

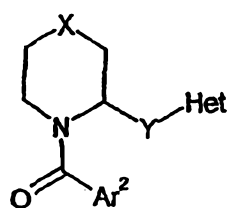
OREXIN RECEPTOR ANTAGONISTÁKKÉNT ALKALMAZHATÓ

CIKLIKUS N-(ARIL-KARBONIL)-AMIN-SZÁRMAZÉKOK ^{ÉS}
 EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány (I) általános képletű vegyületekre



(I)

— amelyek képletében

X jelentése kémiai kötés, oxigénatom, $>NR^3$ vagy $-(CH_2)_n-$ általános képletű csoport;

n értéke 1, 2 vagy 3;

Y jelentése $>CH_2$, $>CO$, $>CH(OH)$ vagy $-CH_2CH(OH)-$ képletű csoport;

Het jelentése a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott legfeljebb 4 heteroatomot tartalmazó, adott esetben szubsztituált biciklusos heteroaril-csoport;

Ar^2 jelentése fenilcsoport vagy a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott legfeljebb 3 heteroatomot tartalmazó öt- vagy hattagú heterociklusos csoport, ahol a fenilcsoport vagy a heterociklusos csoport R^1 csoporttal és adott esetben további szubsztituensekkel szubsztituált; vagy

Ar^2 jelentése adott esetben szubsztituált biciklusos aromás

vagy adott esetben szubsztituált, a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott legfeljebb 3 heteroatomot tartalmazó biciklusos heteroaromás csoport;

R^1 jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxicsoport, halogénatom, cianocsoport, adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált, a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott legfeljebb 4 heteroatomot tartalmazó, öt- vagy hattagú heterociklusos csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport, ami más, mint ha Het jelentése indolilcsoport, ahol R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

~~azzal a megkötéssel, hogy~~

~~ha X jelentése iminocsoport, Y jelentése metilénecsoport, és Het jelentése indolilcsoport, akkor Ar^2 jelentése 3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil-csoporttól eltérő;~~

~~és a vegyület~~

~~(2R)-(3,5-diklór-benzoil)-2-[(1H-3-indolil)-metil]-piperazintól,~~

~~(2R)-[3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil]-2-[(1H-3-indolil)-metil]-piperazintól és~~

~~1-benzoil-2-[(1H-3-indolil)-metil]-piperazintól eltérő —~~

és gyógyászatilag elfogadható sóik, valamint a vegyületek gyógyszerészeti alkalmazására, közelebbről orexin receptor antagonistákként történő felhasználására vonatkozik.

FK

A2

OREXIN RECEPTOR ANTAGONISTÁKKÉNT ALKALMAZHATÓ**CIKLIKUS N-(ARIL-KARBONIL)-AMIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS
EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány ciklikus N-(aril-karbonil)-amin-származékokra és gyógyszereként történő felhasználásukra vonatkozik.

Számos gyógyászatiilag fontos biológiai folyamatot olyan proteinek mediálnak, amelyek G-proteineket és/vagy második messengereket magukban foglaló szignál transzdukciós folyamatokban vesznek részt.

A 875 565. és a 875 566. számú európai szabadalmi bejelentésben, valamint a WO 96/34877. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben olyan polipeptideket és polinukleotidokat azonosítottak és ismertetettek, amelyek a humán 7-transzmembrán G-proteinnel kapcsolt orexin-1 (HFGAN72) neuro-peptid receptort kódolják. A 893 498. számú európai szabadalmi bejelentésben egy második humán orexin receptort, az orexin-2-t (HFGANP) kódoló polipeptideket és polinukleotidokat azonosítottak és ismertetettek.

A 849 361. számú európai szabadalmi bejelentésben olyan polipeptideket kódoló polipeptideket és polinukleotidokat ismertetnek, amely polipeptidek az orexin-1 receptor ligandjai, amilyen például az orexin-A (Lig72A).

Az emlős gazdaszervezetekben megtalálható számos biológiai funkcióért, köztük olyan patológiás felelősek lehetnek, amilyenek — egyebek mellett — például a következők: depresszió; anxietas; addikciók; kényszeres rögeszmés rendellenesség; mániás-depressziós neurózis/rendellenesség; depresszív neuró-

zis/rendellenesség; szorongásos neurózis; dysthymias rendellenesség; magatartási rendellenesség; hangulati rendellenesség; szexuális diszfunkció; pszichoszexuális diszfunkció; nemi rendellenesség; szexuális rendellenesség; skizofrénia; mániás depresszió; delírium; dementia; súlyos mentális retardáció és mozgási zavarok (dyskinesziák), például Huntington-betegség és Gilles de la Tourette-szindróma; zavart biológiai és napi ritmus; táplálkozási rendellenességek, például anorexia, bulimia, cachexia, és elhízottság; diabetes; étvágy-/ízlelési rendellenességek; hányás/émelygés; asztma; rák; Parkinson-betegség; Cushing-szindróma/betegség; basophil adenoma; prolactinoma; hyperprolactinaemia; hypopituitarismus; hypophysis tumor/adenoma; hypothalamicus betegségek; Froehlich-szindróma; adrenohypophysis betegség; hypophysis betegség; hypophysis tumor/-adenoma; hipofízis növekedési hormon; adrenohypophysis hypofunctio; adrenohypophysis hyperfunctio; hypothalamicus hypogonadismus; Kallman-szindróma (anosmia, hyposmia); funkcionális vagy pszichogenikus amenorrhea; hypopituitarismus; hypothalamicus hypothyroidismus; hypothalamicadrenalis dysfunctio; idiopathicus hyperprolactinaemia; a növekedési hormon hiány hypothalamicus rendellenességei; idiopathicus növekedési hormon hiány; törpenövés; gigantismus; acromegalia; valamint az olyan betegségekkel kapcsolatos alvási rendellenességek, amilyenek például a neurológiai rendellenességek, a neuropathiás fájdalom és a nyugtalan láb szindróma; a szív- és tüdőbetegségek; akut szívelégtelenség és szívszélhűdés; hypotensio; hypertensio; retentio urinae; osteoporosis; angina pectoris; szívizom-

infarktus; ischaemiás vagy haemorrhagiás stroke; subarachnoid haemorrhagia; fejsérülés, például traumás fejsérüléssel kapcsolatos subarachnoid haemorrhagia; fekélyek; allergiák; jóindulatú prosztata hypertrophia; krónikus veseelégtelenség; vesebaj; sérült glükóztolerancia; migrén; hyperalgesia; fájdalom; fájdalommal szembeni fokozott vagy túlzott érzékenység, például hyperalgesia, causalgia és allodynia; akut fájdalom; égési fájdalom; atípusos arcfájdalom; neuropathiás fájdalom; hátfájás; I. és II. típusú komplex regionális fájdalom szindróma; arthriticus fájdalom; sportsérüléses fájdalom; fertőzéssel kapcsolatos fájdalom, például HIV, post-polio szindróma és post-herpeticus neuralgia; végtag fantomfájdalom; szülési fájdalom; rákos fájdalom; post-chemoterapiás fájdalom; post-stroke fájdalom; posztoperatív fájdalom; neuralgia; émelygés és hányás; belső fájdalommal kapcsolatos állapotok, például irritábilis bél szindróma, migrén és angina; húgyhólyag inkontinencia, például kényszeres inkontinencia; narkotikumokkal szembeni tolerancia vagy narkotikumelvonás; alvási rendellenességek; alvás közbeni apnoea; narcolepsia; insomnia; parasomnia; hosszú repülőúttal és időeltolódással kapcsolatos (jet-lag) szindróma; valamint neurodegeneratív rendellenességek, amelyek olyan nozológiai egységeket foglalnak magukban, amilyen például a komplex disinhibitio-dementia-parkinsonismus-amyotrophia; pallido-ponto-nigral degeneratio, epilepszia és agyvérzéses rendellenességek.

A kísérletek azt mutatták, hogy az (alábbiakban részletesen ismertetett) orexin-A ligand centrális beadása korlátozás

nélkül táplált patkányokban 4 órán keresztül stimulálta a táplálékfelvételt. Ez a növekedés a vivőanyagot kapott kontroll patkányok táplálékfelvételének körülbelül a négyszeresét jelentette. Ezek az adatok arra utalnak, hogy az orexin-A az étvágy egyik endogén regulátora lehet. Ily módon az orexin-A receptorának az antagonistái felhasználhatók az elhízottság és a diabetes kezelésére [lásd például: CELL, 92, 573-585 (1998)].

A nyugati életformát követő társadalmakban jelentős gyakoriságú az elhízottság előfordulása. A WHO jelentései szerint 39 vizsgálatban átlagosan az alanyok 35 %-a volt túlsúlyos és további 22 % volt klinikai értelemben elhízott. Az Amerikai Egyesült Államokban becslések szerint az egészségügyi költségek 5,7 %-át okozzák az elhízottság következményei. A 2. típusú diabetesben szenvedő betegek körülbelül 85 %-a elhízott. A diéta és a testedzés valamennyi diabetes esetén nagy jelentőségű. A nyugati életformát követő országokban a diagnosztizált diabetes gyakorisága jellemzően 5 %, és becslések szerint ugyanilyen számban fordul elő a nem diagnosztizált diabetes is. Mindkét betegség előfordulási gyakorisága növekszik, ami azt bizonyítja, hogy a jelenleg alkalmazott kezelések nem kellőképpen hatásosak, illetve toxicitási kockázattal, ezen belül cardiovascularis mellékhatásokkal járnak. A diabetes szulfo-nil-karbamidokkal vagy inzulinnal végzett kezelése hypoglycaemiát okozhat, míg a metformin gastrointestinalis mellékhatásokat okoz. A 2. típusú diabetes esetében az eddigiekben nem találtak olyan kezelést, amely csökkentené a betegség hosszú távú szövődményeit. Az inzulin-szenzibilizátorok számos diabeti-

kum esetén jól hasznosíthatók, azonban ezeknek a hatóanyagoknak nincs elhízásellenes hatásuk.

A patkány alvási/EEG vizsgálatok azt is kimutatták, hogy az orexin receptorok egyik agonistájának, az orexin-A-nak a centrális beadása a dóziszfüggő módon fokozza az ébredést, jobbra a paradox alvás kárára, valamint lassítja a 2. alvási hullámot, ha a beadást a normál alvási periódus kezdetén hajtják végre. Ily módon ennek a receptornak az antagonistái felhasználhatók az alvási rendellenességek, köztük az insomnia kezelésére.

A jelen találmány olyan, ciklikus *N*-(aril-karbonil)-amin-származékokra vonatkozik, amelyek a humán orexin receptorok, közelebbről az orexin-1 receptorok nem-peptid antagonistái. Konkrétabban ezek a vegyületek felhasználást nyerhetnek az elhízottság, ezen belül a 2. típusú (nem-inzulinfüggő) diabetesben szenvedő betegek esetén megfigyelt elhízottság és/vagy az alvási rendellenességek kezelésében. Ezenkívül a vegyületek felhasználhatók a stroke, különösen az ischaemicus vagy a haemorrhagicus stroke kezelésére és/vagy az emetikus válaszreakciók blokkolására, például felhasználhatók az émelygés és a hányás kezelésére.

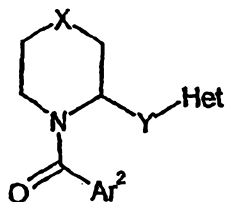
Orexin receptor antagonistákként a WO 99/09024., WO 99/58533., WO 00/47577. és WO 00/47580. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben fenil-karbamid-származékokat, illetve a WO 00/47576. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben kinolil-cinnamid-származékokat ismertetnek. A 899 270. számú európai szabadalmi bejelentésben a gastrointes-

tinalis tractus funkcionális és gyulladásos betegségeinek a gyógyítására felhasználható vegyületek előállításának a kiindulási vegyületeként leírják a (2R)-1-[3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil]-2-[(1H-3-indolil)-metil]-piperazint. A vegyületet a 655 442. számú európai szabadalmi bejelentés 6. példájában is leírják. A 655 442. számú európai szabadalmi bejelentés tachikinin antagonistákként alkalmazható piperazinvegyületeket ismertetnek. Leírják az 1-benzoil-2-[(1H-3-indolil)-metil]-piperazint is.

A WO 98/57954. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben kiindulási vegyületekként/intermedierekként (2R)--(3,5-diklór-benzoil)-2-[(1H-3-indolil)-metil]-piperazint és (2R)-[3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil]-2-[(1H-3-indolil)-metil]-piperazint alkalmaznak.

A WO 00/35915. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés 42. intermedier-előállítási példájában a 2R-2-[(1H-3-indolil)-metil]-1-[3-metoxi-5-(trifluor-metil)-benzoil]-piperazint ismertetik.

A jelen találmány tehát (I) általános képletű vegyületekre



(I)

— amelyek képletében

X jelentése kémiai kötés, oxigénatom, $>NR^3$ vagy $-(CH_2)_n-$ általános képletű csoport;

n értéke 1, 2 vagy 3;

Y jelentése $>\text{CH}_2$, $>\text{CO}$, $>\text{CH}(\text{OH})$ vagy $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ képletű csoport;

Het jelentése a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott legfeljebb 4 heteroatomot tartalmazó, adott esetben szubsztituált biciklusos heteroaril-csoport;

Ar^2 jelentése fenilcsoport vagy a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott legfeljebb 3 heteroatomot tartalmazó öt- vagy hattagú heterociklusos csoport, ahol a fenilcsoport vagy a heterociklusos csoport R^1 csoporttal és adott esetben további szubsztituensekkel szubsztituált; vagy

Ar^2 jelentése adott esetben szubsztituált biciklusos aromás vagy adott esetben szubsztituált, a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott legfeljebb 3 heteroatomot tartalmazó biciklusos heteroaromás csoport;

R^1 jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, cianocsoport, adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált, a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott legfeljebb 4 heteroatomot tartalmazó, öt- vagy hattagú heterociklusos csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport, ami más, mint ha Het jelentése indolilcsoport, ahol R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

azzal a megkötéssel, hogy

ha X jelentése iminocsoport, Y jelentése metilén-csoport, és Het jelentése indolil-csoport, akkor Ar^2 jelentése 3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil-csoporttól eltérő;

és a vegyület

(2R)-(3,5-diklór-benzoil)-2-[(1H-3-indolil)-metil]-piperazintól,

(2R)-[3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil]-2-[(1H-3-indolil)-metil]-piperazintól és

1-benzoil-2-[(1H-3-indolil)-metil]-piperazintól eltérő —

és gyógyászatilag elfogadható sóikra vonatkozik.

