinek száma az (A) vagy (B) általános képletű vegyület közül a kisebb mennyiségben alkalmazott vegyület mólszámához viszonyítva előnyösen ennek mintegy 2-szerese, még előnyösebben mintegy 2,5-szerese, még ennél is előnyösebben mintegy 2,75-szerese, legelőnyösebben ez az érték 3 és 3,5-szörös. Amennyiben a bázis esetben az ekvivalens számát 3 alá csökkentjük, úgy a hozam csökken, kivéve azon esetet, ahol kiindulási anyagként olyan (B) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében Z jelentése -COOM, ahol M jelentése I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsoporthoz tartozó fémkation. Ezen esetekben az előnyös mennyiség 2 és 2,5 közötti ekvivalens bázis. A 3,5-nél több ekvivalens mennyiségű bázis alkalmazása az esetben javítja a reakció hozamát, ha a reakcióelegyben protikus oldószer vagy protikus adalékanyag van jelen (lásd az I. táblázatot, az 1-4 adatokat).

Általában a találmány szerinti műveletet oly módon végezzük, hogy (A) általános képletű vegyületet (B) általános képletű vegyülettel elkeverünk, előnyösen aprotikus oldószerben egy bázissal együtt, ahol oldószerként előnyösen tetrahidrofurán vagy acetonitril van jelen. A reakciót általában mintegy -78 °C és mintegy 150 °C közötti hőmérsékleten végezzük (előnyösen mintegy -70 °C és mintegy 120 °C közötti hőmérsékleten); általában a reakció mintegy 2 óra és mintegy 4 nap közötti időn belül megy végbe. A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet oly módon különíthetjük el, hogy az oldószert eltávolítjuk, például csökkentett nyomáson rotációs bepárlással, majd az így nyert anyagot tovább tisztítjuk, amennyiben erre szükség van, a tisztításnál standard módszereket, így kromatográfiát, kristályosítást vagy desztillációt végzünk. Az egyéb standard tisztítási módszereket a fentiekben említettük.

A találmány szerinti eljárásnál alkalmazott bázist különböző módon adhatjuk a reakcióelegyhez. Az alábbiakban négy módszert, az A-D módszereket ismertetjük.

A módszer: a bázist adhatjuk "két-fazék módszerrel", ahol az első lombikban a bázist a (B) általános képletű vegyület (mintegy 1 mólekivivalens) oldatához vagy szuszpenziójához adjuk; egy második lombikban a bázist az (A) általános képletű vegyület (mintegy 1 mólekivivalens) oldatához vagy szuszpenziójához adjuk. A két lombik tartalmát ezután egyesítjük, majd az így nyert elegyet, amennyiben erre szükség van, a reakció végbemenetelének elősegítésére felmelegítjük.

B módszer: a bázist "egy-fazék módszerrel" adjuk a reakcióelegyhez, miután az (A) és (B) általános képletű vegyületeket oldószerben feloldjuk vagy szuszpendáljuk, majd lehűtjük. A bázist ezután adjuk az elegyhez, majd a reakcióelegyet felmelegítjük, amennyiben szükség van arra, hogy a reakció előrehaladását elősegítsük.

C módszer: a bázist egy másik megoldású "két-fazék módszerrel" adjuk az elegyhez, ahol az első lombikban (B) általános képletű vegyület oldata vagy szuszpenziója van jelen (mintegy 1 mólekvalens); a második lombikban a bázist és az (IA) általános képletű vegyületet (mintegy 1 ekvivalens) elkeverjük. Ezután az első lombik tartalmát a második lombikhoz töltjük, vagy adott esetben a második lombik tartalmát az első lombikba töltjük, majd az így nyert reakcióelegyet, amennyiben ez szükséges a reakció végbemenetéhez, felmelegítjük.

D módszer: a (B) és az (A) általános képletű vegyületekből oldatot vagy szuszpenziót készítünk (mintegy 1-1 ekvivalens); majd a lombik tartalmát a bázist tartalmazó lombikba töltjük, vagy adott esetben a bázist tartalmazó lombik tartalmát töltjük az (A) és (B) általános képletű vegyületeket tartalma-

zó lombikba. Az így nyert elegyet, amennyiben szükséges, a reakció végbemene-
telének elősegítésére felmelegítjük.

Amennyiben Z jelentése $-\text{COOH}$, úgy az (I) általános képletű vegyületet
egy alkohollal reagáltatjuk (előnyösen egy kapcsolószer jelenlétében), amikoris
észter-származékot kapunk.

Amennyiben Z jelentése $-\text{COOH}$ vagy $-\text{COOM}$, úgy az (I) általános képletű
vegyületet reagáltathatjuk NH_3 -mal, primer vagy szekunder aminnal, hidroxil-
-aminnal vagy O-szubsztituált hidroxil-aminnal, így amid-, hidroxámsav- vagy
hidroxámsav-észter-származékhoz jutunk.

Amennyiben az (I) általános képletű vegyületeket alkohollal, aminnal vagy
hidroxil-amin-származékkal kívánjuk tovább reagáltatni, hogy így gyógyá-
szatilag megfelelő észtert, amidot (mint például a WO 99/01421 és WO
99/01426 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett vegyületeket)
vagy hidroxámsav- vagy hidroxámsav-észter-származékot állítsunk elő, úgy a Z
helyében $-\text{COOH}$ vagy $-\text{COOM}$ csoportot tartalmazó (I) általános képletű ve-
gyületet (ahol a képletben M jelentése a fentiekben megadottal azonos) célsze-
rűen aktiváljuk oly módon, hogy az elkülönítést feleslegessé tegyük. Ezen
esetben a 2. reakcióvázlat szerint járunk el, ahol a képletekben

M és $\text{R}^2\text{-R}^{10}$ jelentése a fentiekben megadottal azonos, továbbá

Z jelentése $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{C(O)N(R}^{16})\text{R}^{17}$, vagy $-\text{C(O)N(R}^{18})\text{R}^{19}$, ahol $\text{R}^{15}\text{-R}^{19}$
jelentése a fentiekben megadottal azonos.

A 2. reakcióvázlat (a) lépése szerint 1 mólekvivalens savat, mint MeSO_3H -
-t adunk az (I) általános képlet alá tartozó vegyülethez, e műveletet olyan hő-
mérsékleten és annyi ideig végezzük, hogy karboxilátsó közbenső terméket
kapjunk. Általában a reakció hőmérséklete $-78\text{ }^\circ\text{C}$ és mintegy $0\text{ }^\circ\text{C}$ között van
(előnyösen mintegy $-20\text{ }^\circ\text{C}$), a reakció mintegy 30 perc alatt végbemegy.

Ezt követően a (b) lépésben a karboxilátsó közbenső terméket a megfelelő
savklorid közbenső terméké alakítjuk át, ezen lépéshez olyan reagenst alkal-

mazunk, mint tionil-klorid (SOCl_2). Ezt követően a savklorid közbenső termékét alkohollal, aminnal vagy hidroxilamin-származékkal reagáltatva észtert, amidot vagy hidroxámsavat vagy hidroxámsav-észtert kapunk, ahol Z jelentése a fentiekben megadottal azonos.

A találmány egy másik megoldása szerint az (I) általános képletű vegyületekből nagyobb hozamokat kapunk, amennyiben a reakciót oly módon végezzük, hogy az (A) általános képlet alá tartozó vegyületet és a (B) általános képlet alá tartozó vegyületet tartalmazó elegyhez egymást követően részletekben adagoljuk a bázist. Ezen egymást követően részletekben végzett adagolási műveletnél az alábbiak szerint járunk el:

- (a) az (A) általános képlet alá tartozó vegyületet, valamint a (B) általános képlet alá tartozó vegyületet oldószerben, előnyösen aprotikus oldószerben feloldjuk vagy szuszpendáljuk;
- (b) az (a) lépés szerint nyert elegyhez bázist adunk, ahol az elegy hőmérséklete előnyösen $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ és mintegy $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti, majd hagyjuk az (A) vegyületet kellő ideig a (B) vegyülettel reagálni, az (I) általános képletű vegyület hozamának növelésére;
- (c) adott esetben a (b) szerinti reakcióelegyet kellő ideig hőkezeljük az (I) általános képletű vegyület hozamának növelésére, vagy a hőkezelés idejét csökkentjük az (I) általános képletű vegyület megfelelő hozamának biztosítására;
- (d) a (b) lépés szerinti mintegy $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ és mintegy $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékletű elegyhez bázist adunk, a reakcióelegyet hagyjuk kellő ideig reagálni az (I) általános képletű vegyület hozamának növelésére; vagy a (c) szerinti elegyet lehűtjük mintegy $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ és mintegy $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékletre, majd a lehűtött elegyhez bázist adunk, és hagyjuk a reakcióelegyet kellő ideig reagálni az (I) általános képletű vegyület hozamának növelésére;

(e) adott esetben a (d) szerinti reakcióelegyet kellő ideig hőkezeljük az (I) általános képletű vegyület hozamának növelésére, és

(f) adott esetben megismétljük a (d) és (e) lépéseket.

A (d) lépés vagy a (d) és (e) lépés ismétlésének (f) lépés szerinti száma előnyösen 10-nél kevesebb, még előnyösebben 0-7 között van.

A (b) lépésben hozzáadott bázis mennyisége előnyösen mintegy 2 mólekvalens, kivéve azon eseteket, ahol a (B) általános képletű vegyületben Z jelentése -COOM, ahol M jelentése a fentiekben megadottal azonos. Ezen esetben a bázis mennyisége előnyösen mintegy 1 mólekvalens.

A (d) lépésben a hozzáadott bázis mennyisége előnyösen mintegy 0,5 mólekvalens. Amikor a (d) lépést megismétljük, a bázis mólekvalenseinek számát mintegy 50 %-kal csökkentjük a korábban hozzáadott mólekvalensek számához viszonyítva.

A (b) és a (d) lépésben alkalmazott bázis lehet azonos vagy egymástól eltérő. A megfelelő bázisokhoz tartozik a lítium-diizopropil-amid (LDA), lítium-hidrid, lítium-amid, lítium-dietil-amid, lítium-bisz(trimetil-szilil)-amid, nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid vagy kálium-bisz(trimetil-szilil)-amid.

A találmány szerinti eljárásnál az LDA-t ipari méretben (azaz nagy méretben) alkalmazzuk, de még előnyösebb, ha LiHMDS, LiH vagy LiNH_2 bázisokat alkalmazunk.

Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a találmány szerinti eljárás végezhető bármely méretű tartályban vagy reaktorban.

Az alább következő példák kizárólag a találmány szemléltetését szolgálják. A találmány oltalmi körét nem kizárólag a példák határozzák meg.

1. példa

2-(2-Klór-4-jód-fenil-amino)-3,4-difluor-benzoészav

**Egymást követően részletekben történő adagolási módszer, bázisként
lítium-diizopropil-amid (LDA) alkalmazásával**

B) módszer

Mechanikus keverővel ellátott 3 liter térfogatú lombikba 58 g (0,33 mol) 2,3,4-trifluor-benzoésavat, 76 g (0,30 mol) 2-klór-4-jód-anilint és 500 ml THF-et adunk. Az elegyet mintegy -20 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd 400 ml 1,5 mol/l koncentrációjú lítium-diizopropil-amid (LDA) oldatot (hexán/THF-fel készült) adagolunk hozzá. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd legalább 1 óra hosszat keverjük. Az elegyet ezután -20 °C hőmérsékletre lehűtjük, ezután hexán/THF-fel készült 100 ml térfogatú, 1,5 mol/l koncentrációjú LDA oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd legalább 1 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet ezután -20 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd hexán/THF-fel készült 50 ml térfogatú, 1,5 mol/l koncentrációjú LDA oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd legalább 1 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet ezután mintegy -20 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd hexán/THF-fel készült, 25 ml térfogatú, 1,5 mol/l koncentrációjú LDA oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd legalább 1 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet ezután mintegy -20 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd hexán/THF-fel készült 12 ml térfogatú 1,5 mol/l koncentrációjú LDA oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet ezután hagyjuk ismét szobahőmérsékletre felmelegedni, majd legalább 1 óra hosszat keverjük. Az elegyet ezután mintegy -20 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd hexán/THF-fel készült, 6 ml térfogatú, 1,5 mol/l koncentrációjú LDA oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd legalább 1 óra hosszat keverjük. Az elegyet ekkor -40 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd 600 ml 4 normál vizes HCl oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd legalább

10 percig keverjük, majd a fázisokat hagyjuk legalább 1 óra hosszat szétválni. Az alsó fázist elöntjük, a felső fázist vákuum desztillációval betöményítve szuszpenziót kapunk. A szuszpenziót forró acetonban feloldjuk, majd az oldatot vízzel meghígítjuk és lehűtve kikristályosítjuk. Az így nyert terméket szűrővel elkülönítjük, vákuum szárítószekrényben szárítjuk, így 96 g 2-(2-klór-4-jód-fenil-amino)-3,4-difluor-benzoésavat kapunk csaknem fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 78 %).

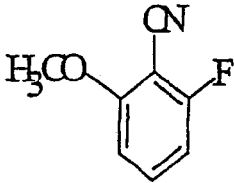
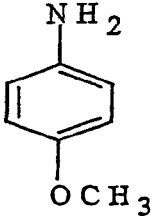
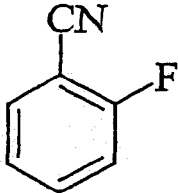
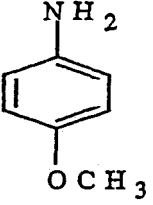
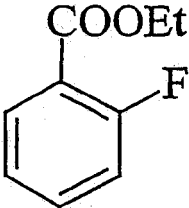
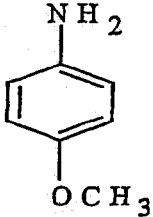
Az 1. példa szerint végzett előállítást nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás (HPLC) vizsgálattal követjük, az így kapott eredményeket az 1. táblázat mutatja be. A 2-(2-klór-4-jód-fenil-amino)-3,4-difluor-benzoésav által mutatott felület százalékos értékeket ultraibolya detektorral (UV) határoztuk meg.

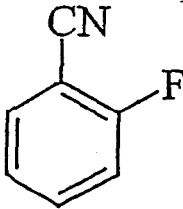
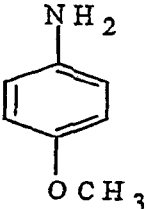
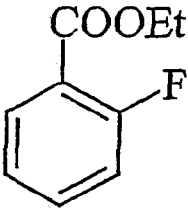
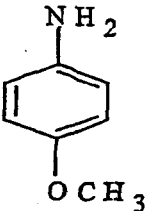
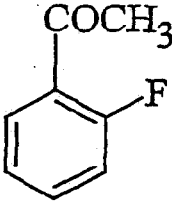
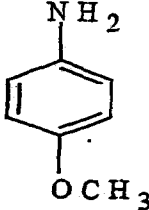
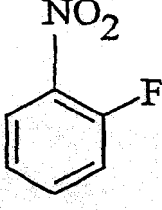
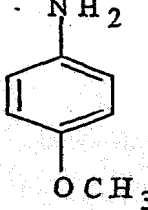
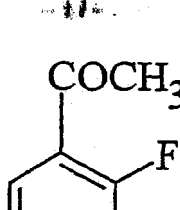
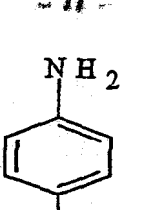
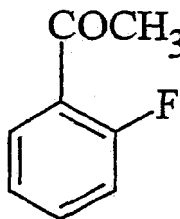
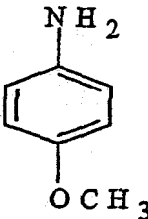
1. táblázat

LDA mólekvi- lensek	2 ekv.	0,5 ekv.	0,25 ekv.	0,13 ekv.	0,06 ekv.	0,03 ekv.	0,015 ekv.
A termék felü- letszázaléka	40%	66%	82%	89%	93%	96%	97%

A 2. táblázatban további példákat mutatunk be, a példák számozása a 2-től 10-ig terjed. Az eredményeket az (I) általános képletű vegyület hozamának százalékában fejezzük ki [hozam (%)]. A reakcióban az (A) és (B) vegyületek vesznek részt, ezeket a táblázatban (A)-val és (B)-vel jelöljük. Az előállításhoz használt bázist és módszert a táblázatban a "bázis" és "módszer" felirat jelzi. Ha csak másképp nincs feltüntetve, 3 mólekviivalens mennyiségű bázist alkalmaztunk.