Ahol Ar^2 fenilcsoportot vagy a nitrogén-, oxigén- és kén-atom közül kiválasztott legfeljebb 3 heteroatomot tartalmazó, öt- vagy hattagú heterociklusos csoportot jelent, az R^1 csoport előnyösen az amid karbonilcsoportjához kapcsolódó ponttal szomszédos helyzetben van.

X jelentése előnyösen kémiai kötés, oxigénatom, metilén-, imino- vagy metil-imino-csoport, még előnyösebben metilén-, imino- vagy metil-imino-csoport, legelőnyösebben metilén-csoport.

Alternatív módon X jelentése előnyösen kémiai kötés, oxigénatom vagy $-(CH_2)_n-$ általános képletű csoport, amelyben n értéke 1 vagy 2.

Y jelentése előnyösen metilén-csoport.

Előnyösen R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Het adott esetben legfeljebb 5, előnyösen 1, 2 vagy 3

szubsztituenst hordoz.

Amennyiben Het jelentése adott esetben szubsztituált biciklusos heteroaril-csoport, Het például kinoxalinil-, kinazolinil-, piridopirazinil-, benzoxazolil-, benzotienil-, benzofuranil-, benzimidazolil-, naftiridinil- vagy benzotiazolil-csoport. Ezenkívül Het jelenthet indolil-, triazolopiridil-, furopiridil-, piridopirimidinil-, izokinolil-, vagy kinolil-csoportot is. Az előbbieken kívül Het lehet például oxazolil-piridil-, tetrahydrobenzimidazolil-, tetrahydrobenzofuranil- vagy tetrahydrotriazolopiridil-csoport is.

Előnyösen Het jelentése benzofuranil-, benzoxazolil-, benzimidazolil-, furopiridil-, benzotiazolil-, indolil-, benzotienil-, triazolopiridil-, kinolil- és tetrahydrotriazolopiridil-csoport, még előnyösebben benzimidazolil-, benzofuranil-, benzoxazolilcsoport, még ennél is előnyösebben benzofuranil- vagy benzimidazolilcsoport.

Amennyiben Ar^2 egy, a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott legfeljebb 3 heteroatomot tartalmazó, öt- vagy hattagú heterociklusos csoportot jelent, ilyen csoportok lehetnek — egyebek mellett — például a következők: furil-, tienil-, pirrolil-, oxazolil-, tiazolil-, imidazolil-, oxadiazolil-, tiadiazolil-, piridil-, triazolil-, triazinil-, piridazinil-, pirimidinil-, izotiazolil-, izoxazolil-, pirazinil- vagy pirazolilcsoport.

Még előnyösebben Ar^2 jelentése tiazolil-, pirazolil-, triazolil-, piridazinil-, oxazolil-, piridil-, pirimidinil-, izoxazolil- vagy tienilcsoport.

Amennyiben R^1 egy, a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott legfeljebb 4 heteroatomot tartalmazó, öt- vagy hattagú heterociklusos csoportot jelent, ilyen csoportok lehetnek — egyebek mellett — például a következők: furil-, tienil-, pirrolil-, oxazolil-, tiazolil-, imidazolil-, oxadiazolil-, tiadiazolil-, piridil-, triazolil-, triazinil-, piridazinil-, pirimidinil-, izotiazolil-, izoxazolil-, pirazinil- vagy pirazolilcsoport. Ilyen csoportok lehetnek továbbá a következők is: tetrazolil-, piperazinil-, piperidinil-, morfolinil- vagy tiomorfolinilcsoport. R^1 jelenthet még tetrazolil-, piperidil- vagy pirrolidinilcsoportot is.

Ha R^1 egy, a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott legfeljebb 4 heteroatomot tartalmazó, öt- vagy hattagú heterociklusos csoportot jelent, akkor R^1 jelentése például furil-, tienil-, pirrolil-, oxazolil-, tiazolil-, imidazolil-, oxadiazolil-, tiadiazolil-, piridil-, triazolil-, triazinil-, piridazinil-, pirimidinil-, izotiazolil-, izoxazolil-, pirazinil- vagy pirazolilcsoport. A heterociklusos csoport ezenkívül morfolinil-, piperazinil- és tiomorfolinilcsoportot is jelenthet. Ezenkívül lehet még tetrazolil-, piperidil- vagy pirrolidinilcsoport is.

Ha R^1 egy, a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott legfeljebb 4 heteroatomot tartalmazó, öt- vagy hattagú heterociklusos csoportot jelent, akkor R^1 jelentése előnyösen oxadiazolil-, piridil-, pirimidinil-, morfolinil-, pirazolil- vagy pirrolilcsoport.

Amennyiben Ar^2 adott esetben szubsztituált biciklusos aro-

más vagy biciklusos heteroaromás csoportot jelent, Ar^2 jelentése például naftil-, kinolil-, naftiridinil-, benzofuranil-, benzimidazolil-, kinoxalinil-, vagy kinazolinilcsoport. Ezenkívül Ar^2 jelenthet izokinolil- vagy benzoxazolilcsoportot is. Ar^2 jelenthet továbbá benzotriazolil-, benzotienil-, indolil-, benzotiazolil- vagy benzotiadiazolil-csoportot is.

Előnyösen Ar^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenil-, piridil-, tiazolil-, pirazolil-, piridazinil-, tienil-, naftil-, triazolil-, izoxazolil-, kinolil- vagy izokinolilcsoport.

Még előnyösebben Ar^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenil-, piridil-, tiazolil-, tienil-, triazolil-, kinolil- vagy izokinolilcsoport.

Még ennél is előnyösebben Ar^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenil-, piridil-, tiazolil-, pirazolil-, tienil- vagy 1,2,3-triazolilcsoport.

Alternatív módon R^1 jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy egy, a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott legfeljebb 3 heteroatomot tartalmazó, adott esetben szubsztituált öt- vagy hattagú heterociklusos csoport.

Előnyösen R^1 jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy egy, a nitrogén-, oxigén-

és kénatom közül kiválasztott legfeljebb 3 heteroatomot tartalmazó, adott esetben szubsztituált öt- vagy hattagú heterociklusos csoport.

Még előnyösebben R^1 jelentése adott esetben szubsztituált fenil-, piridil-, pirazolil-, pirimidinil- vagy oxadiazolil-csoport.

A Het, Ar^2 , R^1 és R^3 csoportok adott esetben jelenlévő szubsztituensei — egyebek mellett — például a következő atomok és/vagy csoportok lehetnek: halogénatom, hidroxil-, oxo-, ciano-, nitrocsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxycsoport, 1-4 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, 1-4 szénatomos hidroxil-alkoxi-csoport, 1-4 szénatomos halogén-alkil-csoport, 1-4 szénatomos halogén-alkoxi-csoport, aril-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport, 1-4 szénatomos alkil-tio-csoport, 1-4 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, (3-6 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoport, (1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-oxi-csoport, (1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, aril-szulfonil-, (aril-szulfonil)-oxi-csoport, (aril-szulfonil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, [(1-4 szénatomos alkil)-szulfonil]-amino-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-amido-csoport, {[(1-4 szénatomos alkil)-szulfonil]-amino}-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, [(1-4 szénatomos alkil)-amido]-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, (aril-szulfonil)-amino-, (aril-karbonil)-amino-, [(aril-szulfonil)-amino]-

-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, [(aril-karbonil)-amino]-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, aril-karbonil-csoport, (aril-karbonil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy aril-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport; $R^a R^b N-$, $R^a OCO(CH_2)_r-$, $R^a CON(R^a)(CH_2)_r-$, $R^a R^b NCO(CH_2)_r-$, $R^a R^b NSO_2(CH_2)_r-$ vagy $R^a SO_2 NR^b(CH_2)_r-$ általános képletű csoport, ahol R^a és R^b mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy ahol $R^a R^b$ egy 3-6 szénatomos aza-cikloalkán-gyűrű vagy egy 3-6 szénatomos 2-oxo-aza-cikloalkán-gyűrű részét alkotja, és r értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4. További szubsztituensek lehetnek a következők: 1-4 szénatomos acilcsoport, arilcsoport, aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, [(1-4 szénatomos alkil)-amino]-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, $R^a R^b N(CH_2)_n-$ vagy $R^a R^b N(CH_2)_n O-$ általános képletű csoport, ahol n értéke 1, 2, 3 vagy 4. Ezenkívül, ha a szubsztituens $R^a R^b N(CH_2)_n-$ vagy $R^a R^b N(CH_2)_n O-$ általános képletű csoport, R^a a csoport $(CH_2)_n$ általános képletű részének legalább egy metiléncsoportjával egy 3-6 szénatomos aza-cikloalként képez, és R^b jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódik, egy, az első 3-6 szénatomos aza-cikloalkánhoz kondenzált második 3-6 szénatomos aza-cikloalkánt képez.

Az Ar^2 csoport adott esetben jelenlévő szubsztituensei közül előnyösek a következő atomok, illetve csoportok: halogénatom, cianocsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, $R^a R^b N(CH_2)_n-$ és $R^a R^b N-$ általános képletű csoport, még előnyösebben halogénatom, cianocsoport és 1-4

szénatomos alkilcsoport. Az Ar^2 csoport adott esetben jelenlévő további szubsztituensei lehetnek a következők is: 1-4 szénatomos acilcsoport, $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{O}-$ általános képletű csoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, fenilcsoport és (1-4 szénatomos alkil)-amido-csoport.

Az Ar^2 csoport adott esetben jelenlévő szubsztituensei közül még előnyösebbek a következő csoportok: 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}(\text{CH}_2)_n-$ általános képletű csoport, 1-4 szénatomos acilcsoport és (1-4 szénatomos alkil)-amido-csoport.

A Het csoport adott esetben jelenlévő szubsztituensei közül előnyösek a következő atomok, illetve csoportok: halogénatom, cianocsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, 1-4 szénatomos acilcsoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, $\text{R}^a\text{R}^b\text{NCO}-(\text{CH}_2)_r-$, $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}(\text{CH}_2)_n-$, $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{O}-$ vagy $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}-$ általános képletű csoport. További szubsztituens lehet az 1-4 szénatomos alkoxicssoport és a trifluor-metil-csoport.

A Het csoport adott esetben jelenlévő szubsztituensei közül még előnyösebbek a következő atomok, illetve csoportok: halogénatom, $\text{R}^a\text{R}^b\text{NCO}-(\text{CH}_2)_r-$ általános képletű csoport, cianocsoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, $\text{R}^a\text{R}^b\text{N}(\text{CH}_2)_n-$ általános képletű csoport, 1-4 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, 1-4 szénatomos acilcsoport és (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport.

Az R^1 csoport adott esetben jelenlévő szubsztituensei kö-

zül előnyösek a következők: halogénatom, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, R^aR^bN- , $R^aR^bN(CH_2)_nO-$ és $R^aR^bN(CH_2)_n-$ általános képletű csoport. További előnyös szubsztituens az 1-4 szénatomos alkilcsoport, az 1-4 szénatomos alkoxics csoport és az 1-4 szénatomos acilcsoport.

Az R^1 csoport szubsztituensei közül még előnyösebbek a következők: halogénatom, $R^aR^bN(CH_2)_nO-$ általános képletű csoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport és 1-4 szénatomos alkoxics csoport.

Az R^3 csoport adott esetben jelenlévő szubsztituensei közül előnyösek a következők: halogénatom, hidrox-, cianocsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, $R^aR^bN(CH_2)_nO-$ és R^aR^bN- általános képletű csoport.

A Het és Ar^2 csoportokban az egymáshoz képest orto-helyezett szubsztituensek egymással kapcsolódva gyűrűt képezhetnek.

Az (I) általános képletű vegyületek jellemző példái közé tartoznak a következő vegyületek:

Példa

Vegyületnév

1. (R/S)-2-[(2-benzofuranil)-metil]-1-{[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-karbonil}-piperidín
2. (R/S)-1-{2-[(2-benzoxazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon
3. (R/S)-1-{2-[(2-benzoxazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-fenil]-metanon

és gyógyászatilag elfogadható sóik.