2. táblázat

Példa száma	(B)	(A)	Bázis	Módszer	Hozam (%)
2			LiHMDS	A	33
3			LiHMDS	B	6
4			LiHMDS	B	a

Példa száma	(B)	(A)	Bázis	Módszer	Hozam (%)
5			LiHMDS	B	6
6			LiHMDS	B	a
7			LiHMDS	B	ND ^b
8			LiHMDS	A	78
9			LiHMDS	Ac	87
10			LiHMDS	B	ND

(a) Amidképződést észleltünk.

(b) ND jelentése: a termék mennyiségét nem határoztuk meg.

(c) Az (A) képletű vegyületből 1,3 ekvivalens mennyiséget használtunk fel.

11. példa

Egymást követően részletekben történő adagolási módszer bázisként lítium-amidot alkalmazva (szilárd bázis hozzáadásával)

2-(2-Klór-4-jód-fenil-amino)-3,4-difluor-benzoesav előállítása lítium-amid alkalmazásával

Keverőpálcával ellátott és közömbös gázzal átöblített lombikba 8 g (31,6 mmol) 2-klór-4-jód-anilint, 6 g (34 mmol) 2,3,4-trifluor-benzoesavat és 50 ml acetonitrilt töltünk. Kisebb adagokban szobahőmérsékleten 2 nap alatt 2,7 g (117 mmol) lítium-amidot adunk az elegyhez. A reakcióelegyet ezután 1 óra hosszat 60 °C hőmérsékletre felmelegítjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és vizes sósavoldat hozzáadásával meghígítjuk. Az elegyet 0 °C és -15 °C közötti hőmérsékletre lehűtjük, ezután szűrjük, a szűrőlepenyt acetonitril/víz eleggyel mossuk. A nedves lepenyt vákuum szárítószekrényben szárítva 12,8 g 2-(2-klór-4-jód-fenil-amino)-3,4-difluor-benzoesavat (CIPFA) kapunk (hozam: 98 %).

12. példa

2-(2-Klór-4-jód-fenil-amino)-3,4-difluor-benzoesav előállítása lítium-amid módszerrel és 2,3,4-trifluor-benzoesav-nátriumsó alkalmazásával

Keverőpálcával ellátott, és közömbös gázzal átöblített lombikba 5 g (20 mmol) 2-klór-4-jód-anilint, 4,3 g (22 mmol) 2,3,4-trifluor-benzoesav-nátriumsót, 2,0 g lítium-amid port és 50 ml acetonitrilt adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 óra hosszat keverjük, majd 35 ml vizes sósavoldat hozzáadása után a szuszpenziót -5 °C hőmérsékletre lehűtjük. A terméket szűrővel elkülönítve és vákuum szárítószekrényben szárítva 7,5 g 2-(2-klór-4-jód-fenil-amino)-3,4-difluor-benzoesavat (CIPFA) kapunk (hozam: 93 %).

Alternatív adagolási eljárás lítium-hidrid és/vagy lítium-amid alkalmazásával

13. példa

2-(2-Klór-4-jód-fenil-amino)-3,4-difluor-benzoésav előállítása lítium-hidrid kapcsolási módszerrel

Hűtővel, mechanikus keverővel, hőmérséklet észlelővel és csepegtetőtölcsérrel ellátott, közömbös gázzal átöblített 22 liter térfogatú háromnyakú gömblombikba 85 g (10,6 mol) lítium-hidridet, 823 g (3,25 mol) 2-klór-4-jód-anilint és 6 liter acetonitrilt adunk. Az elegyhez 630 g (3,58 mol) 2,3,4-trifluor-benzoésav 7 liter acetonitrillel készült oldatát adva az elegy hőmérséklete mintegy 60 °C hőmérsékletre emelkedik. A szuszpenziót 60-70 °C hőmérsékleten 44 óra hosszat keverjük, amikor is oldat képződik. Ezen oldathoz 1,75 liter 37 %-os vizes sósavoldatot (21 mol) és 4,5 liter vizet adunk. A terméket tartalmazó szuszpenziót 0 és -15 °C közötti hőmérsékletre lehűtjük, majd 1 óráig végzett keverés után a terméket szűrővel elkülönítjük, a szűrőlepenyt acetonitril/víz 1:1 arányú elegyével (8 liter) mossuk. A nedves szűrőlepenyt vákuumban szárítva 1,2 kg 2-(2-klór-4-jód-fenil-amino)-3,4-difluor-benzoésavat kapunk (hozam: 90 %).

14. példa

2-(2-Klór-4-jód-fenil-amino)-3,4-difluor-benzoésav előállítása lítium-hidrid kapcsolási módszerrel, 2,3,4-trifluor-benzoésav-nátriumsó alkalmazásával

Mechanikus keverővel ellátott, közömbös gázzal átöblített 12 liter térfogatú lombikba 580 g (23 mol) 2-klór-4-jód-anilint, 500 g (2,53 mol) 2,3,4-trifluor-benzoésav-nátriumsót, 50 g lítium-hidrid port (0,55 mm-es) és 6 liter vízmentes acetonitrilt töltünk. A reakcióelegyet 57 °C hőmérsékletre felmelegítjük, 16 óra hosszat keverjük, ezután mintegy 40 °C hőmérsékletre lehűtjük és 3,5 liter 12 %-os vizes sósavoldatot adunk hozzá (exoterm reakció, az elegy

55 °C-ra melegszik fel). A szuszpenziót 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, a keletkezett terméket szűrővel elkülönítjük. A szűrőleplenyt vizes acetonnitrillel mosva és vákuum szárítószekrényben szárítva 860 g 2-(2-klór-4-jód-fenil-amino)-3,4-difluor-benzoésavat kapunk (hozam: 91 %).

15. példa

(1) képletű [(I-11) képlettel is jelölve] vegyület előállítása savklorid és egy amin vegyület HCl sójának alkalmazásával vizes nátrium-hidroxid jelenlétében

2 liter térfogatú nyomásálló edénybe 70 g (171 mmol) CIPFA-t, 0,66 ml (8,6 mmol) dimetil-formamidot (DMF) és 560 ml toluolt töltünk. A reakcióedényt ezután lezárjuk, majd mintegy $6,7 \times 10^4$ Pa vákuumot alkalmazunk. 15,0 ml (205 mmol) tionil-kloridot adunk az elegyhez vákuumban történő adagolással, majd ezután 10 ml toluollal öblítést végzünk. A sűrű reakcióelegyet keverjük, és fokozatosan 60 °C hőmérsékletre felmelegítjük. Mintegy 4 óra alatt a reakcióelegy csaknem fehér színű szuszpenzióból sárga színű oldattá alakul át, miközben a belső nyomás mintegy $6,7 \times 10^4$ Pa-ról $8,2 \times 10^4$ Pa-ra növekszik. A toluolos oldatot 250 ml hideg vízzel mossuk, a keletkezett szerves fázist közvetlenül használjuk fel a következő lépében.

1000 ml térfogatú háromnyakú gömblombikban 25,4 g (205 mmol) (O-ciklopropil-metil-hidroxil-amin-hidrokloridot (CPMON·HCl-t) és 164 ml (820 mmol) 5 normál NaOH-t adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten mindaddig keverjük, amíg a CPMON·HCl fel nem oldódik. Erélyes keverés közben az oldathoz 171 mmol fentiek szerint előállított CIPFA sav-klorid oldatot (toluollal készült 0,3 mol/l koncentrációjú) csepegtetünk, miközben az oldat hőmérsékletét 35 °C alatt tartjuk. Az adagolás közben fehér szuszpenzió képződik. A szuszpenziót szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd 35 ml koncentrált sósavoldattal, 400 ml EtOAc-val és 150 ml vízzel meghígítjuk. Az elegyet 45 °C hőmérsékletre felmelegítve a szilárd anyagot feloldjuk, majd az alsó vi-

zes fázist eltávolítjuk. A szerves fázist 40-45 °C hőmérsékleten 2x250 ml vízzel mossuk. Az oldószerből mintegy 400 ml-t ledesztillálva a szerves fázist egy éjszakán át hagyjuk kikristályosodni. A szuszpenziót jég/aceton fürdővel 2 óra hosszat hűtjük, majd vákuumban leszűrjük. A szűrőleplenyt 2x100 ml toluollal, majd 100 ml vízzel mossuk, ezután vákuum szárítószekrényben szárítjuk. 71,3 g fehér színű szilárd anyag marad vissza (hozam: 87 %; a HPLC felület százalék alapján a termék tisztasága: 99,8 %).

16. példa

(1) képletű vegyület előállítása dianion monoproteonálásával, a reakcióhoz tionil-kloridot és aminmentes bázist alkalmazva

8 g 2-klór-4-jód-anilin és 6 g 2,3,4-trifluor-benzoesav 50 ml THF-fel készült oldatához 2 nap alatt kisebb részletekben 2,3 g lítium-amidot adagolunk. A reakcióelegyet egy további 16 óra hosszat 20-40 °C hőmérsékleten keverjük, ekkor visszafolyatós hűtő alkalmazásával forrásig melegítjük, ezután hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni.

A fenti dianion oldatot (31 mmol) 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd 3,0 g (31 mmol) metánszulfonsavat adunk hozzá. Az oldatot 0 °C hőmérsékleten 30 percig keverjük. 7,3 g (62 mmol) tionil-klorid hozzáadása után az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd egy éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet ezután 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, ezután 5,9 g (68 mmol) O-ciklopropil-metil-hidroxil-amint és ezt követően 9,4 g (93 mmol) trietil-amint adagolunk hozzá. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd egy éjszakán át keverjük. 50 ml víz hozzáadása után az elegy pH-ját 1-es értékre savanyítjuk, majd az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel háromszor mosva, majd szárazra bepárolva és a maradékot toluolból átkristályosítva 12,0 g (1) képletű vegyületet kapunk (hozam: 81 %).

17. példa

(1) képletű vegyület előállítása savkloriddal

250 ml térfogatú, háromnyakú gömblombikba 6,0 g (14,6 mmol) 2-(2-klór-4-jód-fenil-amino)-3,4-difluor-benzoésavat töltünk, majd a lombikot N₂ gázzal átöblítjük. 70 ml toluol és 3 csepp DMF hozzáadása után a sűrű szuszpenziót nitrogéngáz lassú bevezetése közben 60 °C hőmérsékletre felmelegítjük. Óvatosan 1,6 ml (22,1 mmol) tionil-kloridot adunk az elegyhez, majd a hőmérsékletet 4 óra hosszat 60 °C hőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegy ekkor homogén oldattá alakul. Az oldatot mintegy 30 °C hőmérsékletre lehűtve a lombik tartalmát vákuum desztillációval mintegy 50 ml térfogatra csökkentjük. A művelet közben ügyelünk arra, hogy az elegy hőmérséklete 55 °C alatt maradjon. A reakcióelegyet ezután -5 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd a narancssárga színű oldathoz 1,5 g (16,9 mmol) O-ciklopropil-metil-hidroxil-amint és 4,5 g (44,1 mmol) trietil-amint adunk, miközben az elegy hőmérsékletét 10 °C alatt tartjuk. Az adagolás befejeződése után a lombik tartalmát -5 °C hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd szobahőmérsékletre felmelegítjük és a keverést egy éjszakán át folytatjuk. A reakcióelegyet ezután 40 ml etil-acetáttal, 25 ml vízzel és 7 ml koncentrált HCl oldattal meghígítjuk. Az elegyet 15 percig 40-45 °C hőmérsékletre felmelegítjük, majd a keverést leállítjuk. Az alsó vizes fázist eltávolítjuk, a szerves fázist 40-45 °C hőmérsékleten 25 ml vízzel mossuk. A szerves fázis térfogatát desztillációval mintegy 50 ml-re csökkentjük, majd az oldatot lassan hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni. Az elegyet 2 óra hosszat jég/acetonfürdőn hűtve a keletkezett csapadékot vákuumszűrésnek vetjük alá, ezután 10 ml toluollal kétszer és 10 ml vízzel egyszer mossuk. Vákuum szárítószekrényben végzett szárítás után 6,2 g (1) képletű vegyületet kapunk csaknem fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 88 %).

18. példa

(1) képletű vegyület előállítás N,N-karbonil-diimidazol alkalmazásával

50 liter térfogatú üveg reaktorban 2,75 kg 2-(2-klór-4-jód-fenil-amino)-3,4-difluor-benzoesavat és 1,25 kg N,N-karbonil-diimidazolt, majd 18 liter vízmentes acetonitrilt töltünk. Az elegyet 90 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd 0,7 kg O-ciklopropil-metil-hidroxil-amin hozzáadása után a keverést szobahőmérsékleten 16 óra hosszat folytatjuk. A szuszpenziót ezután 65 °C hőmérsékletre felmelegítve a szilárd anyagot feloldjuk, az oldatot zsugorított üvegszűrőn átszűrjük majd 3 liter forró vízzel meghígítjuk. Az így nyert szuszpenziót -15 °C hőmérsékletre lehűtjük, a keletkezett szilárd anyagot szűrőssel elkülönítjük, acetonitril és víz elegyével (14 liter) mossuk, majd vákuum szárítószekrényben szárítjuk; így 2,72 g (1) képletű vegyületet kapunk (hozam: 86 %).

19. példa

(1) képletű vegyület előállítása BOP alkalmazásával

25,1 g (61,3 mmol) 2-(2-klór-4-jód-fenil-amino)-3,4-difluor-benzoesav 300 ml THF-fel és 300 ml CH₂Cl₂-vel készült szuszpenziójához 9,1 g (73,5 mmol) O-ciklopropil-metil-hidroxil-amin-hidrokloridot adunk, majd az elegyet ezután jégfürdőn lehűtjük. 37,4 ml (0,214 mol) diizopropil-etil-amin hozzáadása, majd 32,5 g (73,54 mmol) benzotriazol-1-il-oxi-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluor-foszfát (BOP) lassú beadagolása következik. Az így nyert oldatot szobahőmérsékleten egy éjszakán át (20 óra) keverjük. Az elegyet ezután betöményítjük és terc-BuOMe és normál HCl oldat elegyével kirázzuk. A szerves fázist normál sósavoldattal, telített nátrium-klorid-oldattal és telített NaHCO₃ oldattal mossuk, majd MgSO₄-gyel szárítjuk. A nyers terméket heptán/aceton elegyből átkristályosítva 26,4 g (1) képletű vegyületet kapunk fehér színű szilárd termék formájában; hozam: 90,2 %; olvadáspont: 177,5-178,5 °C.

20. példa

(2) képletű vegyület előállítása lítium-amid, majd CDI alkalmazásával

Közömbös gázzal átöblített lombikba 24 g (95 mmol) 2-klór-4-jód-anilint és 15 g (95 mmol) 2,4-difluor-benzoesav 150 ml acetonitrillel készült oldatát töltjük, majd az elegyhez kisebb részletekben 4 nap alatt 7,6 g (330 mmol) lítium-amidot adagolunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy további napig keverjük, majd 100 ml vizes HCl oldattal meghígítjuk. Az így nyert szuszpenziót 5 °C hőmérsékletre lehűtjük, a keletkezett terméket szűréssel elkülönítjük, acetonitril/víz elegyével mossuk, majd vákuum szárítószekrényben szárítjuk; így 29 g sav terméket kapunk (78 %).

Üveglombikba 21,2 g 2-(2-klór-4-jód-fenil-amino)-4-fluor-benzoesavat és 10 g N,N-karbonil-diimidazolt, majd 170 ml vízmentes acetonitrilt töltünk. Az elegyet szobahőmérsékleten 60 percig keverjük, majd 8 g O-ciklopropil-metil-hidroxil-amin hozzáadása után a keverést szobahőmérsékleten 20 óra hosszat folytatjuk. Az oldatot 15 ml vízzel meghígítjuk, a keletkezett szuszpenziót -5 °C hőmérsékletre lehűtjük, a szilárd terméket szűréssel elkülönítjük, acetonitril és víz elegyével mossuk, majd vákuum szárítószekrényben szárítjuk; így 13,5 g (2) képletű vegyületet kapunk (hozam: 55 %).

21. példa

(2) képletű vegyület előállítása lítium-amid alkalmazásával THF közegben

0,69 g (4,34 mmol, 1,1 ekvivalens) 2,4-difluor-benzoesav és 1,0 g (3,95 mmol) 2-klór-4-jód-anilin 60 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához szobahőmérsékleten 0,32 g (13,81 mmol, 3,5 ekvivalens) LiNH₂-t adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át (18 óra) keverjük. Ezután rotációs bepárló alkalmazásával a THF-et eltávolítjuk. A maradékot terc-BuOMe-ben feloldjuk, 2 normál vizes HCl oldattal egyszer, vízzel kétszer és telített nátrium-klorid-oldattal egyszer mossuk, majd MgSO₄-gyel szárítjuk. Bepárlás után barna színű szilárd terméket kapunk, ezt 30 percig hexán/CH₂Cl₂ 4:1 arányú elegyével keverjük. A szilárd anyagot szűrjük, hexánnal mossuk, majd vá-

kuumban 40 °C hőmérsékleten egy éjszakán át szárítva 1,46 g 2-(2-klór-4-jód-fenil-amino)-4-fluor-benzoésavat kapunk; olvadáspont: 238-239 °C (hozam: 85,9 %).

1,0 g (2,55 mmol) 2-(2-klór-4-jód-fenil-amino)-4-fluor-benzoésav 40 ml vízmentes THF-fel készült oldatához jeges fürdővel való hűtés közben 0,7 ml (6,38 mmol) N-metil-morfolint, majd ezután 0,78 g (3,32 mmol) difenil-foszfonsav-kloridot adunk. Az elegyet 30 percig keverjük, majd 0,31 g (3,58 mmol) O-ciklopropil-metil-hidroxil-amin hozzáadása következik. A jeges fürdő eltávolítása után az elegyet egy éjszakán át (18 óra) szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet ezután betöményítjük, és terc-BuOMe-t adunk hozzá. A szerves oldatot telített NaHCO₃ oldattal és vízzel mossuk, majd MgSO₄-gyel szárítjuk. Az így nyert szilárd anyagot hexán/CH₂Cl₂ 4:1 arányú eleggyel eldörzsölve 1,14 g (2) képletű vegyületet kapunk csaknem fehér színű szilárd anyag formájában; hozam: 97 %; olvadáspont: 141-142 °C.

22. példa

(3) képletű vegyület előállítása lítium-amid alkalmazásával

Hőmérővel és por-adagolótolcsérrel ellátott, közömbös gázzal átöblített háromnyakú gömblombikban 30,00 g (154,6 mmol, 1 ekvivalens) 2,3,4,5-tetrafluor-benzoésavat és 35,16 g (154,6 mmol, 1 ekvivalens) 4-jód-2-metil-anilint 220 ml THF és 220 ml acetonitril elegyében feloldunk. A lombikot vízfürdőre helyezzük, majd 20 percalatt az oldathoz 11,1 g (479,2 mmol, 3,1 ekvivalens) LiNH₂-t adunk. Az oldat hőmérsékletét az adagolás közben 30 °C alatt tartjuk. 30 perc eltelte után egy adagban 1,79 g (0,5 ekvivalens) LiNH₂-t adunk az oldathoz, majd a műveletet 10 perc után megismételve a reakciót teljessé tesszük. A sötétzöld színű elegyet normál HCl oldattal meghígítjuk, amíg a pH savassá nem válik, majd az elegyet dietil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítva és az így

nyert nyers szilárd anyagot CH_2Cl_2 -vel eldörzsölve 34,33 g 2-(4-jód-2-metil-fenil-amino)-3,4,5-trifluor-benzoesavat kapunk élénkzöld színű szilárd anyag formájában (hozam: 54 %); olvadáspont: 206-210 °C.

(b) lépés

Közömbös gázzal átöblített háromnyakú gömblombikba 30,00 g (73,7 mmol, 1 ekvivalens) 2-(4-jód-2-metil-fenil-amino)-3,4,5-trifluor-benzoesav 150 ml vízmentes THF-fel készült oldatát töltjük, ehhez 20,3 ml (184,2 mmol, 2,5 ekvivalens) 4-metil-morfolint adunk. Az elegyet -20 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd ehhez csövön keresztül 18,3 ml (95,8 mmol, 1,3 ekvivalens) difenil-foszfín-klorid 30 ml vízmentes THF-fel készült és -20 °C hőmérsékletre lehűtött oldatát adagoljuk. Az így nyert elegyet -20 °C hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd 8,99 g (103,2 mmol, 1,4 ekvivalens) O-ciklopropil-metil-hidroxil-amin 30 ml vízmentes THF-fel készült és -20 °C hőmérsékletre lehűtött oldatát adagoljuk hozzá csövön keresztül. -20 °C hőmérsékleten az elegyet 1,5 óra hosszat keverjük, majd hagyjuk egy éjszaka alatt (20 óra) szobahőmérsékletre felmelegedni. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson betöményítve pasztát kapunk, amit etil-acetátban feloldunk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal egyszer, 1 mol/l KHSO_4 oldattal kétszer, telített vizes NaHCO_3 oldattal kétszer, telített nátrium-klorid-oldattal egyszer mossuk, majd MgSO_4 -gyel szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítva habszerű terméket kapunk, ezt szilikagéllel töltött oszlopon tisztítva (eluens: CH_2Cl_2) 31,68 g (3) képletű vegyülethez jutunk csaknem fehér színű szilárd termék formájában (hozam: 90 %); olvadáspont: 137-139 °C.

23. példa

(4) képletű vegyület előállítása lítium-hidrid alkalmazásával [(1-2) képlettel is jelölve]

100 ml térfogatú lombikba 3 g 2-fluor-benzoesavat, 4 g 2,6-difluor-3-metil-anilint, 0,5 g lítium-hidridet és 35 ml dietoxi-etánt töltünk. Az elegyet 80

°C hőmérsékleten 130 óra hosszat hőkezeljük, ezután hagyjuk 45 °C hőmérsékletre lehűlni, majd 20 ml 20 %-os vizes HCl oldattal meghígítjuk. Az elegyet ezután -10 °C hőmérsékletre lehűtjük, a keletkezett terméket szűrővel elkülönítjük, vizes acetonnitrillel mossuk, majd a kapott terméket vákuum szárítószekrényben szárítva 4 g (4) képletű 2-(2,6-diklór-3-metil-fenil-amino)-benzoesavat kapunk csaknem fehér színű termék formájában.

24. példa

2-{4-[2-(3,4-Diklór-fenil)-etil]-fenil-amino}-benzoesav [(5) képletű, (I-3) képlettel is jelölt vegyület] előállítása

Közömbös gázzal átöblített lombikba 9,4 g lítium-amid port és 24 ml tetrahidrofuránt töltünk. Az így nyert szuszpenzióhoz 22 g 4-[2-(3,4-diklór-fenil)-etil]-benzamin és 11,5 g 2-fluor-benzoesav 75 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk. Az elegyet néhány óra hosszat 50-65 °C hőmérsékleten hőkezeljük, miközben HPLC vizsgálattal követjük a kiindulási vegyület mennyiségének csökkenését. A reakció teljessé válása után a reakcióelegyet vizes HCl oldat hozzáadásával meghígítjuk, a vizes fázist elöntjük, a szerves fázist újabb adag vízzel mossuk. A szerves fázist szénnel kezeljük, szűrjük, a terméket 150 ml metanol, majd 20 ml víz hozzáadásával lecsapjuk. A sűrű szuszpenziót 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, egy éjszakán át ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd a keletkezett terméket szűrővel elkülönítjük, metanol/víz 80:20 arányú elegyével (100 ml) mossuk; vákuum szárítószekrényben végzett szárítás után 22,7 g (5) képletű vegyületet kapunk halványsárga színű szilárd termék formájában (hozam: 71,4 %).

25. példa

2-(Indolin-1-il)-benzoesav előállítása

[(25) képletű, (I-5) képlettel is jelölt vegyület]

5 g (42,0 mmol) indolint, 6,2 g (44,1 mmol) 2-fluor-benzoesavat és 140 ml THF-et töltünk 250 ml térfogatú lombikba. Az oldathoz ezután 5 perc alatt két

részletben 2,0 g (88,2 mmol) lítium-amidot adunk. Nitrogéngáz bevezetése közben az elegyet 50 °C hőmérsékletre felmelegítjük, 4 óra eltelte után szobahőmérsékletre lehütjük. A reakcióelegyhez ezután 25 ml vizet, 10 ml koncentrált sósavat és 25 ml terc-BuOMe-t adunk. A vizes fázist eltávolítjuk, a szerves fázist 25 ml vízzel mossuk. Az oldószert vákuumban eltávolítva a keletkezett sárga színű szilárd anyagot 40 ml izopropil-alkoholban (IPA) 65 °C hőmérsékleten feloldjuk, majd lassan 48 ml vizet adunk hozzá. Az elegyet lassan 3 °C hőmérsékletre lehütjük, a terméket szűrjük, majd vízzel készült 40 %-os IPA oldattal mossuk (2x10 ml). A csaknem fehér színű szilárd terméket vákuum szárítószekrényben mintegy 50 °C hőmérsékleten szárítva 7,9 g 2-(indolin-1-il)-benzoesavat kapunk (hozam: 79 %).

26. példa

2-(Difenil-amino)-benzoesav előállítása [(26) képletű, (I-6) képlettel is jelölt vegyület]

250 ml térfogatú lombikba 5 g (29,5 mmol) difenil-amint, 4,3 g (30,7 mmol) 2-fluor-benzoesavat és 100 ml THF-et töltünk. Az oldathoz két részletben 5 perc alatt 1,4 g (61,0 mmol) lítium-amidot adunk. Az elegyet nitrogéngáz bevezetése közben 72 óra hosszat 60 °C hőmérsékleten tartjuk, majd szobahőmérsékletre lehütjük. A reakcióelegyhez ezután 25 ml vizet, 5 ml HCl-t és 25 ml terc-BuOMe-t adunk. A vizes fázist eltávolítjuk, a szerves fázist 25 ml vízzel mossuk. Az oldószert vákuumban eltávolítva a visszamaradó terméket 100 ml etil-acetátban feloldjuk, a maradék vizes fázist eltávolítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítva a visszamaradó nedves terméket 70 ml IPA-ban 70 °C hőmérsékleten feloldjuk. Az oldatot lassan -10 °C hőmérsékletre lehütjük, a csapadék formájában leváló terméket szűrőssel elkülönítjük és 10 ml IPA-val mossuk. Az élénk sárga színű szilárd anyagot vákuum szárítószekrényben mintegy 50 °C hőmérsékleten szárítva 5,8 g 2-(difenil-amino)-benzoesavat kapunk (hozam: 68 %).

27. példa

N-Ciklopropil-metil-oxi-2-(4-jód-2-metil-fenil-amino)-3,4,5-trifluor-benzamid előállítása [(27) képletű vegyület] (3. reakcióvázlat)

Keverőpálcával és alacsony hőmérséklet mérésére alkalmas hőmérővel felszerelt háromnyakú gömblombikba nitrogéngáz bevezetése közben 2,00 g (4,91 mmol) 2-(4-jód-2-metil-amino)-3,4,5-trifluor-benzoesavat töltünk, és ezt 10 ml vízmentes THF-ben feloldjuk. 1,1 ml (9,82 mmol) N-metil-morfolin hozzáadása után a lombik tartalmát -20 °C hőmérsékletre lehűtjük. Egy másik, keverőpálcával és alacsony hőmérséklet mérésére alkalmas hőmérővel felszerelt háromnyakú gömblombikba nitrogéngáz bevezetése közben 1,03 ml (5,40 mmol) difenil-foszfin-kloridot ("DPPCl") töltünk, ezt 2 ml vízmentes THF-ben feloldjuk, az oldatot -20 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd csövön keresztül az első lombikba vezetjük. Az elegyet -20 °C hőmérsékleten 15 percig keverjük, majd 0,47 g (5,40 mmol) O-ciklopropil-metil-hidroxil-amin 2 ml THF-fel készült oldatát adjuk hozzá. Az elegyet 1,5 óra hosszat -20 °C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk egy éjszaka alatt szobahőmérsékletre felmelegedni. Az oldószert vákuumban eltávolítva a maradékot 50 ml etil-acetáttal felvesszük. A szerves fázist 20 ml telített nátrium-klorid-oldattal, 20 ml 1 mol/l koncentrációjú vizes KHSO₄ oldattal, 2x20 ml telített vizes NaHCO₃ oldattal és 20 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd MgSO₄-gyel szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítva és a maradékot kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, eluens: CH₂Cl₂) 2,15 g N-ciklopropil-metil-oxi-2-(4-jód-2-metil-fenil-amino)-3,4,5-trifluor-benzamidot kapunk sárga színű szilárd termék formájában (hozam: 92 %).

28. példa

2-(2-Fluor-4-jód-fenil-amino)-3,4-difluor-benzoesav

Mechanikus keverővel és visszafolyató hűtővel ellátott, közömbös gázzal átöblített háromnyakú gömblombikba 37,57 g (213,4 mmol) 2,3,4-trifluor-

-benzoesavat és 50,57 g (213,4 mmol) 2-fluor-4-jód-anilint töltünk, majd 740 mg vízmentes acetonitril segítségével oldatot készítünk. 15 perc alatt kisebb adagokban 19,59 g (853,46 mmol) lítium-amidot adunk az oldathoz, majd a keletkezett szuszpenziót visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 óra hosszat forraljuk, ezen idő alatt az elegy színe szürkés rózsaszínből sötétzöldre változik. A lombikot jeges vizes fürdőre helyezzük, majd a reakcióelegy pH-ját koncentrált sósavval 1-es értékre állítjuk. 2 liter víz hozzáadása után a keletkezett szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük, 2x500 ml vízzel mossuk, 50 °C hőmérsékletű vákuum szárítószekrényben 18 óra hosszat szárítjuk. Az így nyert szilárd anyagot 500 ml CH₂Cl₂-vel eldörzsölve, szűrve és 2x100 ml friss CH₂Cl₂-vel mosva, majd 50 °C hőmérsékletű vákuum szárítószekrényben 24 óra hosszat szárítva 55,8 g 2-(2-fluor-4-jód-fenil-amino)-3,4-difluor-benzoesavhoz jutunk halványbarna színű szilárd termék formájában (hozam: 66 %); olvadáspont: 199-201 °C.