További (I) általános képletű vegyületek az alábbiak:

- | Példa | Vegyületnév |
|-------|---|
| 4. | (R/S)-1-{2-[(2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolil]-metán |
| 5. | (R/S)-1-{2-[(5-fluor-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon |
| 6. | (R/S)-1-{2-[(5-fluor-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(2-piridil)-4-tiazolil]-metanon |
| 7. | (R/S)-1-{2-[(5-fluor-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-(4-kinolil)-metanon |
| 8. | (R/S)-1-{2-[(5-fluor-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-(5-kinolil)-metanon |
| 9. | (R/S)-1-{2-[(5-fluor-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-(2-metoxi-3-piridil)-metanon |
| 10. | (R/S)-1-[2-(dimetil-amino)-5-(4-fluor-fenil)-4-tiazolil]-1-{2-[(5-fluor-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-metanon |
| 11. | (R/S)-1-{2-[(5-fluor-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-(2-morfolino-fenil)-metanon |
| 12. | (R/S)-1-{2-[(5-fluor-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[2-(trifluor-metoxi)-fenil]-metanon |
| 13. | (R/S)-1-{2-[(2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-{2-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-fenil}-metanon |
| 14. | (R/S)-1-{2-[(2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-(8-kinolil)-metanon |
| 15. | (R/S)-1-{2-[(2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[2-(-2-pirimidinil)-fenil]-metanon |

- | Példa | Vegyületnév |
|-------|---|
| 16. | (R/S)-1-{2-[(2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-
-[5-(4-fluor-fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-il]-metanon |
| 17. | (R/S)-1-{2-[(2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-
-[4-(4-fluor-fenil)-1H-3-pirazolil]-metanon |
| 18. | (R/S)-1-{2-[(2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-
-[5-(4-fluor-fenil)-2-(hidroxi-metil)-4-tiazolil]-
-metanon |
| 19. | (R/S)-1-{2-[(2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-
-(8-izokinolil)-metanon |
| 20. | (R/S)-1-{2-[(2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-
-(5-izokinolil)-metanon |
| 21. | (R/S)-1-{2-[(2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-
-[5-{3-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-fenil}-2-metil-4-
-tiazolil]-metanon |
| 22. | (R/S)-1-{2-[(2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-
-[5-{3-[4-(dimetil-amino)-butoxi]-fenil}-2-metil-4-
-tiazolil]-metanon |
| 23. | (R/S)-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-1-
-{[(2-furo[2,3-b]piridin-2-il)-metil]-1-piperidil}-
-metanon |
| 24. | (R/S)-1-[4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolil]-1-
-{[(2-furo[2,3-b]piridin-2-il)-metil]-1-piperidil}-
-metanon |
| 25. | (R/S)-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-1-{[2-
-(2-kinolil)-metil]-1-piperidil}-metanon |

- | Példa | Vegyületnév |
|-------|--|
| 26. | (<i>R/S</i>)-1-(2-benzofuranil)-1-[1-{1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanoil}-2-piperidil]-metanon |
| 27. | (<i>R/S</i>)-1-{2-[(1 <i>H</i> -2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon |
| 28. | (<i>R/S</i>)-1-{2-[(5-klór-1 <i>H</i> -2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon |
| 29. | (<i>R/S</i>)-1-{2-[(5-fluor-1 <i>H</i> -2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon |
| 30. | (<i>R/S</i>)-1-{2-[(5-klór-6-fluor-1 <i>H</i> -2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon |
| 31. | (<i>R/S</i>)-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-1-{2-[(4-metil-1 <i>H</i> -2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-metanon |
| 32. | (<i>R/S</i>)-1-{2-[(4,6-difluor-1 <i>H</i> -2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon |
| 33. | (<i>R/S</i>)-1-{2-[[4-[(dimetil-amino)-metil]-1 <i>H</i> -2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon |
| 34. | (<i>R/S</i>)-1-{2-[(5-bróm-1 <i>H</i> -2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon |

- | Példa | Vegyületnév |
|-------|--|
| 35. | (R/S)-1-{2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-
-tiazolil]-metanon |
| 36. | (R/S)-1-{2-[(4,5-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-
-tiazolil]-metanon |
| 37. | (R/S)-1-{2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-(hidroxi-metil)-
-4-tiazolil]-metanon |
| 38. | (R/S)-1-{2-[(4,5-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-(hidroxi-metil)-
-4-tiazolil]-metanon |
| 39. | (R/S)-1-{2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-
-pirazolil]-metanon |
| 40. | (R/S)-1-{2-[(5-metoxi-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-
-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-
-metanon |
| 41. | (R/S)-1-{2-[(6,7-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-(2-metil-5-fenil-4-tiazolil)-metanon |
| 42. | (R/S)-1-{2-[(6,7-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-
-pirazolil]-metanon |
| 43. | (R/S)-1-{2-[(6,7-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[4-(4-fluor-fenil)-1H-3-pirazolil]-
-metanon |

- | Példa | Vegyületnév |
|-------|--|
| 44. | (R/S)-1-{2-[(4,5-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[5-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-
-fenil}-2-metil-4-tiazolil]-metanon |
| 45. | (R/S)-1-{2-[(4,5-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[5-(2-fluor-fenil)-2-metil-4-
-tiazolil]-metanon |
| 46. | (R/S)-1-{2-[(4,5-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[5-(3-fluor-fenil)-2-metil-4-
-tiazolil]-metanon |
| 47. | (R/S)-1-{2-[(4,5-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[2-(trifluor-metoxi)-fenil]-metanon |
| 48. | (R/S)-1-{2-[(4,5-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-(2-etoxi-fenil)-metanon |
| 49. | (R/S)-1-{2-[(4,5-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-(2,6-dimetoxi-fenil)-metanon |
| 50. | (R/S)-1-{2-[(6,7-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[2-(1-pirazolil)-fenil]-metanon |
| 51. | (R/S)-1-{2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[4-(4-fluor-fenil)-1H-3-pirazolil]-
-metanon |
| 52. | (R/S)-1-{2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-
-fenil]-metanon |
| 53. | (R/S)-1-{2-[difluor-(1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-
-piperidil}-1-{1-[2-(dimetil-amino)-etil]-4-(4-fluor-
-fenil)-1H-3-pirazolil]-metanon |

Példa

Vegyületnév

54. (R/S)-1-{2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-2H-1,2,3-
-triazol-4-il]-metanon
55. (R/S)-1-{2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-{2-[3-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-
-fenil]-3-tienil}-metanon
56. (R/S)-1-{2-[(5,6-difluor-1-metil-1H-2-
-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-
-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon
57. 1-[[(S)-2-[(1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-
-pirrolidinil]-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-
-tiazolil]-metanon
58. 1-[[(S)-2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-pirrolidinil]-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-
-tiazolil]-metanon
59. 1-[[(S)-2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-pirrolidinil]-1-[4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-
-pirazolil]-metanon
60. (R/S)-1-{2-[(2-benzotiazolil)-metil]-1-piperidil}-1-
-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon
61. (R/S)-1-{2-[(2-benzotiazolil)-metil]-1-piperidil}-1-
-[4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolil]-metanon
62. (R/S)-1-{2-[(2-benzotiazolil)-metil]-1-piperidil}-1-
-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-fenil]-metanon

- | Példa | Vegyületnév |
|-------|---|
| 63. | (R/S)-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-1-{2-
-[(5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-2-
-il)-metil]-1-piperidil}-metanon |
| 64. | (R/S)-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-1-{2-
-[(1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-metil]-1-
-piperidil}-metanon |
| 65. | 1-{(R/S)-2-[(R/S)-2-(2-benzofuranil)-2-hidroxi-etil]-
-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-
-tiazolil]-metanon (szeparált diasztereoizomerek
formájában) |
| 66. | (R/S)-1-{2-[(4-bróm-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-
-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-
-metanon |
| 67. | (R/S)-1-{2-[(4-ciano-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-
-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-
-metanon |
| 68. | (R/S)-1-{2-[(4-acetil-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-
-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-
-metanon |
| 69. | (R/S)-2-{[1-{1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-
-tiazolil]-metanoil}-2-piperidil]-metil}-1H-5-
-benzimidazolkarbonitril |
| 70. | (R/S)-1-{2-[(5,6-difluor-1-propil-1H-2-
-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-
-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon |

Példa

Vegyületnév

71. (R/S)-1-[2-{[5,6-difluor-1-(2-metoxi-etil)-1H-2-benzimidazolil]-metil}-1-piperidil]-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon
72. (R/S)-1-{2-[1-[2-(dimetil-amino)-etil]-5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil]-metil}-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon
73. (R/S)-1-[2-{[5,6-difluor-1-(2-hidroxi-etil)-1H-2-benzimidazolil]-metil}-1-piperidil]-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon
74. (R/S)-1-{2-[(6,7-difluor-1-metil-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon
75. (R/S)-1-{2-[(4,5-difluor-1-metil-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon
76. (R/S)-2-{[1-[1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanoil]-2-piperidil]-metil}-3-benzofuránkarboxamid
77. (R/S)-2-{[1-[1-[4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolil]-metanoil]-2-piperidil]-metil}-3-benzofuránkarboxamid
78. (R/S)-1-{3-[(4,5-difluor-1-metil-1H-2-benzimidazolil)-metil]-morfolino}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

- | Példa | Vegyületnév |
|-------|---|
| 79. | (R/S)-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-1-{2-
-[(furo[3,2-b]piridin-2-il)-metil]-1-piperidil}-
-metanon |
| 80. | (R/S)-1-[4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolil]-1-
-{2-[(furo[3,2-b]piridin-2-il)-metil]-1-piperidil}-
-metanon |
| 81. | (R/S)-1-{2-[(3-bróm-2-benzofuranil)-metil]-1-
-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-
-metanon |
| 82. | (R/S)-2-{[1-{1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-
-tiazolil]-metanoil}-2-piperidil]-metil}-3-
-benzofuránkarbonitril |
| 83. | (R/S)-1-{2-[(5-fluor-2-benzofuranil)-metil]-4-metil-
-1-piperazinil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-
-tiazolil]-metanon |
| 84. | (R/S)-1-{2-[(2-benzofuranil)-metil]-4-metil-1-
-piperazinil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-
-tiazolil]-metanon |
| 85. | (R/S)-1-{2-[(2-benzofuranil)-metil]-1-piperazinil}-1-
-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon |
| 86. | 1-{(R/S)-2-[(R/S)-1-(5-fluor-2-benzofuranil)-1-
-hidroxi-metil]-4-metil-1-piperazinil}-1-[5-(4-fluor-
-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon |
| 87. | 1-{(R/S)-2-[(R/S)-1-(5-fluor-2-benzofuranil)-1-
-hidroxi-metil]-4-metil-1-piperazinil}-1-[2-
-(trifluor-metoxi)-fenil]-metanon |

Példa**Vegyületnév**

- 88.** (R/S)-1-[2-{[1-{1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanoil}-2-piperidil]-metil}-3-benzofuranil]-etanon
- 89.** (R)-1-{2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon és
(S)-1-{2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

és gyógyászatilag elfogadható sóik.

További (I) általános képletű vegyületek az alábbiak:

Példa**Vegyületnév**

- 90.** (R/S)-1-{2-[(2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-metoxi-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon
- 91.** (R/S)-1-{2-[(2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-{3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-fenil}-2-metil-4-tiazolil]-metanon
- 92.** (R/S)-1-{2-[(4,5-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-(5-metil-3-fenil-4-izoxazolil)-metanon
- 93.** (R/S)-1-[3-(2,6-diklór-fenil)-5-metil-4-izoxazolil]-1-{2-[(4,5-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-metanon

Példa	Vegyületnév
94.	(R/S)-1-{2-[(4,5-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]- -1-piperidil}-1-[4-(4-fluor-fenil)-2-metil-2H-3- -pirazolil]-metanon
95.	(R/S)-1-[3-(2-klór-6-fluor-fenil)-5-metil-4- -izoxazolil]-1-{2-[(4,5-difluor-1H-2-benzimidazolil)- -metil]-1-piperidil}-metanon
96.	(R/S)-1-[3-(2-klór-fenil)-5-metil-4-izoxazolil]-1-{2- -[(4,5-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1- -piperidil}-metanon
97.	(R/S)-1-{2-[(4,5-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]- -1-piperidil}-1-(2-propoxi-fenil)-metanon
98.	(R/S)-1-{2-[(4,5-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]- -1-piperidil}-1-(2-izopropoxi-fenil)-metanon
99.	(R/S)-1-[2-(benzil-oxi)-fenil]-1-{2-[(4,5-difluor-1H- -2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-metanon
100.	(R/S)-1-{2-[(4,5-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]- -1-piperidil}-1-(2-etoxi-6-metoxi-fenil)-metanon
101.	(R/S)-1-{2-[(4,5-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]- -1-piperidil}-1-(2-etoxi-6-metil-fenil)-metanon
102.	(R/S)-(1-2,6-dietoxi-fenil)-1-{2-[(4,5-difluor-1H-2- -benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-metanon
103.	1-{3-[1-{2-[(4,5-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]- -1-piperidil}-metanoil]-4-etoxi-fenil}-etanon
104.	(R/S)-1-{2-[(4,5-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]- -1-piperidil}-1-(2-etoxi-1-naftil)-metanon

- | Példa | Vegyületnév |
|-------|--|
| 105. | (R/S)-1-{2-[(4,5-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[2-(2-piridil)-fenil]-metanon |
| 106. | 1-{2-[(6,7-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-
-piperidil}-1-[2-(1-pirrolil)-fenil]-metanon |
| 107. | (R/S)-1-{2-[(4,5-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[5-{3-[3-(dimetil-amino)-propoxi]-
-fenil}-2-metil-4-tiazolil]-metanon |
| 108. | (R/S)-1-{2-[(4,5-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[5-{3-[4-(dimetil-amino)-butoxi]-
-fenil}-2-metil-4-tiazolil]-metanon |
| 109. | (R/S)-1-{2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metoxi-4-
-tiazolil]-metanon |
| 110. | (R/S)-1-{2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[2-etil-5-(4-fluor-fenil)-4-
-tiazolil]-metanon |
| 111. | (R/S)-1-{2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[5-(2-fluor-fenil)-2-metil-4-
-tiazolil]-metanon |
| 112. | (R/S)-1-{2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[5-(3-fluor-fenil)-2-metil-4-
-tiazolil]-metanon |
| 113. | (R/S)-1-{2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-
-tiazolil]-metanon |