A 11-28. példákra vonatkozó hozam adatokat magukban a példákban találjuk.

Az A módszer, B módszer és C módszer három további megoldását, így az A1, B1, B2 és C1 módszereket a 25-39. példáknál és a 3-8. előállításoknál bemutatott műveletekhez használjuk. Az A1 módszer esetében egy "két-fazék eljárás"-t alkalmazunk, egy első lombikba 1 mólekvalens bázist adunk a (B) általános képlet alá tartozó vegyületnek (1 mólekvalens) (ahol a képletben Z jelentése -COOH) aprotikus oldószerrel, például tetrahidrofuránnal (THF) készült oldatához -78 °C hőmérsékleten. Egy második lombikba 2 mólekvalens bázist adunk az (A) általános képlet alá tartozó vegyület (1 mólekvalens) aprotikus oldószerrel, így például THF-fel készült mintegy -78 °C hőmérsékletű oldatához. Az első lombik tartamát a második lombikba vezetjük, majd az elegyet hagyjuk felmelegedni vagy felmelegítjük egy éjszakán át olyan hőmér-

sékletre, mint például szobahőmérsékletre, és hagyjuk a reakciót kellően előrehaladni, mielőtt a reakcióelegyet feldolgoznánk.

A B1 módszer "egy-fazék eljárás"-t képez, aholis (B) általános képlet alá tartozó vegyületet (1 mólekivivalens) (ahol a képletben Z jelentése -COOH) és (A) általános képlet alá tartozó vegyületet (1 mólekivivalens) aprotikus oldószerben, például THF-ben feloldunk, az elegyet mintegy -78 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd egy bázist adunk hozzá. Az elegyet ezután hagyjuk felmelegedni vagy felmelegítjük egy éjszakán át olyan hőmérsékletre, mint például szobahőmérsékletre, ahol a reakció kellően előrehalad, mielőtt a reakcióelegyet feldolgoznánk.

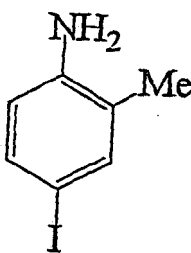
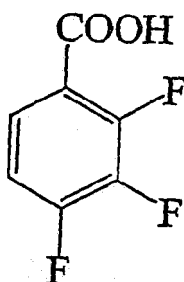
A B2 módszer esetében a Z helyében -COOH csoportot tartalmazó (B) általános képlet alá tartozó vegyületet (1 mólekivivalens) és (A) általános képlet alá tartozó vegyületet (1 mólekivivalens) aprotikus oldószerben, így például THF-ben feloldunk, az elegyet mintegy -20 °C és mintegy 0 °C közötti hőmérsékletre lehűtjük, majd 3 mólekivivalens bázist adunk hozzá. Az elegyet egy éjszaka alatt felmelegítjük például 40 °C és 50 °C közötti hőmérsékletre, amikor is a reakció kellő mértékben előrehalad, mielőtt a reakcióelegyet feldolgoznánk.

A C1 módszer szintén "két-fazék eljárás", ez esetben az első lombikban Z helyében -COOH csoportot tartalmazó (B) általános képlet alá tartozó vegyületet (1 mólekivivalens) aprotikus oldószerben, például THF-ben feloldunk, majd az oldatot mintegy -78 °C hőmérsékletre lehűtjük. Egy második lombikban (A) általános képlet alá tartozó vegyületből (1 mólekivivalens) aprotikus oldószerrel, így például THF-fel oldatot készítünk, és ezt mintegy -78 °C hőmérsékletre lehűtjük, az oldathoz ezután 3 mólekivivalens bázist adunk. Az első lombik tartalmát a második lombikba vezetjük, majd az így nyert elegyet hagyjuk felmelegedni vagy felmelegítjük egy éjszaka alatt olyan hőmérsékletre, mint például

dául szobahőmérsékletre, ahol a reakció kellően előrehaladhat, mielőtt a reakcióelegyet feldolgoznánk.

A 3. táblázat szemlélteti a 29. és 30. példák adatait. Az eredményeket az (I) általános képlet alá tartozó vegyület hozam százalékában adjuk meg a "hozam (%)" oszlopban. A reakcióban (A) és (B) általános képletek alá tartozó vegyületek vesznek részt, ezeket az "(A)"-val és "(B)"-vel jelzett oszlopban mutatjuk be. Az alkalmazott bázist és módszert a "bázis" és "módszer" feliratú oszlopok szemléltetik. Hacsak másképp nincs feltüntetve, a műveletekhez 3 mólekvivalens bázist használunk.

3. táblázat

Példa száma	(B)	(A)	Bázis	Módszer	Hozam (%)
29.			LDA	B1	28
30.			NaH	B1	ND(f)

31. példa

2-(N-Metil-N-fenil-amino)-benzoesav [(31) képletű vegyület]

250 ml térfogatú lombikba 3,75 g (35,0 mmol) N-metil-anilint, 5,1 g (36,8 mmol) 2-fluor-benzoesavat és 115 ml THF-et töltünk. Ezen oldathoz 5 perc alatt két részletben 1,7 g (73,5 mmol) lítium-amidot adagolunk. Az elegyet nitrogéngáz bevezetése közben mintegy 3,5 óra hosszat 50 °C hőmérsékleten hőkezeljük, ezután szobahőmérsékletre lehűtjük. A reakcióelegyet 25 ml vízzel, 10 ml koncentrált sósavval és 25 ml MTBE-vel meghígítjuk. A vizes fázist eltávolítjuk, a szerves fázist 25 ml vízzel mossuk. Az oldószert ezután vá-

kuumban eltávolítva a visszamaradó terméket 70 °C hőmérsékleten 25 ml izopropil-alkoholban (IPA) feloldjuk. 10 ml víz hozzáadása után az oldatot lassan -10 °C hőmérsékletre lehűtjük, a keletkezett terméket szűrjük és IPA/víz 4:6 arányú elegyével mossuk (10 ml). Az így nyert sárga színű szilárd terméket mintegy 50 °C hőmérsékletű vákuum szárítószekrényben szárítva 6,9 g 2-(N-metil-N-fenil-amino)-benzoesavhoz jutunk (hozam: 87 %, olvadáspont: 105-106 °C).

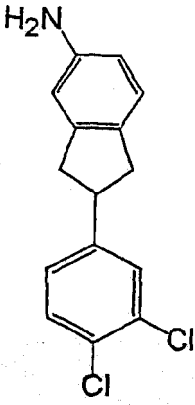
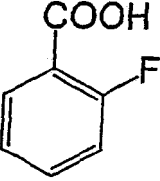
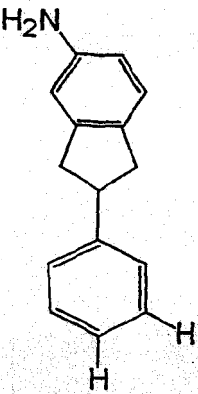
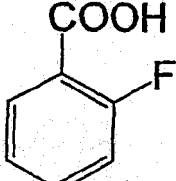
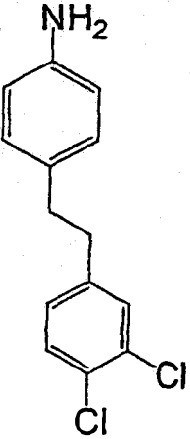
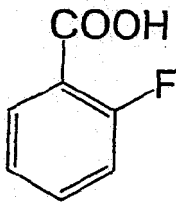
32. példa

2-{4-[3-(3,4-Diklór-fenil)-propil]-fenil-amino}-benzoesav [(32) képletű, (I-4) képlettel is jelölt vegyület]

Közömbös gázzal átöblített lombikba 7,1 g (25 mmol) 4-[3-(3,4-diklór-fenil)-propil]-anilint, 3,6 g (26 mmol) 2-fluor-benzoesavat és 70 ml tetrahid-rofuránt töltünk, az oldathoz 2,0 g (87 mmol) lítium-amid port adunk. A reakcióelegyet 6 óra hosszat 55 °C hőmérsékleten hőkezeljük, ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, majd vízzel és vizes sósavoldattal meghígítjuk. A fázisokat elkülönítve a felső fázist vákuumban betöményítjük, amikor is acetontól és víztől szilárd anyag kristályosodik ki. A szilárd anyagot szűréssel elkülönítve a szűrőleplenyt aceton/víz eleggyel mosva és vákuum szárítószekrényben szárítva 7 g 2-{4-[3-(3,4-diklór-fenil)-propil]-fenil-amino}-benzoesavat kapunk halványsárga színű szilárd termék formájában; (hozam: 70 %; olvadáspont: 133 °C).

A 33-35. példák adatait a 4. táblázat mutatja be. Az eredményeket az (I) általános képlet alá tartozó vegyület hozam százalékában adjuk meg a "hozam (%)" oszlopban. A reakcióban (A) és (B) általános képletek alá tartozó vegyületek vesznek részt, ezeket az "(A)"-val és "(B)"-vel jelzett oszlopban mutatjuk be. Az alkalmazott bázist és módszert a "bázis" és "módszer" feliratú oszlopok szemléltetik. Hacsak másképp nincs feltüntetve, a műveletekhez 3 mól-ekvivalens bázist használunk.

4. táblázat

Példa száma	(A)	(B)	Bázis	Módszer	Hozam (%)
33.			LiHMDS	B2	76 ^c
34.			LiHMDS	B2	76
35.			LiHMDS	Cl	99 ^d

Az 1-4. táblázat adatai nem optimalizált kísérletekből származnak. A termék hozama várhatóan növekszik, amennyiben a reakciókörülményeket optimalizáljuk. A táblázatban szereplő "ND" megjelölés arra utal, hogy a termék nem lett kimutatva. Ez nem jelenti azt, hogy a találmány szerinti eljárással ne lehetne az adott esetben is terméket előállítani. A fenti megjelölés inkább arra utal, hogy az adott specifikus reakciókörülmények között a keletkezett termék mennyisége az észlelési határ alatt volt, vagy egyszerűen nem lett meghatározva.

A fenti példák azt szemléltetik, hogy az 1. példa szerinti egymást követő részletekben történő beadagolási módszer és a 11., valamint 12. példánál ismertetett lítium-amid alkalmazása meglepő módon javítja a találmány szerinti eljárás hozamát.

Annak ellenére, hogy a találmány szerinti eljárás általában nagy szelektivitással biztosít orto-helyzetű szubsztitúciót a para-helyzetű szubsztitúcióval szemben, mégis a 2-(4-jód-2-metil-fenil-amino)-3,4,5-trifluor-benzoésavnak a 4-jód-2-metil-anilinból és 2,3,4,5-tetrafluor-benzoésavból kiinduló és THF-ben végzett előállításánál általában az előállítani kíván vegyület és a para-helyzetben szubsztituált térizomer, azaz 4-(4-jód-2-metil-fenil-amino)-2,3,5-trifluor-benzoésav elegyét kapjuk. Ezen elegyeket nehéz tisztítani. A 22. példa (a) lépése azonban azt mutatja, hogy oldószerként mintegy 1 rész THF és mintegy 1 rész acetonitril elegyét alkalmazva olyan orto-helyzetben szubsztituált terméket kapunk, amit a para-helyzetben szubsztituált tér-izomer nem szennyez.

A találmány szerinti eljárásnál az I. csoporthoz tartozó fémkation-hidridek és az I. csoporthoz tartozó fémkation-amid bázisok előnyösebben alkalmazhatók az (I) általános képletű vegyületek előállítására, mint az I. csoporthoz tartozó fémkation- és II. csoporthoz tartozó fémkation-bisz(trialkil-szilil)-amidok, ahol az (I) általános képletben a szubsztituensek jelentése a fentiek-

ben megadottal azonos, azzal a megkötéssel, hogy Z jelentése -COOH vagy -COOM, ahol M jelentése I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsoporthoz tartozó fémkation. A kedvező eredmények biztosítására az olyan bázisokat, mint a lítium-hexametil-diszilazidot közvetlenül felhasználás előtt kell előállítani, minthogy ezen bázisok az idő előrehaladtával lassan elbomlanak, és a kereskedelmi forgalomban beszerezhető anyagok általában nem tiszták. Még fontosabb körülmény, hogy az olyan bázisokat, mint a lítium-hexametil-diszilazidot egymást követően kisebb részletekben kell a reakcióelegyhez adni annak érdekében, hogy a reakcióképes benzin közbensőtermékek képződését elkerüljük. Ilyen benzin közbensőtermékek képződését figyeltük meg például akkor, amikor 3 mólekvivalens LiHMDS-t adtunk egy adagban a reakcióelegyhez a találmány szerinti eljárás során.

Az I. csoporthoz tartozó fémkation-hidrid és I. csoporthoz tartozó fémkation-amid bázisok szilárd anyagot képeznek, amelyek a reakcióelegyhez adhatók egy adagban, és így is kedvező eredményeket biztosítanak. Minthogy a bázisok szilárd halmazállapotúak, így a bázisnak a reagensekkel érintkező mennyisége szabályozott a bázis oldódási sebessége és/vagy az érintkezési felület korlátozott volta által. Az I. csoporthoz tartozó fémkation-hidridek és az I. csoporthoz tartozó fémkation-amidok esetében nem szükséges ezeket a felhasználás előtt előállítani. Az ipari méretű előállítások szempontjából az I. csoporthoz tartozó fémkation-hidrid és I. csoporthoz tartozó fémkation-amid bázisok előnyösebbek mint az I. csoporthoz tartozó fémkation- és II. csoporthoz tartozó fémkation-bisz(trialkil-szilil)-amidok az (I) általános képletű vegyületek előállításánál, ahol az (I) általános képletben a szubsztituensek jelentése a fentiekben megadottal azonos, azzal a megkötéssel, hogy Z jelentése -COOH vagy -COOM, ahol M jelentése I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsoporthoz tartozó fémkation.

A találmány szerinti eljárás további előnyét képezi az a felismerés, hogy a Z helyében -COOH vagy -COOM csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeknek (II), (III) vagy (IV) általános képletű vegyületekkel való kapcsoláshoz kiváló karbonsav aktiváló reagenseket használunk, ahol a képletekben M jelentése I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsoporthoz tartozó fémkation, továbbá a (II), (III) vagy (IV) általános képletű vegyületek szubsztituenseinek jelentése a fentiekben megadottal azonos, aholis ezen kapcsolás során olyan (I) általános képletű vegyületekhez jutunk, ahol a vegyület képletében Z jelentése $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{C(O)N(R}^{16})\text{R}^{17}$ vagy $-\text{C(O)N(R}^{18})\text{OR}^{19}$, ahol R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése a fentiekben megadottal azonos. A kapcsoláshoz PyBOP vegyületet alkalmazva csak alacsony hozamok érhetők el, és az előállított termék tisztítása is nehézséget okoz. A találmány szerinti megoldáshoz olyan karbonsav aktiváló reagenseket alkalmazunk, mint tionil-klorid, DPPCl vagy EDC. Ezen reagensek kedvező magas hozamot biztosítanak. Ugyanakkor az előállított termék tisztítása nem okoz nehézséget. Ezen túlmenően a találmány szerinti eljárásnál alkalmazott karbonsav aktiváló reagensek költsége általában alacsonyabb, mint a PyBOP ára. Mindezen előnyök jelentős szerepet játszanak az ipari méretben végzett előállításnál.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására, ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxi- vagy arilcsoport;

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} jelentése egymástól függetlenül választható hidrogénatom, halogénatom, alkil-, aril-, heterociklusos csoport, halogén-alkil-, alkoxi-, nitro-, -CN, $-(O)_m-(CH_2)_n-R^{11}$ vagy $-[N(H)]_m-(CH_2)_n-R^{11}$ csoport közül, ahol a képletekben

m, n és R^{11} jelentése az alábbiakban megadottal azonos, vagy

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} közül bármelyik két szubsztituens, amelyek szomszédos gyűrű szénatomokhoz kapcsolódnak, a szomszédos gyűrű szénatomokkal együtt aril-, heteroaril-, heterociklusos- vagy cikloalkilcsoportot képezhetnek, ahol a gyűrűben összesen 4-7 gyűrűatom van jelen, vagy

R^1 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez R^1 kapcsolódik, és a szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, és azon szénatommal együtt, amely az R^1 -et hordozó nitrogénatommal szomszédos, és azon szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú, aromás vagy dihidroaromás gyűrűt képeznek, amelyekben szénatomok és egy vagy két nitrogénatom van jelen,

R^{11} jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-CO_2H$ vagy $-N(R^{12})R^{13}$,

R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy R^{12} és R^{13} azon nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10-tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0, 1, 2, 3, 4, továbbá

Z jelentése $-\text{COOH}$, $-\text{COOM}$, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{C(O)R}^{15}$, $-\text{C(O)N(R}^{16})\text{R}^{17}$, $-\text{C(O)N(R}^{18})\text{OR}^{19}$, $-\text{NO}_2$ vagy $-\text{CN}$, ahol

M jelentése I. csoportoz tartozó fémkation vagy II. alcsoportoz tartozó fémkation,

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

azzal jellemezve, hogy (A) általános képletű vegyületet, ahol a képletben R^1 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} jelentése a tárgyi körben megadottal azonos, (B) általános képletű vegyülettel reagáltatunk,

ahol a képletben

Z, R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a fentiekben megadottal azonos, továbbá X jelentése halogénatom vagy $-\text{O-LG}$, ahol $-\text{LG}$ jelentése $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$ vagy $-\text{P(=O)(OR}^{20})_2$ általános képletű csoport, ahol R^{20} jelentése alkil- vagy arilcsoport,

adott esetben egy oldószerben és mintegy 1-10 mólekvivalens bázis jelenlétében, ahol bázisként választható:

I. csoportoz tartozó fémkation-hidrid vagy II. csoportoz tartozó fémkation-hidrid, ideértve a lítium-hidridet, nátrium-hidridet, kálium-hidridet és kalcium-hidridet,

I. csoportoz tartozó fémkation-dialkil-amid vagy II. csoportoz tartozó fémkation-dialkil-amid, ideértve a lítium-diizopropil-amidot,

I. csoporthoz tartozó fémkation-amid vagy II. csoporthoz tartozó fémkation-amid, ideértve a lítium-amidot, nátrium-amidot, kálium-amidot, valamint

I. csoporthoz tartozó fémkation-alkoxid vagy II. csoporthoz tartozó fémkation-alkoxid, ideértve a nátrium-etoxidot, kálium-terc-butoxidot és magnézium-etoxidot,

amikor is a reakciót megfelelő hőmérsékleten és kellő ideig végezve (I) általános képletű vegyületet kapunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a bázist lítium-diizopropil-amid, lítium-hidrid, nátrium-hidrid, kálium-hidrid, lítium-amid, nátrium-amid, kálium-amid, nátrium-metoxid, nátrium-etoxid és kálium-terc-butoxid közül választjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a bázist lítium-hidrid, nátrium-hidrid és kálium-hidrid közül választjuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy bázisként lítium-hidridet alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a bázist lítium-amid, nátrium-amid és kálium-amid közül választjuk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy bázisként lítium-amidot alkalmazunk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy bázisként lítium-diizopropil-amidot alkalmazunk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a bázist nátrium-metoxid, nátrium-etoxid és kálium-terc-butoxid közül választjuk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakció kezdetén 1-5 mol ekvivalens bázist alkalmazunk, majd adott esetben a reakcióelegyhez egy idő eltelte után további 0,5-4 mólekivivalens bázist adunk, ahol ezen utóbb hozzáadott további 0,5-4 mólekivivalens bázist egy adagban vagy

egymást követően nem azonos vagy azonos mennyiségű adagokban, nem azonos vagy azonos időközökben adjuk a reakcióelegyhez.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a további 0,5-4 mólekvivalens bázist csökkenő mennyiségű nem azonos adagokban egymást követően adjuk a reakcióelegyhez.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (B) általános képletű vegyületben Z jelentése -COOH és 2 mólekvivalens mennyiségű bázist alkalmazunk a reakció kezdetén vagy Z jelentése -COOM és 1 mol ekvivalens bázist alkalmazunk a reakció kezdetén, majd a további 0,5 - 4 mólekvivalens bázist egymást követően adjuk a reakcióelegyhez csökkenő mennyiségű nem azonos adagokban az alábbiak szerint: mintegy 0,5 mólekvivalenst, ezután mintegy 0,25 mólekvivalenst, ezután mintegy 0,13 mólekvivalenst, ezután mintegy 0,06 mólekvivalenst, adott esetben ezután 0,03 mólekvivalenst, ezután mintegy 0,015 mólekvivalenst.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R^1 jelentése hidrogénatom.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy X jelentése fluoratom.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy X jelentése -O-LG , ahol -LG jelentése $\text{-SO}_2\text{CF}_3$ vagy $\text{-P(=O)(OCH}_2\text{CH}_3)_2$.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül választható hidrogénatom, alkoxicsoport, fluoratom, klóratom, brómatom és jódatom közül.

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} szubsztituensek egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport, fluoratom, klóratom, brómatom és jódatom közül választottak.

17. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy Z jelentése -COOH vagy -COOM .

18. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R^1 jelentése hidrogénatom, X jelentése fluoratom, az R^2 , R^3 , R^4 és R^5 szubsztituensek egymástól függetlenül hidrogénatom, alkoxicsopót, fluoratom, klóratom, brómatom és jódatom közül választottak, az R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} szubsztituensek egymástól függetlenül hidrogénatom, metilcsoport, fluoratom, klóratom, brómatom és jódatom közül választottak, továbbá Z jelentése $-COOH$ vagy $-COOM$ csoport.

19. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót oldószer jelenlétében végezzük, ahol az oldószer acetonitrilt, tetrahidrofuránt, 1,2-dietoxi-etánt, 2,2-dimetoxi-propánt, 1,2-dimetoxi-propánt, dietil-étert, dioxánt vagy metil-terc-butyl-étert tartalmaz.

20. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót oldószerben végezzük, ahol oldószerként tetrahidrofurán vagy acetonitril van jelen.

21. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót oldószerben végezzük, és az oldószer mintegy 1-5 térfogatrészt acetónitrilből és mintegy 1 térfogatrészt tetrahidrofuránból álló elegyet tartalmaz.

22. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a bázist $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékletű reakcióelegyhez adjuk.

23. Az 1. igénypont szerinti eljárás a (I) általános képlet alá tartozó (Ia) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására, ahol a képletben

R^6 jelentése halogénatom vagy metilcsoport,

R^8 jelentése brómatom vagy jódatom, továbbá

Z jelentése $-COOH$, $-COOM$, $-COOR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{16})R^{17}$, $-C(O)N(R^{18})OR^{19}$, $-NO_2$ vagy $-CN$, ahol

M jelentése I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsoporthoz tartozó fémkation,

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

24. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá tartozó (Ib) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására, ahol a képletben

R^6 jelentése halogénatom vagy metilcsoport,

R^8 jelentése brómatom vagy jódatom, továbbá

Z jelentése $-COOH$, $-COOM$, $-COOR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{16})R^{17}$, $-C(O)N(R^{18})OR^{19}$, $-NO_2$ vagy $-CN$, ahol

M jelentése I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsoporthoz tartozó fémkation,

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

25. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá tartozó (Ic1) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására, ahol a képletben

R^6 jelentése halogénatom vagy metilcsoport,

R^8 jelentése brómatom vagy jódatom, továbbá

Z jelentése $-\text{COOH}$, $-\text{COOM}$, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{C(O)R}^{15}$, $-\text{C(O)N(R}^{16})\text{R}^{17}$, $-\text{C(O)N(R}^{18})\text{OR}^{19}$, $-\text{NO}_2$ vagy $-\text{CN}$, ahol

M jelentése I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsoporthoz tartozó fémkation,

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

26. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá tartozó (Ic2) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására, ahol a képletben

R^6 jelentése halogénatom vagy metilcsoport,

R^8 jelentése brómatom vagy jódatom, továbbá

Z jelentése $-\text{COOH}$, $-\text{COOM}$, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{C(O)R}^{15}$, $-\text{C(O)N(R}^{16})\text{R}^{17}$, $-\text{C(O)N(R}^{18})\text{OR}^{19}$, $-\text{NO}_2$ vagy $-\text{CN}$, ahol

M jelentése I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsoporthoz tartozó fémkation,

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

27. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá tartozó (Id) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására, ahol a képletben

R^6 jelentése halogénatom vagy metilcsoport,

R^8 jelentése brómatom vagy jódatom, továbbá

Z jelentése $-COOH$, $-COOM$, $-COOR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{16})R^{17}$, $-C(O)N(R^{18})OR^{19}$, $-NO_2$ vagy $-CN$, ahol

M jelentése I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsoporthoz tartozó fémkation,

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

28. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá tartozó (I-1) képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

29. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá tartozó (I-2) képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

30. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá tartozó (I-3) képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

31. Az 1-22. igénypontok bármelyike szerinti eljárás az (I) általános képlet alá tartozó (I-4) képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

32. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá tartozó (I-5) képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

33. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá tartozó (I-6) képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

34. Az 1-22. igénypontok bármelyike szerinti eljárás az (I) általános képlet alá tartozó (I-7) képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

35. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá tartozó (I-8) képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

36. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá tartozó (I-9) képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

37. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá tartozó (I-10) képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

38. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására, ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxi- vagy arilcsoport;

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, alkil-, aril-, heterociklusos csoport, halogén-alkil-, alkoxi-, nitro-, -CN, $-(O)_m-(CH_2)_n-R^{11}$ vagy $-[N(H)]_m-(CH_2)_n-R^{11}$ csoport közül választott, ahol a képletekben

m, n és R^{11} jelentése az alábbiakban megadottal azonos, vagy

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} közül bármelyik két szubsztituens, amelyek szomszédos gyűrű szénatomokhoz kapcsolódnak, a szomszédos gyűrű szénatomokkal együtt aril-, heteroaril-, heterociklusos- vagy cikloalkilcsoportot képeznek, ahol a gyűrűben összesen 4-7 gyűrűatom lehet jelen, vagy R^1 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez R^1 kapcsolódik, és a szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, és azon szénatommal együtt, amely az R^1 -et hordozó nitrogénatommal szomszédos, és azon szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú aromás vagy dihidroaromás gyűrűt képezhetnek, amelyekben szénatomok és egy vagy két nitrogénatom van jelen,

R^{11} jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-CO_2H$ vagy $-N(R^{12})R^{13}$,

R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy R^{12} és R^{13} azon nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak,

3-10-tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0, 1, 2, 3, 4, továbbá

Z jelentése $-\text{COOH}$, $-\text{COOM}$, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{15}$, $-\text{C(O)}\text{N(R}^{16})\text{R}^{17}$, $-\text{C(O)}\text{N(R}^{18})\text{OR}^{19}$, $-\text{NO}_2$ vagy $-\text{CN}$, ahol

M jelentése I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsoporthoz tartozó fémkation,

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

azzal jellemezve, hogy (A) általános képletű vegyületet - ahol a képletben R^1 , továbbá R^6 - R^{10} jelentése a tárgyi körben megadottal azonos, (B) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol a képletben Z jelentése $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{15}$, $-\text{C(O)}\text{N(R}^{16})\text{R}^{17}$, $-\text{C(O)}\text{N(R}^{18})\text{OR}^{19}$, $-\text{NO}_2$, vagy $-\text{CN}$, továbbá R^2 - R^5 és R^{15} - R^{19} jelentése a fentiekben megadottal azonos, X jelentése halogénatom vagy $-\text{O-LG}$, ahol $-\text{LG}$ jelentése $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$ vagy $-\text{P(=O)}(\text{OR}^{20})_2$, amelyben R^{20} jelentése alkil- vagy arilcsoport,

adott esetben egy oldószerben és mintegy 1-10 mólekvivalens bázis jelenlétében reagáltatunk, ahol bázisként I. csoporthoz tartozó fémkation-bisz(trialkil-szilil)-amidot vagy II. csoporthoz tartozó fémkation-bisz(trialkil-szilil)-amidot, ideértve lítium-bisz(trimetil-szilil)-amidot, nátrium-bisz(trimetil-

-szilil)-amidot vagy kálium-bisz(trimetil-szilil)-amidot alkalmazunk, amikoris megfelelő hőmérsékleten és kellő ideig végezve a reakciót (I) általános képletű vegyülethez jutunk.

39. A 38. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy bázisként lítium-bisz(trimetil-szilil)-amidot, nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amidot vagy kálium-bisz(trimetil-szilil)-amidot alkalmazunk.

40. A 38. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy bázisként lítium-bisz(trimetil-szilil)-amidot alkalmazunk.

41. A 38. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakció kezdetén 1-5 mol ekvivalens bázist alkalmazunk, majd adott esetben a reakcióelegyhez egy idő eltelte után további 0,5-4 mólekvalens bázist adunk, ahol ezen utóbb hozzáadott további 0,5-4 mólekvalens bázist egy adagban vagy egymást követően nem azonos vagy azonos mennyiségű adagokban, nem azonos vagy azonos időközökben adjuk a reakcióelegyhez.

42. A 41. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a további 0,5-4 mólekvalens bázist csökkenő mennyiségű, nem azonos adagokban, egymást követően adjuk a reakcióelegyhez.

43. A 38. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R^1 jelentése hidrogénatom.

44. A 38. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy X jelentése fluoratom.

45. A 38. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy X jelentése -O-LG, ahol -LG jelentése $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ vagy $-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$.

46. Az 38. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkoxycsoport, fluoratom, klóratom, brómatom és jódatom közül választott.

47. A 38. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} szubsztituensek egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport, fluoratom, klóratom, brómatom és jódatom közül választottak.

48. A 38. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy Z jelentése $-C(O)N(R^{18})OR^{19}$, ahol a képletben R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- vagy benzilcsoport közül választott.

49. A 38. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R^1 jelentése hidrogénatom, X jelentése fluoratom, R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkoxycsoport, fluor-, klór-, bróm- és jódatom közül választott, R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metilcsoport, fluor-, klór-, bróm- és jódatom közül választott, továbbá Z jelentése $-C(O)N(R^{18})OR^{19}$, amelyben R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott.

50. A 38. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót oldószer jelenlétében végezzük, és az oldószer acetonnitrilt, tetrahidrofuránt, 1,2-dietoxi-etánt, 2,2-dimetoxi-propánt, 1,2-dimetoxi-propánt, dietil-étert, dioxánt vagy metil-terc-butyl-étert tartalmaz.