- | Példa | Vegyületnév |
|-------|--|
| 114. | (R/S)-1-{2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolil]-metanon |
| 115. | (R/S)-1-{2-[(4-fluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[4-(4-fluor-fenil)-1H-3-pirazolil]-metanon |
| 116. | (R/S)-1-{2-[(4-fluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[4-(4-fluor-fenil)-2-metil-1H-3-pirazolil]-metanon |
| 117. | (R/S)-1-(2-etoxi-fenil)-1-{2-[(4-fluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-metanon |
| 118. | (R/S)-1-{2-[(4-fluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-(hidroxi-metil)-4-tiazolil]-metanon |
| 119. | (R/S)-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-1-[2-{[4-(1-hidroxi-etil)-1H-2-benzimidazolil]-metil}-1-piperidil]-metanon |
| 120. | (R/S)-1-{2-[(2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-klór-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon |
| 121. | (R/S)-1-{2-[(3-klór-furo[3,2-b]piridin-2-il)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon |
| 122. | (R/S)-1-{2-[(5,6-difluor-1-metil-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-(hidroxi-metil)-4-tiazolil]-metanon |

- | Példa | Vegyületnév |
|-------|--|
| 123. | (R/S)-1-{2-[(5-klór-2-benzofuranil)-metil]-4-metil-1-piperazinil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon |
| 124. | (R/S)-1-{2-[(5-klór-2-benzofuranil)-metil]-1-piperazinil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon |
| 125. | (R/S)-1-{2-[(5,7-diklór-2-benzofuranil)-metil]-4-metil-1-piperazinil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon |
| 126. | (R/S)-1-{2-[(5,7-diklór-2-benzofuranil)-metil]-1-piperazinil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon |
| 127. | (R/S)-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-1-{2-[(1H-2-indolil)-metil]-1-piperidil}-metanon |
| 128. | (R/S)-5-[1-{2-[(2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-metanoil]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on |
| 129. | (R/S)-1-{2-[(5-bróm-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon |
| 130. | (R/S)-1-{2-[(5-ciano-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon |
| 131. | (R/S)-1-{2-[(4-bróm-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon |

- | Példa | Vegyületnév |
|-------|--|
| 132. | (R/S)-1-{2-[(4-ciano-2-benzofuranil)-metil]-1-
-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-
-metanon |
| 133. | (R/S)-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-1-{2-
-[(3-metil-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-
-metanon |
| 134. | (R/S)-1-{2-[(4-fluor-2-benzofuranil)-metil]-1-
-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-
-metanon |
| 135. | (R/S)-1-{2-[(4-fluor-2-benzofuranil)-metil]-1-
-piperidil}-1-[4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-
-pirazolil]-metanon |
| 136. | (R/S)-1-{2-[(4,6-diklór-2-benzofuranil)-metil]-4-
-metil-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-
-tiazolil]-metanon |
| 137. | (R/S)-1-{2-[(4,6-diklór-2-benzofuranil)-metil]-1-
-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-
-metanon |
| 138. | (R/S)-1-{2-[(2-benzofuranil)-metil]-1-pirrolidinil}-
-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon |
| 139. | (R/S)-1-{2-[(2-benzofuranil)-metil]-1-pirrolidinil}-
-1-[4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolil]-metanon |
| 140. | (R/S)-1-{2-[(benzo[b]tiofén-2-il)-metil]-1-
-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-
-metanon |

Példa

Vegyületnév

- 141.** (R/S)-1-{2-[(benzo[b]tiofén-2-il)-metil]-1-
-piperidil}-1-[4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-
-pirazolil]-metanon
- 142.** (R/S)-1-{2-[(benzo[b]tiofén-2-il)-metil]-1-
-piperidil}-1-(8-kinolil)-metanon
- 143.** (R/S)-1-{2-[(2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-
-(2-metil-5-fenil-4-tiazolil)-metanon
- 144.** 1-{(S)-2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-
-pirrolidinil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-(hidroxi-
-metil)-4-tiazolil]-metanon
- 145.** (R/S)-1-{2-[(2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-
-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-fenil]-metanon
- 146.** (R)-1-{2-[(4,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-
-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-
-metanon és
(S)-1-{2-[(4,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-
-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-
-metanon

és gyógyászati lag elfogadható sóik.

Ha az (I) általános képletű vegyületben halogénatom van jelen, a halogénatom fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom lehet.

Ha az (I) általános képletű vegyület önmagában vagy egy nagyobb csoport, például egy alkoxi- vagy alkil-tio-csoport részeként alkilcsoportot tartalmaz, az alkilcsoport egyenes, elágazó láncú és/vagy ciklikus alkilcsoport lehet. Az alkil-csoport előnyösen metil- vagy etilcsoport.

A jelen leírásban alkalmazott "arilcsoport" kifejezés 5 vagy 6 tagú aromás csoportokat, például fenilcsoportot, vagy olyan 7-12 tagú biciklusos csoportokat jelöl, amelyekben a gyűrűk legalább egyike aromás jellegű, amilyen például a nafilcsoport.

A jelen leírásban alkalmazott "biciklusos heteroaril-csoport" kifejezés olyan 7-12 tagú biciklusos gyűrűrendszerekből származó csoportokat jelöl, amely gyűrűrendszerekben a gyűrűk legalább egyike aromás; ilyen csoport — egyebek mellett — például a benzimidazolil- vagy a tetrahidrobenzimidazolil-csoport.

Megjegyzendő, hogy az (I) általános képletű vegyületek R- vagy S-enantiomerek formájában lehetnek. A találmány kiterjed az összes ilyen izomerrel, köztük az izomerek keverékeire is. Ahol az (I) általános képletű vegyületekben további királis centrumok vannak, a találmány kiterjed az összes lehetséges diasztereoizomerre, köztük keverékeikre is. Az eltérő izomer formákat hagyományos módszerekkel választhatjuk el egymástól, illetve rezolválhatjuk, illetve egy adott izomert konvencionális eljárásokkal vagy sztereospecifikus, illetve aszimmetriás szintézisekkel állíthatunk elő.

Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a találmány magában foglalja az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható származékait is, amelyek ugyancsak a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Jellegzetes találmány szerinti vegyületek az előállítási példákban ismertetett vegyületek és gyógyászatilag elfogadható

származékaik.

A jelen leírásban alkalmazott "gyógyászatiilag elfogadható származék" kifejezés magában foglalja egy (I) általános képletű vegyület valamennyi olyan gyógyászatiilag elfogadható sóját, észterét vagy ilyen észterének a sóját, amely a recipiensnek történő beadást követően (közvetlenül vagy közvetett úton) biztosítani képes egy (I) általános képletű vegyületet vagy ennek egy aktív metabolitját vagy maradékát.

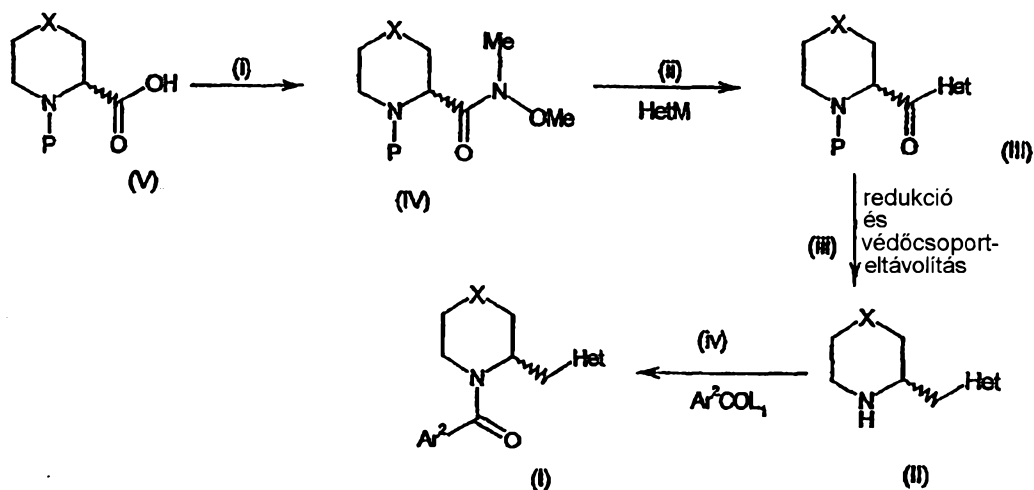
Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a gyógyászati felhasználáshoz az (I) általános képletű vegyületek sóinak gyógyászatiilag elfogadhatóknak kell lenniük. Az alkalmas gyógyászatiilag elfogadható sók az ezen a területen jártas szakember jól ismertek. Ilyen gyógyászatiilag elfogadható sók — egyebek mellett — például a következő szervetlen, illetve szerves savakkal alkotott savaddíciós sók: hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, kénsav, salétromsav vagy foszforsav, illetve borostyánkősav, maleinsav, ecetsav, fumársav, citromsav, borkősav, benzoésav, p-toluolszulfonsav, metánszulfonsav és naftalinszulfonsav. Más sókat, amilyenek például az oxalátsók, például az (I) általános képletű vegyületek izolálására használhatunk fel. Az utóbbi sók is a találmány oltalmi körébe tartoznak. A találmány kiterjed ezenkívül az (I) általános képletű vegyületek szolvátjaira és hidrátjaira is.

Bizonyos (I) általános képletű vegyületek egy vagy több ekvivalensnyi savval is savaddíciós sókat képezhetnek. A találmány kiterjed az összes lehetséges sztöchiometrikus és nem-sztöchiometrikus formára.

Mivel az (I) általános képletű vegyületeket gyógyszerkészítményekben kívánjuk felhasználni, a vegyületeket előnyösen lényegében tiszta formában, például legalább 60 tömeg%-os tisztaságú, még alkalmasabban legalább 75 tömeg%-os tisztaságú és előnyösen legalább 85 tömeg%-os, különösen előnyösen legalább 98 tömeg%-os tisztaságú formában állítjuk elő. A vegyületek szennyezett formáit felhasználhatjuk a gyógyszerkészítményekben alkalmazandó tisztább formák előállítására.

A találmány további tárgyát képezik az (I) általános képletű vegyületek és származékaik előállítási eljárásai. Az alábbi reakcióvázlatokon bemutatjuk a találmány szerinti vegyületek néhány részletes előállítási eljárását.

1. reakcióvázlat



ahol X , Het és Ar^2 jelentése az (I) általános képletnél meghatározott, P jelentése védőcsoport, és M egy fématomot, például lítiumatomot jelent.

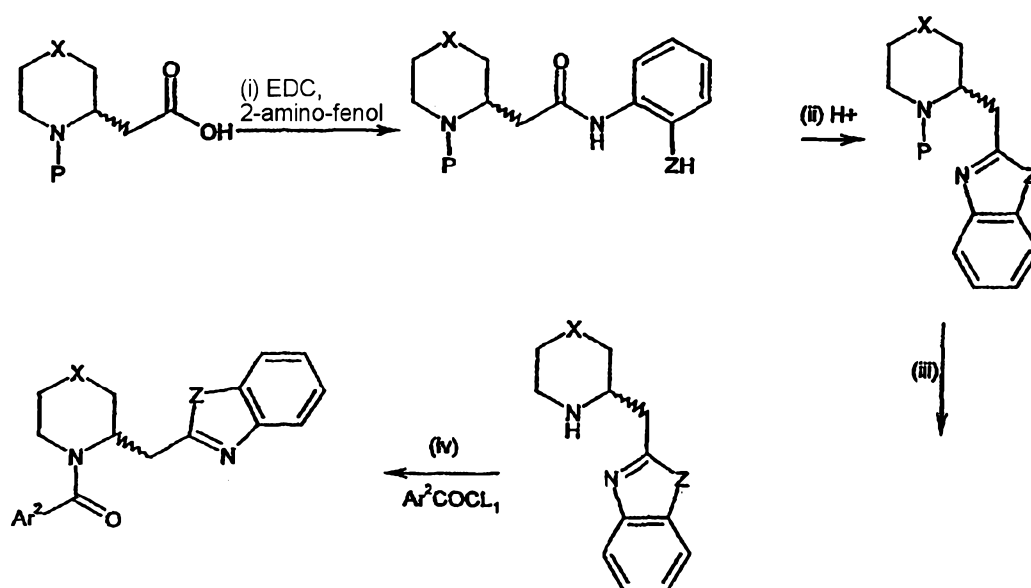
Alkalmas L_1 kilépőcsoportok — egyebek mellett — például a következők: halogénatom, (alkil-karbonil)-oxi- és (alkoxi-

-karbonil)-oxi-csoport. A (II) általános képletű vegyületek (I) általános képletű vegyületekké történő átalakítását inert oldószerekben, például metilén-dikloridban, bázis, például trietil-amin jelenlétében hajthatjuk végre. Egy alternatív megoldás értelmében ezt a lépést akkor is elvégezhetjük, ha L_1 jelentése hidroxicsoport, amely esetben a (II) általános képletű vegyülettel végzett reakciót inert oldószerekben, például metilén-dikloridban, egy diimid reagens, például 1-[3-(dime-til-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid, valamint egy aktivátor, például 1-hidroxi-benzotriazol jelenlétében hajtjuk végre.

Alkalmas P védőcsoportok — egyebek mellett — például a következők: *terc*-butoxi-karbonil-, trifluor-acetil- vagy (benzil-oxi)-karbonil-csoport. A védőcsoportokat — a védőcsoport jellegének megfelelően — például savval (például metilén-dikloridban trifluor-ecetsavval), bázissal (például vizes metanolban nátrium-hidroxiddal) vagy inert oldószerben végzett katalitikus (például rövid szénláncú alkoholokban vagy etil-acetátban palládium/szén katalizátor alkalmazásával végzett) hidrogenolízissel távolíthatjuk el.