51. A 38. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót oldószerben végezzük, és az oldószer tetrahidrofuránt vagy acetonnitrilt tartalmaz.

52. A 38. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót oldószerben végezzük, és az oldószer mintegy 1-5 térfogatrész acetonnitrilből és mintegy 1 térfogatrész tetrahidrofuránból álló elegyet tartalmaz.

53. A 38. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a bázist $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékletű reakcióelegyhez adjuk.

54. A 38. igénypont szerinti eljárás a (I) általános képlet alá tartozó (Ia) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására, ahol a képletben

R^6 jelentése halogénatom vagy metilcsoport,

R^8 jelentése brómatom vagy jódatom, továbbá

Z jelentése $-COOR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{16})R^{17}$, $-C(O)N(R^{18})OR^{19}$, $-NO_2$ vagy $-CN$, ahol

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

55. A 38. igénypont szerinti eljárás a (I) általános képlet alá tartozó (Ib) általános képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, ahol a képletben

R^6 jelentése halogénatom vagy metilcsoport,

R^8 jelentése brómatom vagy jódatom, továbbá

Z jelentése $-COOR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{16})R^{17}$, $-C(O)N(R^{18})OR^{19}$, $-NO_2$ vagy $-CN$, ahol

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy,

kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

56. A 38. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá tartozó (Ic1) általános képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, ahol a képletben

R^6 jelentése halogénatom vagy metilcsoport,

R^8 jelentése brómatom vagy jódatom, továbbá

Z jelentése $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})\text{OR}^{19}$, $-\text{NO}_2$ vagy $-\text{CN}$, ahol

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

57. A 38. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá tartozó (Ic2) általános képletű vegyületek vagy e vegyületek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására, ahol a képletben

R^6 jelentése halogénatom vagy metilcsoport,

R^8 jelentése brómatom vagy jódatom, továbbá

Z jelentése $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})\text{OR}^{19}$, $-\text{NO}_2$ vagy $-\text{CN}$, ahol

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

58. A 38. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá tartozó (Id) általános képletű vegyületek vagy e vegyületek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására, ahol a képletben

R^6 jelentése halogénatom vagy metilcsoport,

R^8 jelentése brómatom vagy jódatom, továbbá

Z jelentése $-COOR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{16})R^{17}$, $-C(O)N(R^{18})OR^{19}$, $-NO_2$ vagy $-CN$, ahol

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

59. A 38-53. igénypontok bármelyike szerinti eljárás az (I) általános képlet alá tartozó (I-11) képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

60. A 38. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá tartozó (Id2) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására, ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxi- vagy arilcsoport;

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, alkil-, aril-, heterociklusos csoport, halogén-alkil-, alkoxi-, nitro-, $-CN$, $-(O)_m-(CH_2)_n-R^{11}$ vagy $-[N(H)]_m-(CH_2)_n-R^{11}$ csoport közül választott, ahol a képletekben

m, n és R^{11} jelentése az alábbiakban megadottal azonos, vagy

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} közül bármelyik két szubsztituens, amelyek szomszédos gyűrű szénatomokhoz kapcsolódnak, a szomszédos gyűrű szénatomokkal együtt aril-, heteroaril-, heterociklusos- vagy cikloalkilcsoportot képezhetnek, ahol a gyűrűben összesen 4-7 gyűrűatom lehet jelen, vagy

R^1 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez R^1 kapcsolódik, és a szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, és azon szénatommal együtt, amely az R^1 -et hordozó nitrogénatommal szomszédos, és azon szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú aromás vagy dihidroaromás gyűrűt képezhetnek, amelyekben szénatomok és egy vagy két nitrogénatom van jelen,

R^{11} jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-CO_2H$ vagy $-N(R^{12})R^{13}$,

R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy R^{12} és R^{13} azon nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10-tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0, 1, 2, 3, 4,

azzal jellemezve, hogy Z helyében $-COOR^{15}$ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket hidrolizálunk, ahol a fenti képletben R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport.

61. A 60. igénypont szerinti eljárás az (Id2) általános képlet alá tartozó (I-1) képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

62. A 60. igénypont szerinti eljárás az (Id2) általános képlet alá tartozó (I-2) képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

63. A 60. igénypont szerinti eljárás az (Id2) általános képlet alá tartozó (I-3) képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

64. A 60. igénypont szerinti eljárás az (Id2) általános képlet alá tartozó (I-4) képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

65. A 60. igénypont szerinti eljárás az (Id2) általános képlet alá tartozó (I-5) képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

66. A 60. igénypont szerinti eljárás az (Id2) általános képlet alá tartozó (I-6) képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

67. A 60. igénypont szerinti eljárás az (Id2) általános képlet alá tartozó (I-7) képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

68. A 60. igénypont szerinti eljárás az (Id2) általános képlet alá tartozó (I-8) képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

69. A 60. igénypont szerinti eljárás az (Id2) általános képlet alá tartozó (I-9) képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

70. A 60. igénypont szerinti eljárás az (Id2) általános képlet alá tartozó (I-10) képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

71. Eljárás az (Ie) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására, ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxi- vagy arilcsoport;

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, alkil-, aril-, heterociklusos csoport, halogén-alkil-, alkoxi-, nitro-, $-CN$, $-(O)_m-(CH_2)_n-R^{11}$ vagy $-[N(H)]_m-(CH_2)_n-R^{11}$ csoport közül választott, ahol a képletekben

m, n és R^{11} jelentése az alábbiakban megadottal azonos, vagy

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} közül bármelyik két szubsztituens, amelyek szomszédos gyűrű szénatomokhoz kapcsolódnak, a szomszédos gyűrű szénatomokkal együtt aril-, heteroaril-, heterociklusos- vagy cikloalkilcsoportot képezhetnek, ahol a gyűrűben összesen 4-7 gyűrűatom lehet jelen, vagy

R^1 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez R^1 kapcsolódik, és a szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, és azon szénatommal együtt, amely az R^1 -et hordozó nitrogénatommal szomszédos, és azon szénatommal együtt,

amelyhez R^6 kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú aromás vagy dihidroaromás gyűrűt képezhetnek, amelyekben szénatomok és egy vagy két nitrogénatom van jelen,

R^{11} jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-CO_2H$ vagy $-N(R^{12})R^{13}$,

R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy R^{12} és R^{13} azon nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10-tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0, 1, 2, 3, 4;

Z jelentése $-COOR^{15}$, $-C(O)N(R^{16})R^{17}$ vagy $-C(O)N(R^{18})OR^{19}$, ahol a képletben

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

azzal jellemezve, hogy (If) általános képletű vegyületet, ahol a képletben

Z jelentése $-COOH$ vagy $-COOM$, ahol M jelentése az I. csoportéhoz tartozó fémkation vagy a II. alcsoportéhoz tartozó fémkation, továbbá, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} jelentése a tárgyi körben megadottal azonos, vagy amennyiben Z jelentése $-COOM$, R^1 jelentése adott esetben I. csoportéhoz tartozó fémkation vagy II. alcsoportéhoz tartozó fémkation,

(II) általános képletű vegyülettel vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sójával reagáltatjuk, ahol a képletben R^{15} jelentése a tárgyi körben megadottal azonos vagy (III) általános képletű vegyülettel vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sójával reagáltatjuk, ahol a képletben R^{16} és R^{17} jelentése a tárgyi körben megadottal azonos,

vagy (IV) általános képletű vegyülettel vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sójával reagáltatjuk, ahol a képletben R^{18} és R^{19} jelentése a tárgyi körben megadottal azonos.

72. A 71. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (IV) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében R^{18} és R^{19} jelentése metil-, etil-, propil-, izopropil-, 1-butil-, 2-butil-, 2-metil-prop-1-il-, 1,1-dimetiletil-, 1-buten-1-il-, 1-buten-2-il-, 1-buten-3-il-, 1-buten-4-il-, 2-buten-1-il-, 2-buten-2-il-, 1-metil-ciklopropil-, 2-metil-ciklopropil-, 1-metil-ciklobutil-, 2-metil-ciklobutil-, 3-metil-ciklobutil-, 1-metil-ciklopentil-, 2-metil-ciklopentil-, 3-metil-ciklopentil-, 1-metil-ciklohexil-, 2-metil-ciklohexil-, 3-metil-ciklohexil-, 4-metil-ciklohexil-, ciklopropil-metil-, ciklopropil-difluor-metil-, ciklobutil-metil-, ciklopentil-metil-, ciklohexil-metil-, fenil- és benzilcsoport közül választott.

73. A 72. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (IV) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében R^{18} jelentése hidrogénatom és R^{19} jelentése ciklopropil-metil-csoport.

74. A 71-73. igénypontok bármelyike szerinti eljárás az (I) általános képlet alá tartozó (I-11) képletű vegyület vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

75. A 71. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (III) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében R^{16} jelentése hidrogénatom és R^{17} jelentése ciklopropil-metil-, 2-ciklopropil-etil-, cik-

lobutil-metil-, 2-ciklobutil-etil-, ciklopentil-metil-, 2-ciklopentil-etil-, ciklohexil-metil-, 2-ciklohexil-etil-, ciklopropil-difluor-metil- vagy 2-ciklopropil-1,1-difluor-etil-csoport.

76. A 71. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá tartozó (Ig) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak, vagy (Ih) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak vagy (Ii) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására, ahol a képletekben

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, alkil-, aril-, heterociklusos csoport, halogén-alkil-, alkoxi-, nitro-, -CN, $-(O)_m-(CH_2)_n-R^{11}$ vagy $-[N(H)]_m-(CH_2)_n-R^{11}$ csoport közül választott, ahol a képletekben

m , n és R^{11} jelentése az alábbiakban megadottal azonos, vagy

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} közül bármelyik két szubsztituens, amelyek szomszédos gyűrű szénatomokhoz kapcsolódnak, a szomszédos gyűrű szénatomokkal együtt aril-, heteroaril-, heterociklusos- vagy cikloalkilcsoportot képeznek, ahol a gyűrűben összesen 4-7 gyűrűatom lehet jelen, vagy

R^{11} jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-CO_2H$ vagy $-N(R^{12})R^{13}$,

R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy R^{12} és R^{13} azon nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10-tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0, 1, 2, 3, 4, továbbá

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,

azzal jellemezve, hogy

(a) (Ij) általános képletű vegyületet trifluor-ecetsav, triklór-ecetsav, szervetlen sav, alkil-szulfonsav és aril-szulfonsav közül választott savval reagáltatunk, ahol a képletben R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} jelentése a tárgyi körben megadottal azonos,

M és M^a jelentése egymástól függetlenül I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsoporthoz tartozó fémkation;

(b) az (a) lépés szerinti elegyhez karbonsav aktiváló reagenst adunk, majd az elegyet megfelelő ideig és hőmérsékleten reagáltatva aktivált karbonsav közbenső terméket kapunk, majd

(c) az elegyhez, adott esetben legfeljebb 10 mólekvalens tercier szerves amin jelenlétében valamely alábbiak közül választott reagenst adunk:

(II) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját, ahol R^{15} jelentése a tárgyi körben megadottal azonos,

(III) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját, ahol R^{16} és R^{17} jelentése a tárgyi körben megadottal azonos, vagy (IV) általános képletű vegyületet, vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sóját, ahol a képletben R^{18} és R^{19} jelentése a tárgyi körben megadottal azonos, majd az elegyet megfelelő ideig és hőmérsékleten reagáltatva (Ig), (Ih) vagy (Ii) általános képlet alá tartozó vegyületet kapunk.

77. A 76. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (Ij) általános képletű vegyületet reagáltatunk, amelynek képletében M^a jelentése lítiumkation, nátriumkation vagy káliumkation.

78. A 76. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (Ij) általános képletű vegyületet reagáltatunk, amelynek képletében M^a jelentése lítiumkation.

79. A 76. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az a) lépésben savként trifluor-ecetsavat, triklór-ecetsavat vagy HCl, HBr és H_2SO_4 közül választott szervesetlen savat, CH_3SO_3H és CF_3SO_3H közül választott alkilszulfonsavat vagy fenil- SO_3H és para-toluolszulfonsav közül választott arilszulfonsavat alkalmazunk.

80. A 76. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (a) lépésben savként CH_3SO_3H -t alkalmazunk.

81. A 76. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (b) lépésben karbonsav aktiváló reagensként $(COCl)_2$, $S(O)Cl_2$, $S(O)_2Cl_2$, $P(O)Cl_3$, $(fenil)_2P(=O)Cl$, 1,1'-karbonildiimidazol, trifenil-foszfín/dietil-azodikarboxilát, EDC, EDCI, N,N'-diciklohexil-karbodiimid közül választott vegyületet alkalmazunk.

82. A 76. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy karbonsav aktiváló reagensként a (b) lépésben $S(O)Cl_2$ -t alkalmazunk.

83. A 76. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy karbonsav aktiváló reagensként a (b) lépésben $(fenil)_2P(=O)Cl$ -t alkalmazunk.

84. A 76. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (c) lépésben reagensként O-ciklopropil-metil-hidroxil-amint vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sóját adjuk a reakcióelegyhez.

85. A 76-84. igénypontok bármelyike szerinti eljárás az (I) általános képlet alá tartozó (I-11) képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő

lő sójának előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatjuk.

86. Eljárás az (Ik) általános képletű vegyületek vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójának előállítására, ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxi- vagy arilcsoport;

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} jelentése egymástól függetlenül választható hidrogénatom, halogénatom, alkil-, aril-, heterociklusos csoport, halogén-alkil-, alkoxi-, nitro-, $-CN$, $-(O)_m-(CH_2)_n-R^{11}$ vagy $-[N(H)]_m-(CH_2)_n-R^{11}$ csoport közül, ahol a képletekben

m, n és R^{11} jelentése az alábbiakban megadottal azonos, vagy

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} közül bármelyik két szubsztituens, amelyek szomszédos gyűrű szénatomokhoz kapcsolódnak, a szomszédos gyűrű szénatomokkal együtt aril-, heteroaril-, heterociklusos- vagy cikloalkilcsoportot képezhetnek, ahol a gyűrűben összesen 4-7 gyűrűatom lehet jelen, vagy

R^1 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez R^1 kapcsolódik, és a szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, és azon szénatommal együtt, amely az R^1 -et hordozó nitrogénatommal szomszédos, és azon szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú aromás vagy dihidroaromás gyűrűt képezhetnek, amelyekben szénatomok és egy vagy két nitrogénatom van jelen,

R^{11} jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-CO_2H$ vagy $-N(R^{12})R^{13}$,

R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy R^{12} és R^{13} azon nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10-tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0, 1, 2, 3, 4, továbbá

Z jelentése $-\text{COOR}^{15}$, ahol R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport,

azzal jellemezve, hogy (If) általános képletű vegyületet, ahol a képletben

Z jelentése $-\text{COOH}$ vagy $-\text{COOM}$, ahol a képletben

M jelentése I. csoportozhoz tartozó fémkation vagy II. alcsoportozhoz tartozó fémkation, továbbá $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$ és R^{10} jelentése a tárgyi körben megadottal azonos, vagy amennyiben Z jelentése $-\text{COOM}$, úgy R^1 jelentése adott esetben I. csoportozhoz tartozó fémkation vagy II. alcsoportozhoz tartozó fémkation,

(II) általános képletű vegyülettel vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sójával reagáltatjuk adott esetben egy sav katalizátor jelenlétében, ahol a képletben R^{15} jelentése a tárgyi körben megadottal azonos, vagy

(III) általános képletű vegyülettel vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sójával reagáltatjuk adott esetben egy nem-nukleofil bázis jelenlétében, ahol a képletben R^{15} jelentése a tárgyi körben megadottal azonos, továbbá L jelentése kilépőcsoport, brómatom, klóratom, jódatom, alkil-szulfonil-oxi-, aril-szulfonil-oxi-csoport és acil-oxi-csoport közül választva.

87. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására, ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxi- vagy arilcsoport;

$\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$ és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, alkil-, aril-, heterociklusos csoport, halogén-alkil-, alkoxi-, nitro-, $-\text{CN}$, $-(\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{11}$ vagy $-\text{[N(H)]}_m-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{11}$ csoport közül választott, ahol a képletekben

m, n és R^{11} jelentése az alábbiakban megadottal azonos, vagy

$\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$ és R^{10} közül bármelyik két szubsztituens, amelyek szomszédos gyűrű szénatomokhoz kapcsolódnak, a szomszédos gyűrű

szénatomokkal együtt aril-, heteroaril-, heterociklusos- vagy cikloalkilcsoportot képezhetnek, ahol a gyűrűben összesen 4-7 gyűrűatom lehet jelen, vagy

R^1 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez R^1 kapcsolódik, és a szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, és azon szénatommal együtt, amely az R^1 -et hordozó nitrogénatommal szomszédos, és azon szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú aromás vagy dihidroaromás gyűrűt képezhetnek, amelyekben szénatomok és egy vagy két nitrogénatom van jelen,

R^{11} jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-\text{CO}_2\text{H}$ vagy $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{R}^{13}$,

R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy R^{12} és R^{13} azon nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10-tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0, 1, 2, 3, 4, továbbá

Z jelentése $-\text{COOH}$, $-\text{COOM}$, $-\text{COOR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})\text{OR}^{19}$, $-\text{NO}_2$ vagy $-\text{CN}$, ahol

M jelentése I. csoporthoz tartozó fémkation vagy II. alcsooporthoz tartozó fémkation,

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy,

kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

azzal jellemezve, hogy

(a) (A) általános képletű vegyületet, ahol a képletben R^1 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} jelentése a tárgyi körben megadottal azonos, (B) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol a képletben

Z , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadottal azonos, továbbá X jelentése halogénatom vagy $-\text{O}-\text{LG}$, ahol

$-\text{LG}$ jelentése $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$ vagy $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ általános képletű csoport, ahol R^{20} jelentése alkil- vagy arilcsoport, mintegy 1-10 mólekvalens bázis jelenlétében, ahol bázisként választható:

I. csoporthoz tartozó fémkation-hidrid vagy II. csoporthoz tartozó fémkation-hidrid, ideértve a lítium-hidridet, nátrium-hidridet, kálium-hidridet és kalcium-hidridet,

I. csoporthoz tartozó fémkation-dialkil-amid vagy II. csoporthoz tartozó fémkation-dialkil-amid, ideértve a lítium-diizopropil-amidot,

I. csoporthoz tartozó fémkation-amid vagy II. csoporthoz tartozó fémkation-amid, ideértve a lítium-amidot, nátrium-amidot, kálium-amidot, valamint

I. csoporthoz tartozó fémkation-alkoxid vagy II. csoporthoz tartozó fémkation-alkoxid, ideértve a nátrium-etoxidot, kálium-terc-butoxidot és magnézium-etoxidot, amikor

megfelelő hőmérsékleten és kellő ideig, amikor (I) általános képletű vegyületet kapunk, majd

(b) az (a) lépés szerint nyert (I) általános képletű vegyületet tisztítjuk.

88. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására, ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil-, alkoxi- vagy arilcsoport;

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, alkil-, aril-, heterociklusos csoport, halogén-alkil-, alkoxi-, nitro-, $-CN$, $-(O)_m-(CH_2)_n-R^{11}$ vagy $-[N(H)]_m-(CH_2)_n-R^{11}$ csoport közül választott, ahol a képletekben

m, n és R^{11} jelentése az alábbiakban megadottal azonos, vagy

$R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ és R^{10} közül bármelyik két szubsztituens, amelyek szomszédos gyűrű szénatomokhoz kapcsolódnak, a szomszédos gyűrű szénatomokkal együtt aril-, heteroaril-, heterociklusos- vagy cikloalkilcsoportot képeznek, ahol a gyűrűben összesen 4-7 gyűrűatom lehet jelen, vagy R^1 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez R^1 kapcsolódik, és a szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, és azon szénatommal együtt, amely az R^1 -et hordozó nitrogénatommal szomszédos, és azon szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú aromás vagy dihidroaromás gyűrűt képezhetnek, amelyekben szénatomok és egy vagy két nitrogénatom van jelen,

R^{11} jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-CO_2H$ vagy $-N(R^{12})R^{13}$,

R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy R^{12} és R^{13} azon nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10-tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0, 1, 2, 3, 4, továbbá

Z jelentése $-COOR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{16})R^{17}$, $-C(O)N(R^{18})OR^{19}$, $-NO_2$ vagy $-CN$, ahol

R^{15} jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heterociklusos csoport, továbbá

R^{16} , R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkenil-, fenil- és benzilcsoport közül választott, vagy

R^{16} és R^{17} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10 tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol a képletben R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

azzal jellemezve, hogy

(a) (A) általános képletű vegyületet, ahol a képletben R^1 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} jelentése a tárgyi körben megadottal azonos, (B) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol a képletben

Z, R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadottal azonos, továbbá X jelentése halogénatom vagy -O-LG, ahol

-LG jelentése $-SO_2R^{20}$ vagy $-P(=O)(OR^{20})_2$ általános képletű csoport, ahol R^{20} jelentése alkil- vagy arilcsoport,

mintegy 1-10 mólekvalens bázis jelenlétében, ahol bázisként

I. csoporthoz tartozó fémkation-bisz(trialkil-szilil)-amidot vagy II. csoporthoz tartozó fémkation-bisz(trialkil-szilil)-amidot, ideértve a lítium-bisz(trimetil-szilil)-amidot, a nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amidot vagy kálium-bisz(trimetil-szilil)-amidot alkalmazunk,

a reakciót kellő ideig és hőmérsékleten végezve, amikor is (I) általános képletű vegyülethez jutunk, majd

(b) az (a) lépés szerint nyert (I) általános képletű vegyületet tisztítjuk.

89. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására, ahol a képletben

R^1 jelentése alkil-, alkoxi- vagy arilcsoport,

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, alkil-, aril-, heterociklusos csoport, halogén-alkil-,

alkoxi-, nitro-, -CN, $-(O)_m-(CH_2)_n-R^{11}$ vagy $-[N(H)]_m-(CH_2)_n-R^{11}$ csoport közül választott, ahol a képletekben

m , n és R^{11} jelentése az alábbiakban megadottal azonos, vagy

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} közül bármelyik két szubsztituens, amelyek szomszédos gyűrű szénatomokhoz kapcsolódnak, a szomszédos gyűrű szénatomokkal együtt aril-, heteroaril-, heterociklusos- vagy cikloalkilcsoportot képezhetnek, ahol a gyűrűben összesen 4-7 gyűrűatom lehet jelen, vagy

R^1 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez R^1 kapcsolódik, és a szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, és azon szénatommal együtt, amely az R^1 -et hordozó nitrogénatommal szomszédos, és azon szénatommal együtt, amelyhez R^6 kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú aromás vagy dihidroaromás gyűrűt képezhetnek, amelyekben szénatomok és egy vagy két nitrogénatom van jelen,

R^{11} jelentése hidrogénatom, hidroxil-, $-CO_2H$ vagy $-N(R^{12})R^{13}$,

R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport vagy R^{12} és R^{13} azon nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10-tagból álló heterociklusos gyűrűt képeznek, amelyben szénatomok és egy, kettő vagy három heteroatom van jelen O, S és NR^{14} közül választva, ahol R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1,

n értéke 0, 1, 2, 3, 4, továbbá

Z jelentése $-COOH$ vagy $-COOM$;

azzal jellemezve, hogy

(A) általános képletű vegyületet, ahol a képletben R^1 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} jelentése a tárgyi körben megadottal azonos, (B) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol a képletben

Z, R², R³, R⁴ és R⁵ jelentése a tárgyi körben megadottal azonos, továbbá X jelentése halogénatom vagy -O-LG, ahol

-LG jelentése $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$ vagy $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ általános képletű csoport, ahol R^{20} jelentése alkil- vagy arilcsoport,

adott esetben egy oldószerben és mintegy 1-10 mólekvivalens bázis jelenlétében, ahol bázisként:

I. csoporthoz tartozó fémkation-bisz(trialkil-szilil)-amidot vagy II. csoport fémkationhoz tartozó bisz(trialkil-szilil)-amidot, ideértve a lítium-bisz(trimetil-szilil)-amidot, nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amidot vagy kálium-bisz(trimetil-szilil)-amidot alkalmazunk,

a reakciót kellő ideig és hőmérsékleten végezve, amikor is (I) általános képletű vegyülethez jutunk.

90. Az 1., 38., 71., 86., 87., 88. vagy 89. igénypontok szerinti eljárás, az-
zal jellemezve, hogy a reakciót ipari méretben végezzük.

A meghatalmazott:

ifj. Szentpéteri Ádám

szabadalmi ügyvivő

az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja

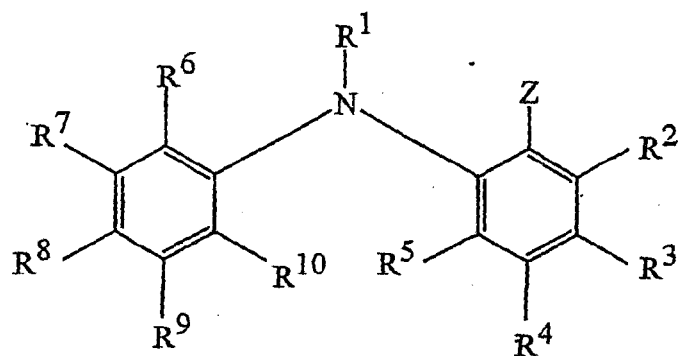
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

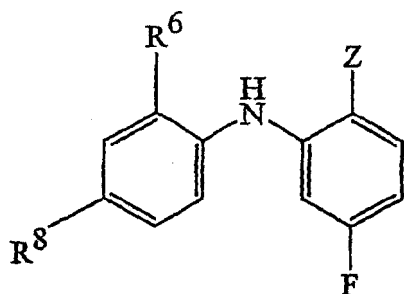
10 lap nazi

L. C. Geronzi

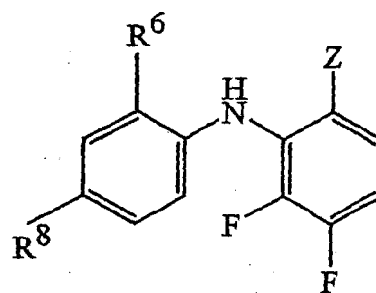
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



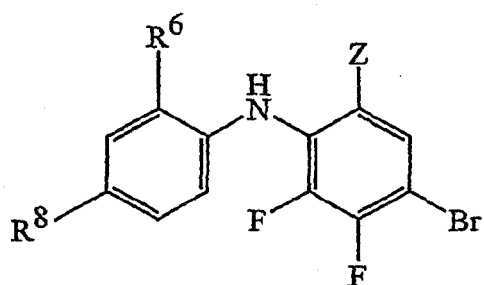
(I)



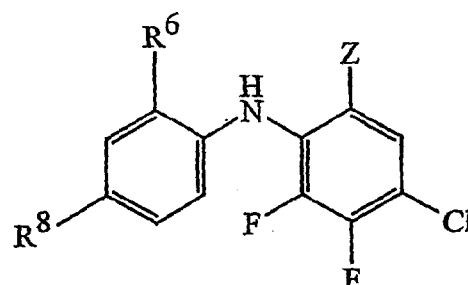
(Ia)



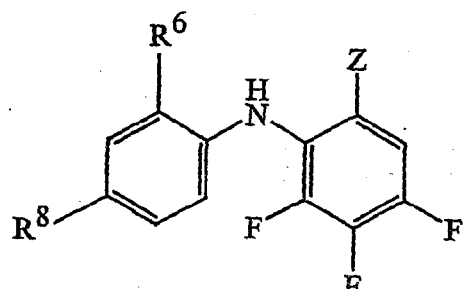
(Ib)



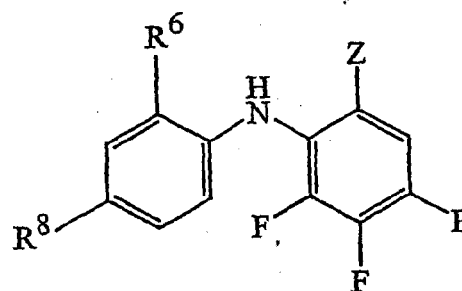
(Ic1)



(Ic2)



(Id)



(Id1)

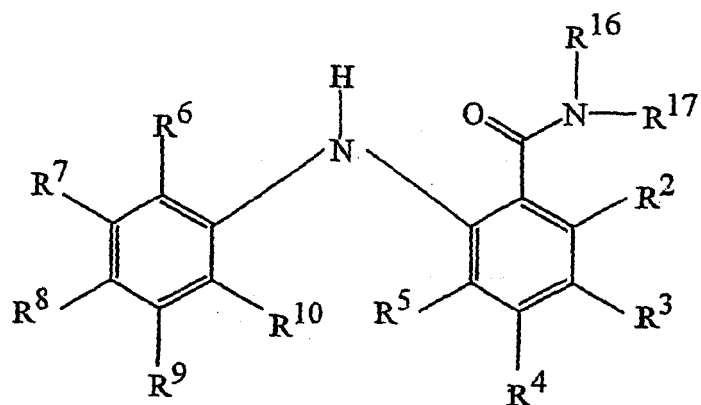
Chemical structure of a bis-phenol derivative. It consists of two benzene rings connected by a central nitrogen atom (N) bonded to an R¹ group. The left benzene ring is substituted with R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, and R¹⁰. The right benzene ring is substituted with R², R³, R⁴, R⁵, and Z.

Chemical structure of a bis-phenol compound. The structure consists of two benzene rings connected by a central nitrogen atom (N) which is also bonded to an R¹ group. The left benzene ring is substituted with R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, and R¹⁰. The right benzene ring is substituted with R², R³, R⁴, R⁵, and Z.

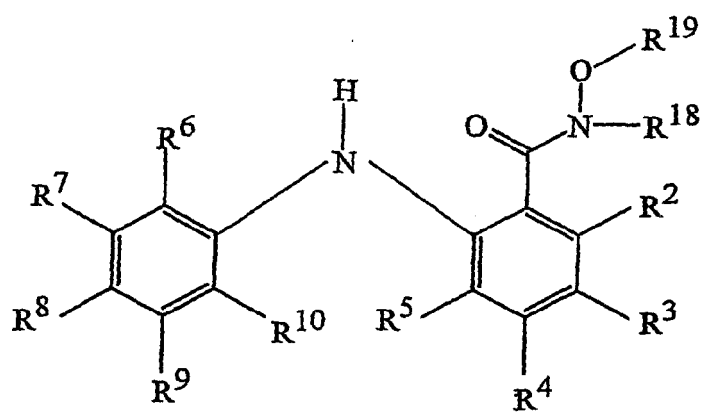
Chemical structure of a substituted benzamide derivative. The structure consists of two benzene rings connected by an amide group (-NH-). The left benzene ring is substituted with R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, and R¹⁰. The right benzene ring is substituted with R², R³, R⁴, R⁵, and a carboxylate group (-COOR¹⁵).

(Ig)

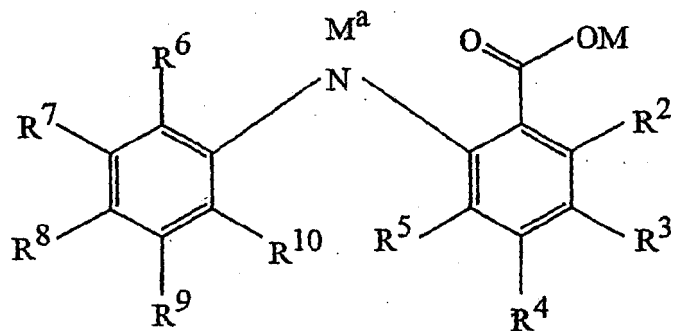
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



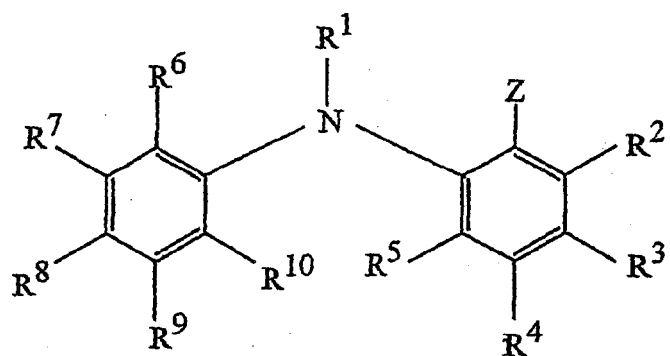
(Ih)



(Ii)

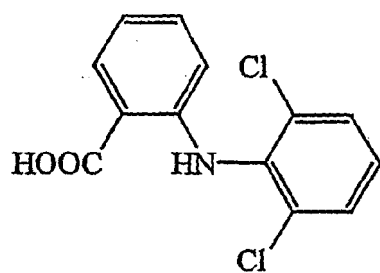


(Ij)

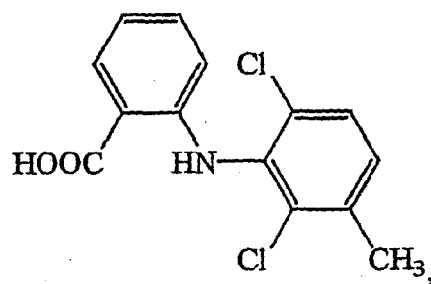


Ik

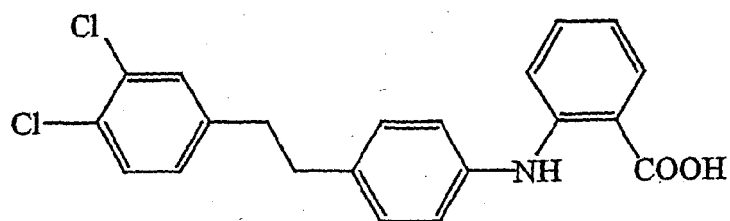
(Ik)



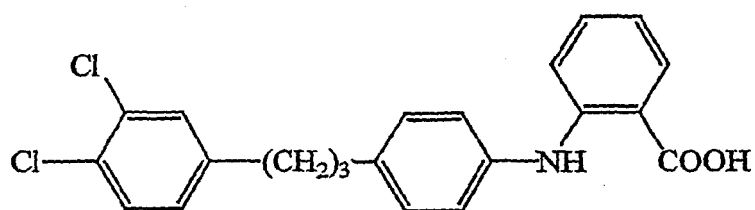
(I-1)



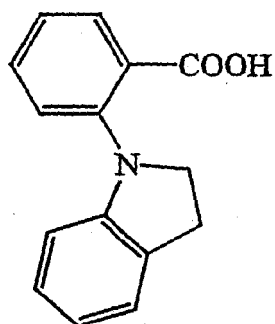
(I-2)



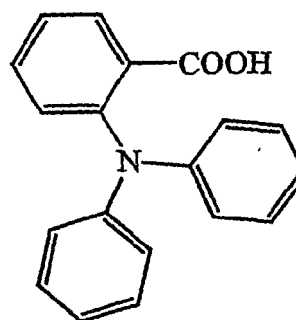
(I-3)



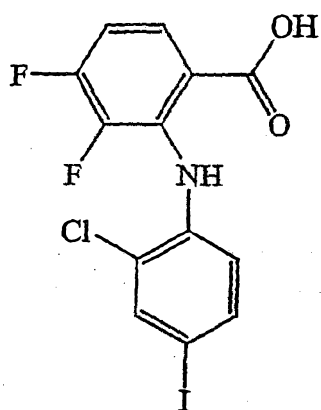
(I-4)



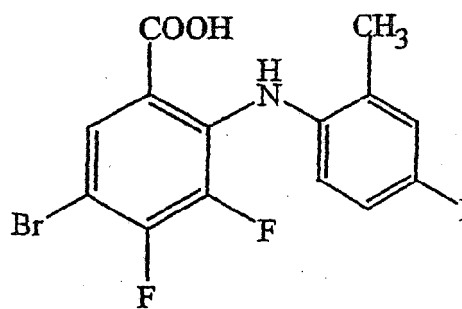
(I-5)



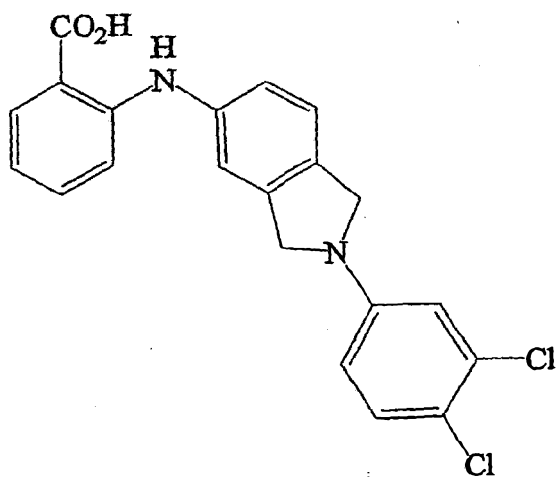
(I-6)



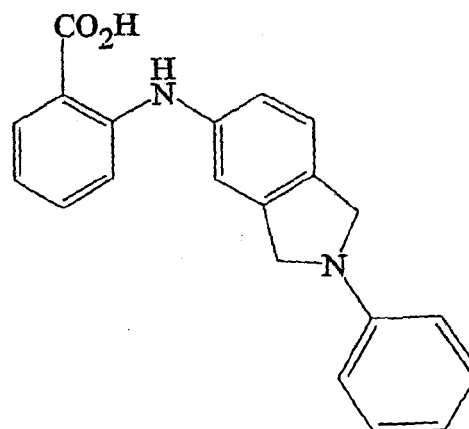
(I-7)



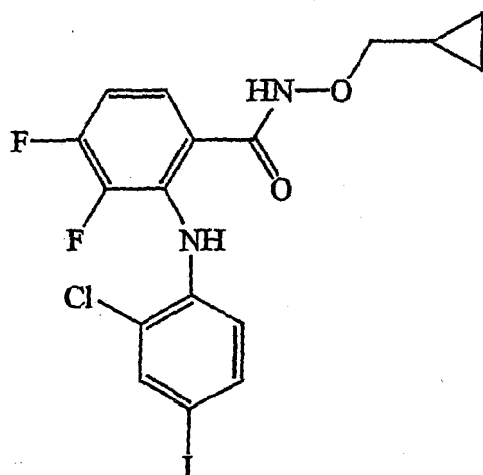
(I-8)



(I-9)



(I-10)



(I-11)

HOR¹⁵

(II)

HN(R¹⁶)R¹⁷

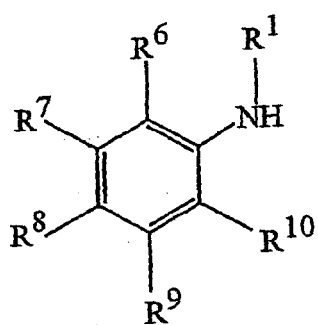
(III)

HN(R¹⁸)OR¹⁹

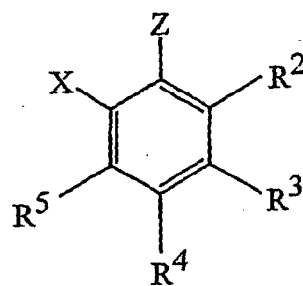
(IV)

L-R¹⁵

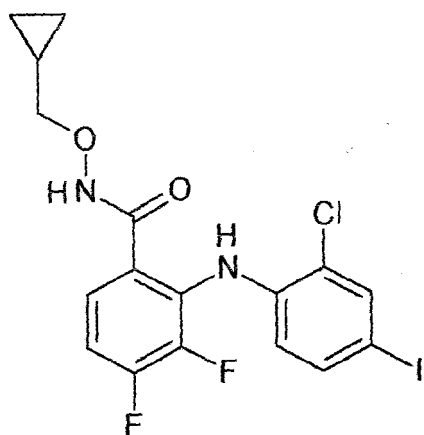
(III)



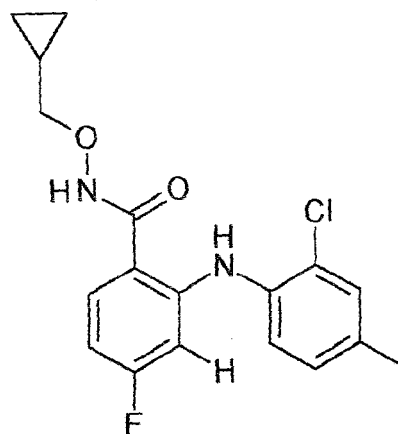
A



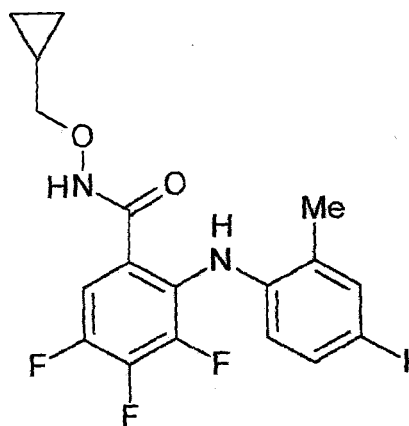
B



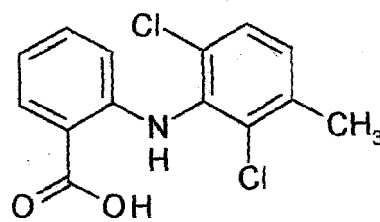
(1)



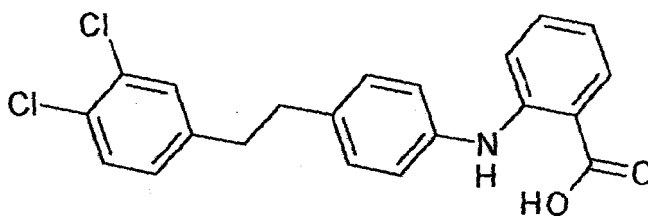
(2)



(3)

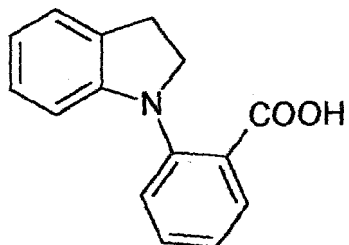


(4)

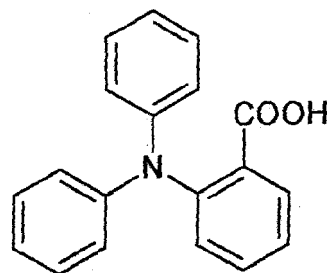


(5)

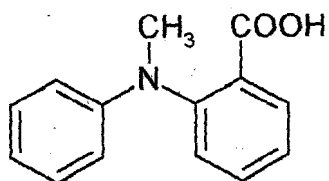
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



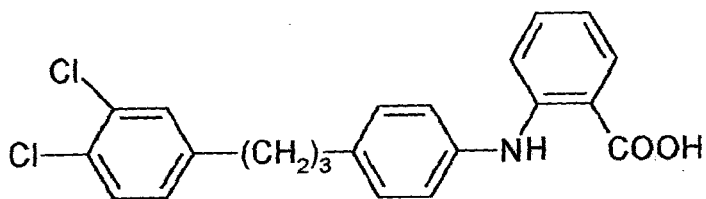
(25)



(26)

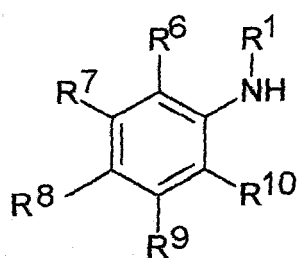


(31)

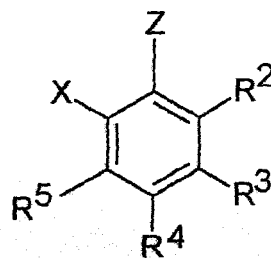


(32)

1. reakcióvázlat

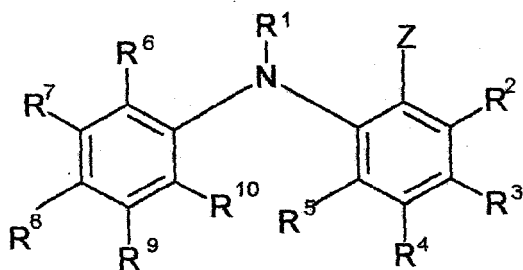


(A)



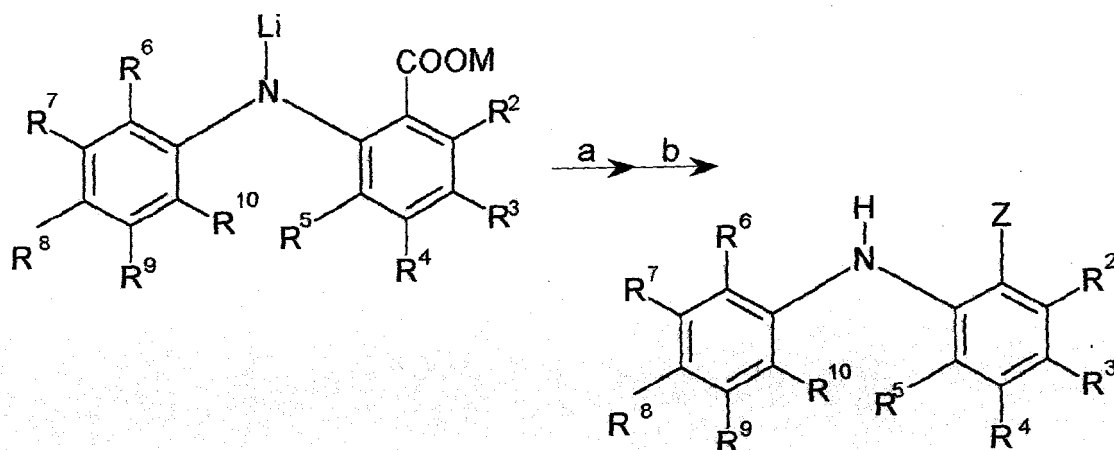
(B)

bázis



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat