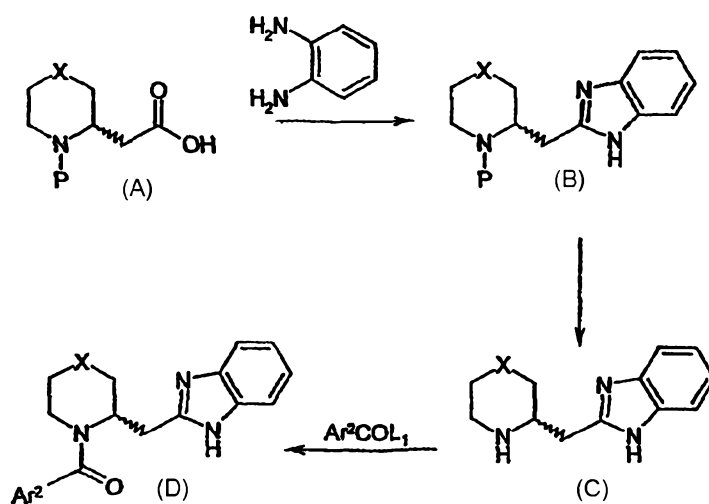
Az (V) általános képletű vegyületek a szakirodalomból ismertek, illetve ismert eljárásokkal előállítható származékok.

2. reakcióvázlat



ahol X és Ar^2 jelentése az (I) általános képletű vegyületeknél meghatározott, Z jelentése kén- vagy oxigénatom, és P egy védőcsoportot jelent.

3. reakcióvázlat



ahol X és Ar^2 jelentése az (I) általános képletű vegyületeknél meghatározott, és P egy védőcsoportot jelent.

Alkalmas P védőcsoportok — egyebek mellett — például a

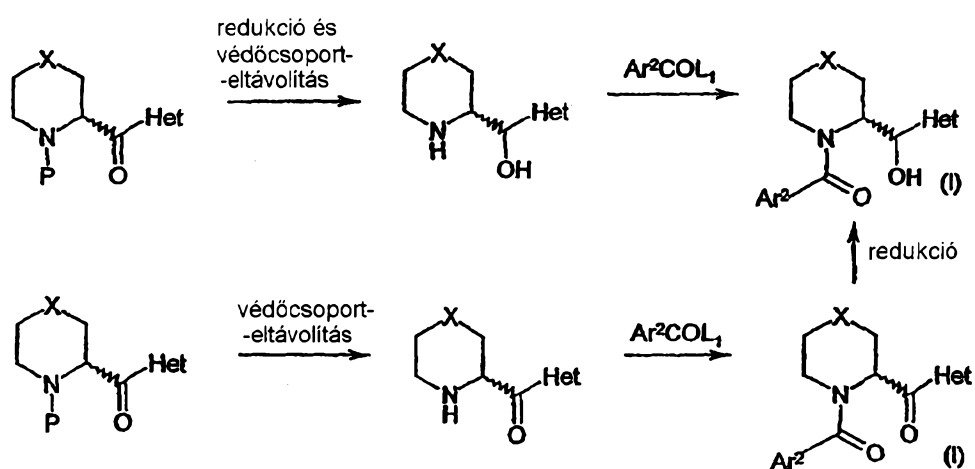
következők: *terc*-butoxi-karbonil-, trifluor-acetil- vagy (benzil-oxi)-karbonil-csoport. A védőcsoportokat — a védőcsoport jellegének megfelelően — például savval (például metilén-dikloridban trifluor-ecetsavval), bázissal (például vizes metanolban nátrium-hidroxiddal) vagy inert oldószerben végzett katalitikus (például rövid szénláncú alkoholokban vagy etil-acetátban palládium/szén katalizátor alkalmazásával végzett) hidrogenolízissel távolíthatjuk el.

Az (A) általános képletű vegyületek (B) általános képletű vegyületekké történő átalakítását oldószer nélkül magasabb hőmérsékleteken, illetve sav, például kénsav vagy polifoszforsav jelenlétében, általában magasabb hőmérsékleteken hajthatjuk végre. Savas körülmények között *in situ* megtörténhet a védőcsoport eltávolítása is, például ha P jelentése *terc*-butoxi-karbonil-csoport, akkor közvetlenül a (C) általános képletű vegyületeket nyerjük.

Alkalmas L_1 kilépőcsoportok — egyebek mellett — például a következők: halogénatom, (alkil-karbonil)-oxi- és (alkoxi-karbonil)-oxi-csoport. A (C) általános képletű vegyületek (D) általános képletű vegyületekké történő átalakítását inert oldószerekben, például metilén-dikloridban, bázis, például trietil-amin jelenlétében hajthatjuk végre. Egy alternatív megoldás értelmében ezt a lépést akkor is elvégezhetjük, ha L_1 jelentése hidroxics csoport, amely esetben a (C) általános képletű vegyülettel végzett reakciót inert oldószerekben, például metilén-dikloridban, egy diimid reagens, például 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid, valamint egy

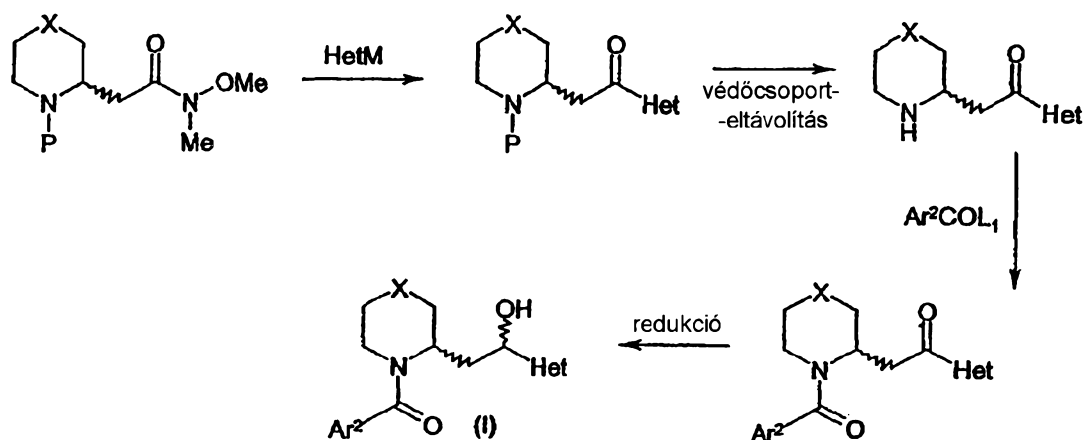
aktivátor, például 1-hidroxi-benzotriazol jelenlétében hajtjuk végre. Amennyiben L_1 jelentése hidroxicsopót, a reakciót végrehajthatjuk [O-(7-aza-1-benzotriazolil)-1,1,3,3-tetrametil-urónium]-hexafluoro-foszfát (HATU) és bázis, például trietil-amin vagy *N,N*-diizopropil-etil-amin alkalmazásával is.

4. reakcióvázlat



ahol *Het*, X és Ar^2 jelentése az (I) általános képletnél meghatározott, és P egy védőcsoportot jelent. Alkalmas redukálószer — egyebek mellett — például a nátrium-[tetrahydrido-borát]-(1-) reagens, amit metanolban, környezeti hőmérsékleten alkalmazhatunk.

5. reakcióvázlat



ahol X, Het és Ar² jelentése az (I) általános képletnél meghatározott, P jelentése védőcsoport, és M egy fématomot, például lítiumatomot jelent.

A fenti reakcióvázlatok magukban foglalják a funkciós csoportok interkonverzióját is. Egy (I) általános képletű vegyület például a szubsztituensek interkonverziójával átalakítható egy másik (I) általános képletű vegyületté.

Az (I) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk egyedi vegyületekként, vagy legalább 2, például 5-1000, még előnyösebben 10-100 (I) általános képletű vegyületből álló vegyületkönyvtárak (compound libraries) formájában. Az (I) általános képletű vegyületek vegyületkönyvtárait oldatfázisú vagy szilárd fázisú kémiai módszerekkel, az ezen a területen jártas szakember számára ismert kombinatorikus "megosztásos-keveréses" ("split and mix") vagy többszörös párhuzamos szintézisekkel állíthatjuk elő.

Ennek megfelelően a találmánynak egy további tárgyát képezi egy olyan vegyületkönyvtár, amely legalább 2 (I) általános

nos képletű vegyületből vagy a vegyületek gyógyászati lag elfogadható származékaiból áll.

A gyógyászati lag elfogadható sókat a megfelelő savakkal vagy savszármazékokkal végzett hagyományos reakciókkal állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászati lag elfogadható származékaikat felhasználhatjuk olyan betegségek vagy rendellenességek kezelésére, amelyekben egy humán orexin receptor antagonistájára van szükség, amilyenek — egyebek mellett — például a következő betegségek vagy rendellenességek: elhízottság és diabetes; prolactinoma; hypoprolactinaemia; a növekedési hormon hiány hypothalamicus rendellenességei; idiopathicus növekedési hormon hiány; Cushing-szindróma/betegség; hypothalamicus-adrenalis dysfunctio; törpenövés; alvási rendellenességek; alvás közbeni apnoea; narcolepsia; insomnia; parasomnia; hosszú repülőúttal és időeltolódással kapcsolatos (jet-lag) szindróma; olyan betegségekkel kapcsolatos alvási rendellenességek, amilyenek például a neurológiai rendellenességek, a neuropathiás fájdalom és a nyugtalan láb szindróma; a szív- és tüdőbetegségek; depresszió; anxietas; addikciók; kényszeres rögeszmés rendellenesség; mániás-depressziós neurózis/rendellenesség; depresszív neurózis/rendellenesség; szorongásos neurózis; dysthymiás rendellenesség; magatartási rendellenesség; hangulati rendellenesség; szexuális diszfunkció; pszichoszexuális diszfunkció; nemi rendellenesség; szexuális rendellenesség; skizofrénia; mániás depresszió; delírium; dementia; bulimia; és hypopituitarismus. Ezenkívül az (I) ál-

talános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható származékaik felhasználhatók a stroke, különösen az ischaemicus vagy a haemorrhagicus stroke kezelésére és/vagy az emetikus válaszreakciók blokkolására is.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható származékaik különösen jól alkalmazhatók az elhízottság, ezen belül a 2. típusú diabétesszel kapcsolatos elhízottság, és alvási rendellenességek kezelésére. Ezenkívül az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható származékaik felhasználhatók a stroke, különösen az ischaemicus vagy a haemorrhagicus stroke kezelésére és/vagy az emetikus válaszreakciók blokkolására, például felhasználhatók az émelygés és a hányás kezelésére.

A találmány további tárgyát képezi
a (2R)-(3,5-diklór-benzoil)-2-[(1H-3-indolil)-metil]-
-piperazin,
a (2R)-[3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil]-2-[(1H-3-indolil)-
-metil]-piperazin és
az 1-benzoil-2-[(1H-3-indolil)-metil]-piperazin
orexin antagonistaként történő alkalmazása.

A találmány szerinti megoldásnak megfelelően kezelhető további betegségek vagy rendellenességek körébe tartoznak — egyebek mellett — például a következők: zavart biológiai és napi ritmus; adrenohypophysis betegség; hypophysis betegség; hypophysis tumor/adenoma; adrenohypophysis hypofunctio; funkcionális vagy pszichogenikus amenorrhea; adrenohypophysis hyperfunctio; migrén; hyperalgesia; fájdalom; fájdalommal szem-

beni fokozott vagy túlzott érzékenység, például hyperalgesia, causalgia és allodynia; akut fájdalom; égési fájdalom; atípusos arcfájdalom; neuropathiás fájdalom; hátfájás; I. és II. típusú komplex regionális fájdalom szindróma; arthriticus fájdalom; sportsérüléssel kapcsolatos fájdalom, például HIV, post-polio szindróma és post-herpeticus neuralgia; végtag fantomfájdalom; szülési fájdalom; rákos fájdalom; post-chemoterapiás fájdalom; post-stroke fájdalom; posztoperatív fájdalom; neuralgia; valamint narkotikumokkal szembeni tolerancia vagy narkotikumelvonás.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy eljárás olyan betegségek vagy rendellenességek kezelésére, amelyekben egy humán orexin receptor antagonistájára van szükség, amely eljárás során egy ezt igénylő alanyak beadjuk egy (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható származékának a hatásos mennyiségét.

A találmány tárgyát képezik ezenkívül az olyan betegségek vagy rendellenességek kezelésében történő felhasználásra alkalmas vegyületek és gyógyászatilag elfogadható származékaik, amely betegségekben vagy rendellenességekben egy humán orexin receptor antagonistájára van szükség.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható származékának az alkalmazása olyan betegségek vagy rendellenességek kezelésében történő felhasználásra alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, amely betegségekben vagy rendellenességekben egy humán orexin receptor antagonistájára van szükség.

A találmány további tárgyát képezi a (2R)-[3,5-bisz(tri-fluor-metil)-benzoil]-2-[(1H-3-indolil)-metil]-piperazinnak az alkalmazása olyan betegségek vagy rendellenességek kezelésében történő felhasználásra alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, amely betegségekben vagy rendellenességekben egy humán orexin receptor antagonistájára van szükség.

A gyógyászati felhasználás során a találmány szerinti vegyületeket szokásosan gyógyszerkészítmények formájában adjuk be, illetve alkalmazzuk. Ennek megfelelően a találmány tárgyát képezi egy olyan gyógyszerkészítmény is, amelyek egy (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatiilag elfogadható származékát és gyógyászatiilag elfogadható hordozót tartalmaz.

Az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászatiilag elfogadható származékaikat bármely konvencionális módon, például orális, parenteralis, buccalis, sublingualis, nasalis, rectalis vagy transdermalis úton beadhatjuk, és a gyógyszerkészítményeket ennek megfelelően formálhatjuk.

Az orális beadás esetén aktív (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászatiilag elfogadható származékaikat folyadékokká vagy szilárd anyagokká, például szirupokká, szuszpenziókká, emulziókká, tablettákká, kapszulákká vagy gyógycukorkákká formálhatjuk.

A folyékony készítmények általában a hatóanyagnak egy vagy több alkalmas folyékony hordozóval, például vizes oldószerrel, így vízzel, vizes etanollal vagy glicerinnel, illetve nem-vizes oldószerrel, például polietilénglikollal vagy egy olajjal készített szuszpenziójából vagy oldatából állnak. A készítmény

szuszpendálószer, prezervatívumot, ízesítőszer és/vagy színezőszer is tartalmazhat.

A tabletta formájában lévő kompozíciókat a szilárd készítmények előállítása során szokásosan alkalmazott egy vagy több alkalmas gyógyszerészeti hordozó, például magnézium-sztearát, keményítő, laktóz, szacharóz és cellulóz alkalmazásával állíthatjuk elő.

A kapszula formájában lévő kompozíciókat szokásosan alkalmazott kapszulázási eljárásokkal állíthatjuk elő, például amelyek során standard hordozók alkalmazásával a hatóanyagot tartalmazó pelleteket állítunk elő, majd a pelleteket kemény zselatin kapszulákba töltjük; vagy egy másik megoldás szerint egy vagy több alkalmas gyógyszerészeti hordozó, például vizes gumik, cellulózok, szilikátok vagy olajok alkalmazásával diszperziót vagy szuszpenziót állítunk elő, majd a diszperziót vagy szuszpenziót lágy zselatin kapszulákba töltjük.

A jellegzetes parenteralis kompozíciók a hatóanyag steril vizes hordozókkal vagy parenteralisan elfogadható olajokkal, például polietilén-glikollal, poli(vinil-pirrolidon)-nal, lecitinnel, földimogyoró-olajjal vagy szezámolajjal készített oldataiból vagy szuszpenzióiból állnak.

A nasalis beadásra alkalmas kompozíciókat szokásosan aeroszolkká, cseppekké, gélekké vagy porokká formálhatjuk. Az aeroszol készítmények jellemzően a hatóanyag gyógyászatilag elfogadható vizes vagy nem-vizes oldószerekkel készített oldataiból vagy finom szuszpenzióiból állnak. Az aeroszol készítményeket szokásosan steril formában egyszeres vagy többszörös

dózismennyiségeket tartalmazó lezárt tartályokban hozzuk forgalomba. A lezárt tartály például porlasztó (atomizáló) eszközzel felszerelt patron (cartridge) vagy újratölthető tároló eszköz formájában lehet. Alternatív módon a lezárt tartály egyszer használatos adagolóeszköz, például egydózisú nasalis inhalátor vagy adagoló szeleppel ellátott aeroszol adagoló formájában is lehet. Ahol a dózisforma egy aeroszol adagolóból áll, a dózisforma hajtógázt (propellánst), például sűrített levegőt, vagy szerves propellánst, például egy fluor-klór-szénhidrogént vagy fluor-szénhidrogént tartalmaz. Az aeroszol dózisformák pumpás porlasztók formájában is lehetnek.

A buccalis vagy sublingualis beadásra alkalmas kompozíciók körébe tartoznak — egyebek mellett — például a tabletták, a gyógycukorkák és a pasztillák. Ezekben az esetekben a hatóanyagot olyan hordozókkal formáljuk, amilyen például a szacharóz és az akácmézga vagy tragakantmézga, illetve a zsealtin és a glicerín.

A rectalis beadásra alkalmas kompozíciók szokásosan hagyományos kúpalapot, például kakaóvaját tartalmazó kúpok formájában vannak.

A transdermalis alkalmazásra szolgáló készítmények — egyebek mellett — például kenőcsök, gélek és tapaszok formájában lehetnek.

A kompozíció előnyösen egységdózisformában, például tablettá, kapszula vagy ampulla formájában van.

Az (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható származékának a fentiekben említett rendellenessé-

gek vagy betegségek kezelése során alkalmazott dózist szokásosan módon befolyásolja a kezelendő konkrét rendellenesség vagy betegség, az alany testtömege és számos más hasonló tényező. Általános szabály szerint azonban az alkalmas dózisok 0,05-1000 mg, még alkalmasabban 0,05-500 mg hatóanyagot tartalmaznak. Az egységdózisokat naponta egynél többször, például naponta kétszer vagy háromszor is beadhatjuk, oly módon, hogy a teljes napi dózis körülbelül 0,01-100 mg/kg legyen; az ilyen típusú terápia heteken vagy hónapokon keresztül folytatható. A fentiekben meghatározott gyógyászatilag elfogadható származékok esetében a hatóanyag mennyiségét az (I) általános képletű alapvegyületre vonatkoztatva adjuk meg.

Az (I) általános képletű vegyületeknek a fentiekben említett dózistartományban történő alkalmazásakor toxikológiai hatások nem jelentkeznek, illetve nem várhatók.

A humán orexin-A aminosav-szekvenciája a következő:

pyroGlu	Pro	Leu	Pro	Asp	Cys	Cys	Arg	Gln	Lys	Thr	Cys	Ser	Cys	Arg	Leu
1		5					10					15			
Tyr	Glu	Leu	Leu	His	Gly	Ala	Gly	Asn	His	Ala	Ala	Gly	Ile	Leu	Thr
		20					25					30			
Leu-NH₂															

Az orexin-A felhasználható az olyan vegyületek szkrínelési eljárásaiban, amelyek gátolják a ligandnak az orexin-1 receptor aktiválását.

Az ilyen szkrínelési eljárások általában magukban foglalják olyan megfelelő sejtek biztosítását, amelyek a felületükön expresszálják az orexin-1 receptort. Az ilyen sejtek — egyebek mellett — például emlős, élesztő, *Drosophila* vagy *Escherichia*

coli eredetű sejtek lehetnek. Konkrétabban a receptor expresszá-
lásához egy, az orexin-1 receptort kódoló polinukleotidot
használunk a sejtek transzfektálására. Ezt követően az
expresszált receptort érintkezésbe hozzuk egy tesztvegyülettel
és egy orexin-1 receptor liganddal, majd megfigyeljük egy
funkcionális válaszreakció gátlását. Az egyik ilyen szkrínelé-
si eljárás során az orexin-1 receptor expresszá-
lásához transz-
fektált melanofórokat alkalmaznak (lásd a WO 92/01810. számon
közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentést).

Egy másik szkrínelési eljárásban a receptor átmeneti
expresszá-
lásához az orexin-1 receptort kódoló RNS-t *Xenopus*
oocytákba vezetik be. A receptor oocytákat ezt követően egy
receptor liganddal és egy tesztvegyülettel érintkeztetik, majd
az olyan vegyületek esetében, amelyekről feltételezhető, hogy
gátolják a receptornak a ligand általi aktivációját, mérik egy
megfelelő szignál gátlását.

Egy további eljárásban olyan vegyületeket szkrínelnek,
amelyek gátolják a receptor aktivációját, és az eljárás során
azt a gátlást határozzák meg, amely egy jelzett orexin-1 re-
ceptor ligandnak a felületükön a receptort tartalmazó sejtek-
hez történő kötődésére irányul. Ennek az eljárásnak a során az
orexin-1 receptort kódoló DNS-sel egy eukaryota sejtet úgy
transzfektálnak, amelynek eredményeként a sejt a felületén
expresszá-
lja a receptort, majd a sejtet vagy a sejtnek egy
sejtmembrán-preparátumát egy orexin-1 receptor ligand jelzett
formájának a jelenlétében érintkeztetik egy vegyülettel. A
ligand radioaktív jelzést tartalmazhat. A receptorokhoz kötött

jelzett ligand mennyiségét például a radioaktivitás mérésével határozzuk meg.

Egy további szkrínelési eljárásban FLIPR berendezést alkalmaznak olyan tesztvegyületek nagyteljesítményű (nagy számban történő) szkrínelésére, amelyek egy orexin-1 receptor ligandnak és az orexin-1 receptornak a kölcsönhatását befolyásoló intracelluláris kalciumionok vagy más ionok mobilizációját gátolják.

Az alábbi példák a farmakológiailag aktív találmány szerinti vegyületek előállítását mutatják be. Az 1-83. intermedier példák a találmány szerinti vegyületek köztitermékeinek az előállítását ismertetik.

Amennyiben másképpen nem jelezzük, a példákban szereplő ^1H -NMR spektrumokat 250 MHz térerőnél és CDCl_3 oldószerben vettük fel.

A leírásban a következő rövidítéseket alkalmazzuk:

PyBop: [(1-benzotriazolil-oxi)-tripirrolidino-foszfónium]-(hexafluoro-foszfát)
THF: tetrahidrofurán
EDC.HCl: 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid
HATU: [O-(7-aza-1-benzotriazolil)-1,1,3,3-tetrametil-urónium]-hexafluoro-foszfát
TFA: trifluor-ecetsav
DMF: *N,N*-dimetil-formamid
DME: 1,2-dimetoxi-etán

1. intermedier

(R/S)-1-(terc-Butoxi-karbonil)-2-(N-metil-N-metoxi-karbamoil)- -piperidin

2,64 g (11,5 mmol) (R/S)-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-piperidinkarbonsav és 10 ml metilén-diklorid keverékéhez egymás után hozzáadtunk 1,34 g (13,7 mmol) N,O-dimetil-hidroxilamint, 6 ml (43,0 mmol) trietil-amint és 6,60 g (12,7 mmol) [(1-benzotriazolil-oxi)-tripirrolidino-foszfónium]-(hexafluorofoszfát)-ot (PyBop). Az így nyert reakciókeveréket 6 órán keresztül környezeti hőmérsékleten kevertettük, ezt követően meghígítottuk 170 ml metilén-dikloriddal, majd 22 ml 1 M sósavoldatra öntöttük. A szerves fázist elkülönítettük, háromszor 25 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 25 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd vákuumban bepároltuk. A maradékként kapott színtelen olajt szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 20:80 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeveréket alkalmaztunk. Színtelen olaj formájában és 2,43 g mennyiségben (77 %-os ki-termeléssel) izoláltuk a címvegyületet.

Tömegspektrum (API⁺): mért = 273 (MH⁺); C₁₃H₂₄N₂O₄ összegképletre számított = 272.

2. intermedier

(R/S)-2-[(2-Benzofuranil)-karbonil]-1-(terc-butoxi-karbonil)- -piperidin

0,37 ml (3,36 mmol) benzofurán 40 ml tetrahydrofuránnal készített és -35 °C-ra hűtött oldatához 3 perc alatt hozzáad-

tunk 3,34 ml (3,34 mmol) 1 M tetrahydrofurános *n*-butil-lítium-oldatot. Az így nyert keveréket 10 percen keresztül -35 °C-on kevertettük, majd egy perc alatt hozzáadtuk 1,0 g (3,68 mmol) (*R/S*)-1-(*terc*-butoxi-karbonil)-2-(*N*-metil-*N*-metoxi-karbamoil)-piperidin 5 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát. A reakciókeveréket 15 percen keresztül -35 °C-on kevertettük, ezt követően 20 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldatra öntöttük, majd a vizes keveréket háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, 15 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, majd vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 10:90 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Sárga, szilárd anyag formájában és 0,32 g mennyiségben (26 %-os kitermeléssel) izoláltuk a címvegyületet.

Tömegspektrum (API^+): mért = 330 (MH^+); $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ összegképletre számított = 329.

3. intermediér

(*R/S*)-2-[(2-Benzofuranil)-metil]-piperidin

0,30 g (0,91 mmol) (*R/S*)-2-[(2-benzofuranil)-karbonil]-1-(*terc*-butoxi-karbonil)-piperidin 20 g dietilénglikollal készített oldatához hozzáadtunk 0,16 ml (2,79 mmol) hidrazin-hidrátot. A keveréket 30 percen keresztül 170 °C-on melegítettük, ezt követően szobahőmérsékletre hűtöttük, majd hozzáadtunk 0,44 g (7,86 mmol) kálium-hidroxidot. A reakciókeveréket 18 órán át 200 °C-on melegítettük, ezt követően 100 ml

vízre öntöttük, majd a vizes keveréket háromszor 20 ml dietil-éterrel extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban betöményítettük. Aranysárga olaj formájában és 10 mg mennyiségben (36 %-os kitermeléssel) a címvegyületet nyertük.

Tömegspektrum (API^+): mért = 216 (MH^+); $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$ összegképletre számított = 215.

4. intermedier

terc-Butil-(R/S)-2-{[(2-hidroxi-fenil)-karbamoil]-metil}-1- -piperidinkarboxilát

0,97 g terc-butil-2-(karboxi-metil)-1-piperidinkarboxilát [Peschke, Bernd; Ankersen, Michael; Hansen, Birgit Sehested; Hansen, Thomas Kruse; Johansen, Nils Langeland; Lau, Jesper; Madsen, Kjeld; Petersen, Hans; Thogersen, Henning; Watson, Brett, EUR. J. MED. CHEM., 34 (5), 363-380 (1999)] és 8,0 ml *N,N*-dimetil-formamid keverékéhez egymás után hozzáadtunk 0,76 g 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot, 0,43 g 2-amino-fenolt és 0,05 g 1-hidroxi-benzotriazolt. A reakciókeveréket 2 órán keresztül kevertettük, ezt követően meghígítottuk etil-acetáttal, majd vízzel mostuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk az oldószert. Gumi formájában 1,29 g címvegyületet nyertünk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 335 (MH^+); $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ összegképletre számított = 334.

5. intermediär

terc-Butil-(R/S)-2-[(2-benzoxazolil)-metil]-1- -piperidinkarboxilát

1,25 g terc-butyl-(R/S)-2-[[(2-hidroxi-fenil)-karbamoil]-metil]-1-piperidinkarboxilát, 0,07 g p-toluolszulfonsav és 0,023 g 4-(dimetil-amino)-piridin keverékéhez hozzáadtunk 30 ml 1,3-diklór-benzolt. A reakciókeveréket 48 órán keresztül forraltuk, ezt követően metilén-dikloriddal meghígítottuk, majd vízzel mostuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen oszlopkromatografáltuk, amelynek során eluensként metilén-diklorid $\rightarrow$ 1:99 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószergradienst alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,50 g címvegyületet izoláltunk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 317 (MH^+); $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ összegképletre számított = 316.

6. intermediär

(R/S)-2-[(2-Piridil)-metil]-benzoxazol

0,50 g terc-butyl-(R/S)-2-[(2-benzoxazolil)-metil]-1-piperidinkarboxilát és 8 ml metilén-diklorid keverékét jégfürdőben hűtöttük, majd hozzáadtunk 2 ml trifluor-ecetsavat. A reakciókeveréket jégfürdőben hűtve 4 órán keresztül kevertettük, ezt követően 20 ml telített, vizes kálium-karbonát-oldatra öntöttük, majd a vizes keveréket metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát

felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk az oldószert. Maradékként 0,10 g címvegyületet nyertünk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 217 (MH^+); $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ összegképletre számított = 216.

7. intermediér

terc-Butil-(R/S)-2-[1-(5-fluor-2-benzofuranil)-metanoil]-1-piperidinkarboxilát

A címvegyületet a 2. intermediér szerinti eljárással, 1,36 g (10 mmol) 5-fluor-benzofuránból (WO 99/51575. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés) állítottuk elő. Halványsárga, szilárd anyag formájában és 2,18 g mennyiségben (84 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

^1H -NMR δ (ppm): 1,20-1,60 (11H, m), 1,60-1,85 (2H, m), 1,90 (1H, széles m), 2,15-2,30 (1H, széles m), 3,20-3,40 (1H, széles m), 3,85-4,05 (1H, széles m), 5,20-5,70 (1H, széles m), 7,10-7,25 (1H, m), 7,25-7,4 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,45-7,75 (2H, m).

8. intermediér

(R/S)-2-[(5-Fluor-2-benzofuranil)-metil]-piperidin

A címvegyületet a 3. intermediér szerinti eljárással, 1,21 g (3,49 mmol) terc-butil-(R/S)-2-[1-(5-fluor-2-benzofuranil)-metanoil]-1-piperidinkarboxilátból (7. intermediér) állítottuk elő. Halványsárga, gumi formájában és 0,72 g mennyiségben (89 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

Tömegspektrum (API^+): mért = 234 (MH^+); $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FNO}$ összeg-

képletre számított = 233.

9. intermedier

(R/S)-1-(1-Benzofuranil)-1-(2-piperidil)-metanon

0,86 g (2,61 mmol) (R/S)-2-[(2-benzofuranil)-karbonil]-1-(terc-butoxi-karbonil)-piperidin (2. intermedier) 5 ml tri-fluor-ecetsav és 20 ml metilén-diklorid elegyével készített oldatát 30 percen keresztül 35 °C-on melegítettük, majd a reakciókeveréket vákuumban betöményítettük. A maradékot megosztottuk 30 ml metilén-diklorid és 30 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldat között, majd a vizes fázist 30 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban betöményítettük. Halványsárga gumi formájában és 0,59 g mennyiségben (99 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Tömegspektrum (API^+): mért = 230 (MH^+); $C_{14}H_{15}NO_2$ összegképletre számított = 229.

10. intermedier

terc-Butil-(R/S)-2-[(1-furo[2,3-b]piridin-2-il)-metanoil]-1-piperidinkarboxilát

0,57 g (4,79 mmol) furo[2,3-b]piridint [H. Sliwa, BULL. SOC. CHIM. FRANCE, 646 (1970)] argonatmoszféra alatt feloldottunk 20 ml vízmentes tetrahidrofuránban, az oldatot -75 °C-ra hűtöttük, majd keverés közben 10 perc alatt cseppenként hozzáadtunk 2,3 ml (5,75 mmol) 2,5 M hexános n-butil-lítium-oldatot. Az így nyert keveréket 5 percen át -70 °C-on kevertettük, majd

2 perc alatt hozzáadtuk 1,41 g (5,19 mmol) (*R/S*)-1-(*terc*-butoxi-karbonil)-2-(*N*-metil-*N*-metoxi-karbamoil)-piperidin (1. intermedier) 20 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát. Az így nyert oldatot 15 percen keresztül -70°C -on kevertettük, ezt követően a reakciókeveréket 100 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldatra öntöttük, majd a vizes keveréket kétszer 50 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként metilén-diklorid $\rightarrow$ 1:99 térfogatarányú etil-acetát/metilén-diklorid oldószergradienst alkalmaztunk. Színtelen, szilárd anyag formájában és 0,51 g mennyiségben (32 %-os kitermeléssel) a címvegyületet izoláltuk.

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1,25-1,55 (11H, m), 1,60-1,80 (2H, m), 1,85-2,05 (1H, széles m), 2,15-2,40 (1H, széles m), 3,15-3,40 (1H, széles m), 3,80-4,15 (1H, széles m), 5,35-5,65 (1H, széles m), 7,30 (1H, széles m), 7,56 (1H, széles s), 8,08 (1H, széles m), 8,53 (1H, széles m).

11. intermedier

(*R/S*)-2-[(2-Piperidil)-metil]-furo[2,3-*b*]piridin

A címvegyületet a 3. intermedier szerinti eljárással, 0,51 g (1,55 mmol) *terc*-butil-(*R/S*)-2-[(1-furo[2,3-*b*]piridin-2-il)-metanoil]-1-piperidinkarboxilátból (10. intermedier) állítottuk elő. Világosbarna gumi formájában és 0,26 g mennyiségben (74 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

Tömegspektrum (API^+): mért = 217 (MH^+); $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ összegképletre számított = 216.

12. intermediér

***terc*-Butil-(*R/S*)-2-[1-(2-kinolil)-metanoil]-1- -piperidinkarboxilát**

1,12 g (5,29 mmol) 2-bróm-kinolint [O. Sugimoto, *TETRAHEDRON LETTERS*, 4, 7477-7478 (1999)] argonatmoszféra alatt feloldottunk 20 ml vízmentes tetrahidrofuránban, az oldatot $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtöttük, majd hozzáadtunk 0,8 g (6 mmol) 30 tömeg%-os ásványolajos kálium-hidrid-diszperziót. Az így nyert szuszpenzióhoz 5 perc alatt cseppenként hozzáadtunk 2,7 ml (6,75 mmol) 2 M hexános *n*-butil-lítium-oldatot. Az így kapott keveréket 10 percen keresztül $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on kevertettük, majd 2 perc alatt hozzáadtuk 1,57 g (5,77 mmol) (*R/S*)-1-(*terc*-butoxi-karbonil)-2-(*N*-metil-*N*-metoxi-karbamoil)-piperidin (1. intermediér) 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát. Ezt követően eltávolítottuk a hűtőfürdőt, a reakciókeveréket $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra melegítettük, majd 10 percen keresztül $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tartottuk, végül pedig 300 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldatra öntöttük. A vizes keveréket kétszer 100 ml etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként pentán $\rightarrow$ 10:90 térfogatarányú etil-acetát/pentán oldószergradienst alkalmaztunk. Halványsárga, szilárd anyag formájában és 1,2 g mennyiségben (66 %-os kitermeléssel) izoláltuk

a címvegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1,2-1,65 (12H, m), 1,65-1,85 (1H, m), 1,90-2,10 (1H, m), 2,20-2,50 (1H, m), 3,30-3,60 (1H, m), 3,85-4,20 (1H, m), 6,20-6,40 (1H, m), 7,50-7,90 (3H, m), 8,07 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,18 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,20-8,35 (1H, m).

13. intermediér

(R/S)-2-[(2-Piperidil)-metil]-kinolin

A címvegyületet a 3. intermediér szerinti eljárással, 1,2 g (3,66 mmol) *terc*-butil-(R/S)-2-[1-(2-kinolil)-metanoil]-1-piperidinkarboxilátból (12. intermediér) állítottuk elő. Halványsárga gumi formájában és 0,053 g mennyiségben (6 %-os ki-termeléssel) nyertük a kívánt terméket.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 227 (MH^+); $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2$ összegképletre számított = 226.

14. intermediér

2-Amino-N,N-dimetil-3-nitro-benzamid

2,18 g (11,98 mmol) 2-amino-3-nitro-benzoesav [Mickelson, J. MED. CHEM., 39 (23), 4662 (1996)], 6,45 ml (12,9 mmol) 2 M tetrahidrofurános dimetil-amin-oldat, 0,1 g (0,74 mmol) 1-hid-roxi-benzotriazol és 100 ml metilén-diklorid keverékéhez keve-rés közben hozzáadtunk 2,47 g (12,88 mmol) 1-[3-(dimetil-ami-no)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot. A reakciókeveré-ket 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt kö-vetően telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mos-tuk, majd a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett

szárítottuk és vákuumban betöményítettük. Halvány narancssárga gumi formájában és 2,5 g mennyiségben (kvantitatív kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 3,08 (6H, s), 6,70 (1H, m), 6,85 (2H, széles s), 7,33 (1H, dd, $J = 2$ és 8 Hz), 8,2 (1H, dd, $J = 2$ és 8 Hz).

15. intermedier

2-Amino-3-[(dimetil-amino)-metil]-anilin

1,26 g (6,03 mmol) 2-amino-*N,N*-dimetil-3-nitro-benzamidot argonatmoszféra alatt feloldottunk 40 ml vízmentes tetrahidrofuranban, az oldatot jégfürdőben hűtöttük, majd keverés közben 5 perc alatt hozzáadtunk 18,1 ml (18,1 mmol) 1 M tetrahidrofuranos lítium-alumínium-hidrid-oldatot. A reakciókeveréket 30 percen keresztül 0 °C-on, ezt követően további 2 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd jégbe helyeztük és egymás után cseppenként hozzáadtunk 3,2 ml vizet, 3,6 ml 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot, végül pedig ismét 3,2 ml vizet. A keveréket 10 percen keresztül kevertettük, szilárd nátrium-szulfátot adtunk hozzá, majd 10 percen át folytattuk a keverést. A szilárd anyagot kiszűrtük, etil-acetáttal mostuk, majd a szerves oldatokat egyesítettük és vákuumban betöményítettük. Narancssárga, szilárd anyag formájában 0,9 g mennyiségben (91 %-os kitermeléssel) a címvegyületet nyertük.

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 2,19 (6H, s), 3,29 (2H, széles s), 3,42 (2H, s), 4,50 (2H, széles s), 6,50-6,80 (3H, m).

16. intermediér**Metil-(R/S)-2-[1-{1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]}-
-metanoil}-2-piperidil]-acetát**

3,00 g (12,5 mmol) 5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolkarbonsavat argonatmoszféra alatt feloldottunk 50 ml *N,N*-dimetil-formamidban, majd az oldathoz keverés közben hozzáadtunk előbb 6,8 ml *N,N*-diizopropil-etil-amint, majd 4,77 g (12,5 mmol) [O-(7-aza-1-benzotriazolil)-1,1,3,3-tetrametil-urónium]-hexafluoro-foszfátot. Az így nyert keveréket 15 percen keresztül kevertettük, majd hozzáadtunk 1,83 g (12,5 mmol) metil-2-(2-piperidil)-acetátot [Beckett et al., J. MED. CHEM., 563 (1969)]. A reakciókeveréket 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően vízzel meghígítottuk, majd a vizes keveréket dietil-éterrel extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízzel háromszor és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal egyszer mostuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, végül pedig vákuumban eltávolítottuk az oldószert. Sárga gumi formájában és 4,00 g mennyiségben (85 %-os kitermeléssel) a címvegyületet nyertük.

Tömegspektrum (API^+): mért = 377 (MH^+); $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ összegképletre számított = 376.

17. intermediér**(R/S)-2-[1-{1-[5-(4-Fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]}-
-metanoil}-2-piperidil]-ecetsav**

4,00 g (10,6 mmol) metil-(R/S)-2-[1-{1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanoil}-2-piperidil]-acetát (16. inter-

medier) 75 ml metanol és 25 ml víz elegyével készített oldatához keverés közben hozzáadtunk 0,85 g (21,3 mmol) nátrium-hidroxidot. A reakciókeveréket 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd vákuumban eltávolítottuk a metanolt. A maradékot meghígítottuk vízzel, majd a vizes keveréket dietil-éterrel kétszer extraháltuk. A vizes fázist 5 M sósavoldattal megsavanyítottuk, majd a keveréket etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot pentánnal eldörzsölve fehér, szilárd anyag formájában és 3,10 g mennyiségben (82 %-os kitermeléssel) a címvegyületet nyertük.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 0,98 (0,6H, m), 1,15-1,70 (5,4H, széles m), 2,18 (0,4H, dd), 2,38 (0,6H, dd, $J = 6$ és 15 Hz), 2,70 (4,4H, m), 2,93 (0,6H, m), 3,17 (0,6H, d, $J = 12$ Hz), 3,94 (0,4H, m), 4,40 (0,4H, d, $J = 12$ Hz), 5,05 (0,6H, m), 7,27 (2H, m), 7,47 (2H, m), 12,20 (1H, széles s).

18. intermedier

(R/S)-5,6-Difluor-2-[(2-piperidil)-metil]-1H-benzimidazol

10,0 g (41 mmol) *terc*-butil-2-(karboxi-metil)-1-piperidin-karboxilát [Beckett et al., J. MED. CHEM., 563 (1969)], 5,95 g (41 mmol) 2-amino-4,5-difluor-anilin és 140 g polifoszforsav keverékét 7 órán keresztül 140 °C-on melegítettük. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, majd feleslegben vett szilárd kálium-karbonát és tört jég keverékére öntöttük. Az így nyert lúgos, vizes oldatot etil-acetáttal kétszer extraháltuk,

a szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot dietil-éterrel, etil-acetáttal és pentánnal eldörzsölve világosbarna, szilárd anyag formájában 7,14 g mennyiségben (69 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,08 (1H, m), 1,27 (2H, m), 1,50 (2H, m), 1,70 (1H, m), 2,48 (1H, m, DMSO-val fedett), 2,78 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2,88 (2H, m), 7,51 (2H, látszólagos t, $J = 6$ Hz).

19. intermediér

terc-Butil-(R/S)-2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]- -1-piperidinkarboxilát

1,00 g (6,9 mmol) 2-amino-4,5-difluor-anilin és 1,69 g (6,9 mmol) terc-butyl-2-(karboxi-metil)-1-piperidinkarboxilát [Beckett et al., J. MED. CHEM., 563 (1969)] keverékét argonatmoszféra alatt keverés közben 4 órán keresztül 120 °C-on melegítettük. Ezt követően a reakciókeverékhez hozzáadtunk további 0,85 g terc-butyl-2-(karboxi-metil)-1-piperidinkarboxilátot, majd újabb 2 órán át folytattuk a melegítést. A lehűtött reakciókeveréket meghígítottuk etil-acetáttal, ezt követően telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal egyszer mostuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, végül pedig vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként pentán $\rightarrow$ 30:70

térfogatarányú etil-acetát/pentán oldószerkeletet alkalmaztunk. Az ennek eredményeként izolált sárga, szilárd anyagot dietil-éterrel eldörzsölve világosbarna, szilárd anyag formájában 0,38 g mennyiségben (15 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Tömegspektrum (API^+): mért = 352 (MH^+); $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ összegképletre számított = 351.

20. intermediér

(R/S)-5,6-Difluor-2-[(2-piperidil)-metil]-1H-benzimidazol-dihidroklorid

375 mg (1,1 mmol) *terc*-butil-(R/S)-2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidinkarboxilát (19. intermediér) 20 ml metanollal készített oldatához keverés közben hozzáadtunk 5 ml 1 M 1,4-dioxános hidrogén-klorid-oldatot. A reakciókeveréket argonatmoszféra alatt 5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd vákuumban eltávolítottuk az illékony komponenseket. Maradékként gumi formájában kvantitatív kitermeléssel a címvegyületet nyertük.

Tömegspektrum (API^+): mért = 252 (MH^+); $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3$ összegképletre számított = 251.

21. intermediér

(R/S)-5,6-Difluor-2-[(2-piperidil)-metil]-1H-benzimidazol

6,72 g (28 mmol) *terc*-butil-2-(karboxi-metil)-1-piperidinkarboxilát [Beckett et al., J. MED. CHEM., 563 (1969)], 4,00 g (28 mmol) 2-amino-3,4-difluor-anilin és 130 g polifoszforsav

keverékét 7,5 órán keresztül 140 °C-on melegítettük. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, majd feleslegben vett szilárd kálium-karbonát és tört jég keverékére öntöttük. Az így nyert lúgos, vizes oldatot etil-acetáttal kétszer extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot dietil-éterrel, etil-acetáttal és pentánnal eldörzsölve fehér, szilárd anyag formájában 4,29 g mennyiségben (62 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,08 (1H, m), 1,28 (2H, m), 1,50 (2H, m), 1,72 (1H, m), 2,46 (1H, m, DMSO-val fedett), 2,81 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2,90 (2H, m), 7,14 (1H, m), 7,24 (1H, m).

22. intermedier

Etil-1-[2-(dimetil-amino)-etil]-4-(4-fluor-fenil)-1H-3-pirazolkarboxilát

Argonatmoszféra alatt 0,82 g (20 mmol) 60 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperziót 20 ml *N,N*-dimetil-formamidban szuszpendáltunk, majd a szuszpenzióhoz hozzáadtunk 2,4 g (10 mmol) etil-4-(4-fluor-fenil)-1H-3-pirazolkarboxilátot. Az így nyert keverékhez hozzáadtunk előbb 1,8 ml (10 mmol) *N,N*-diizopropil-etil-amint, majd 1,48 g (10 mmol) *N*-(2-klór-etil)-*N,N*-dimetil-amin-hidrokloridot és 5 ml kálium-jodidot. A reakciókeveréket 16 órán keresztül szobahőmérsékleten, majd 48 órán át 80 °C-on kevertettük. Ezt követően 2 M sósavoldatot és vizet adtunk a reakciókeverékhez, majd a vizes keveréket

etil-acetáttal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 3:97 → 10:90 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószergradienst alkalmaztunk. Ennek eredményeként 900 mg etil-2-[2-(dimetil-amino)-etil]-4-(4-fluor-fenil)-1H-3-pirazolkarboxilátot és 630 mg címvegyületet izoláltunk.

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1,31 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,29 (6H, s), 2,80 (2H, t, $J = 6$ Hz), 4,30 (4H, m), 7,05 (2H, m), 7,44 (2H, m), 7,56 (1H, s).

23. intermedier

1-[2-(Dimetil-amino)-etil]-4-(4-fluor-fenil)-1H-3-pirazolkarbonsav

610 mg (2 mmol) etil-1-[2-(dimetil-amino)-etil]-4-(4-fluor-fenil)-1H-3-pirazolkarboxilát (22. intermedier) 15 ml metanol és 10 ml víz elegyével készített oldatához hozzáadtunk 4 ml 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot. A reakciókeveréket 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd vákuumban eltávolítottuk a metanolt. A maradékhoz hozzáadtunk 4 ml 2 M sósavoldatot, majd vákuumban eltávolítottuk a vizet. A maradékhoz metilén-dikloridot adtunk, majd a szervetlen szilárd anyagot kiszűrtük. A szűrletből vákuumban eltávolítottuk az oldószert, amelynek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 350 mg mennyiségben (63 %-os kitermeléssel) a címve-

gyületet nyertük.

Tömegspektrum (API^+): mért = 278 (MH^+); $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2$ összegképletre számított = 277.

24. intermediér

Metil-5-(4-fluor-fenil)-2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-karboxilát

Argonatmoszféra alatt 0,42 g (10 mmol) 60 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperziót 20 ml *N,N*-dimetil-formamidban szuszpendáltunk, a szuszpenziót jégfürdőben hűtöttük, majd cseppenként hozzáadtuk 2,21 g (10 mmol) metil-5-(4-fluor-fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-karboxilát 45 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakciókeveréket egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően 16 órán át 80 °C-on melegítettük, majd a lehűtött reakciókeverékhez vizet adtunk. A vizes keveréket dietil-éterrel kétszer extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, végül pedig vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 10:90 → 50:50 térfogatarányú etil-acetát/pentán oldószergradienst alkalmaztunk. Ennek eredményeként 33 %-os kitermeléssel 763 mg metil-5-(4-fluor-fenil)-1-metil-2H-1,2,3-triazol-4-karboxilátot és 40 %-os kitermeléssel 943 mg címvegyületet izoláltunk.

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 3,94 (3H, s), 4,29 (3H, s), 7,13 (2H, m), 7,87 (2H, m).

25. intermediér

5-(4-Fluor-fenil)-2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-karbonsav

940 mg (4 mmol) metil-5-(4-fluor-fenil)-2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-karboxilát (24. intermediér) és 65 ml víz keverékéhez hozzáadtunk 4 ml 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot, majd a reakciókeveréket 2 órán keresztül 120 °C-on melegítettük. Ezt követően a víz mennyiségét vákuumban 20 ml-re csökkentettük, a maradékot jégfürdőben hűtöttük, majd hozzáadtunk 4 ml 2 M sósavoldatot. A szilárd anyagot kiszűrtük, vízzel mostuk, majd vákuumban szárítottuk, amelynek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 810 mg mennyiségben (91 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Tömegspektrum (API^+): mért = 222 (MH^+); $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}_2$ összegképletre számított = 221.

26. intermediér

(S)-[(2-Pirrolidinil)-metil]-1H-benzimidazol

0,235 g (2,2 mmol) 2-amino-anilin, 0,500 g (2,2 mmol) terc-butyl-(S)-2-(karboxi-metil)-1-pirrolidinkarboxilát és 10 g polifoszforsav keverékét argonatmoszféra alatt 4 órán át 140 °C-on, majd 20 órán keresztül 160 °C-on melegítettük. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, majd megosztottuk telített, vizes kálium-karbonát-oldat és metilén-diklorid között. A vizes fázist 9:1 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkeverékkel négyszer extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. Halványbarna hab formá-

jában 0,328 g címvegyületet nyertünk, amit körülbelül 9 % kiindulási diamin szennyezett.

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1,30-2,10 (4H, széles m), 2,80-3,60 (6H, széles m, benne NH), 7,20 (1H, m), 7,55 (1H, m).

27. intermediér

(S)-5,6-Difluor-[(2-pirrolidinil)-metil]-1H-benzimidazol

0,360 g (2,5 mmol) 2-amino-4,5-difluor-anilin, 0,570 g (2,5 mmol) *terc*-butil-(S)-2-(karboxi-metil)-1-pirrolidinkarboxilát és 9,5 g polifoszforsav keverékét argonatmoszféra alatt 20 órán keresztül 160 °C-on melegítettük. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, majd megosztottuk telített, vizes kálium-karbonát-oldat és metilén-diklorid között. A vizes fázist 9:1 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkeverékkel négyszer extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. Halványbarna hab formájában 0,394 g címvegyületet nyertünk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 236 (M-H); $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3$ összegképletre számított = 237.

28. intermediér

Etil-(R/S)-2-[1-(2,2,2-trifluor-etanoil)-2-piperidil]-acetát

6,0 g etil-(R/S)-1-(-2-piperidil)-acetátot [Rhodes et al., J. Am. Pharm. Assoc., 45, 746 (1956)] argonatmoszféra alatt feloldottunk 60 ml vízmentes metilén-dikloridban, ezt követően az oldatot -10 °C-ra hűtöttük, majd keverés közben hozzáadtunk

előbb 5,0 ml trietil-amint, ezt követően pedig 5,1 ml trifluor-ecetsavanhidridet. A reakciókeveréket 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd megosztottuk metilén-diklorid és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. Maradékként olaj formájában 4,2 g címvegyületet nyertünk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 268 (MH^+); $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$ összegképletre számított = 267.

29. intermediér

(R/S)-1-{2-[(2-Benzotiazolil) -metil]-1-piperidil}-2,2,2-trifluor-etanon

1,34 g etil-(R/S)-2-[1-(2,2,2-trifluor-etanoil)-2-piperidil]-acetátot (28. intermediér) és 1,50 g 2-amino-tiofenolt 30 ml polifoszforsavban szuszpendáltunk, majd a szuszpenziót erőteljes keverés közben 2 órán keresztül 90 °C-on melegítettük. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, majd vízre öntöttük. A vizes keveréket egy órán keresztül erőteljesen kevertettük, majd etil-acetáttal többször extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek eredményeként olaj formájában 1,2 g címvegyületet izoláltunk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 329 (MH^+); $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$ összegképletre számított = 328.

30. intermedier**(R/S)-2-[(2-Piridil)-metil]-benzotiazol**

1,2 g (R/S)-1-{2-[(2-benzotiazolil)-metil]-1-piperidil}-2,2,2-trifluor-etanon (29. intermedier) 40 ml metanollal készített oldatához hozzáadtunk 20 ml 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot. A reakciókeveréket 45 percen keresztül 50 °C-on melegítettük, ezt követően lehűtöttük, majd az oldatot megosztottuk metilén-diklorid és víz között. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként metilén-diklorid → 10:90 térfogatarányú (10 térfogat% tömény ammóniaoldatot tartalmazó metanol)/metilén-diklorid oldószergradienst alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,68 g címvegyületet izoláltunk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 233 (MH^+); $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$ összegképletre számított = 232.

31. intermedier**(R/S)-1-Benzil-2-(bróm-metil)-piperidin**

A címvegyületet ismert eljárással [TETRAHEDRON LETTERS, 40, 7477-7478 (1999)] állítottuk elő, amelynek során 10,0 g (R/S)-1-benzil-2-(hidroxi-metil)-piperidint [R. Sreekumar et al., TETRAHEDRON LETTERS, 39, 5151 (1998)] metilén-dikloridban 13,0 g trifenil-foszfinnal és 9,4 g N-bróm-szukcinimiddel reagáltattunk. Ennek eredményeként 5,2 g kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 270 (MH^+); $\text{C}_{13}\text{H}_{18}^{81}\text{BrN}$ összegképletre számított = 269.

32. intermediér**(R/S)-1-Benzil-2-(ciano-metil)-piperidin**

4,2 g (R/S)-1-benzil-2-(bróm-metil)-piperidin (31. intermediér) 15 ml dimetil-szulfoxiddal készített oldatához hozzáadtunk 5,0 g nátrium-cianidot. Az oldatot argonatmoszféra alatt 18 órán keresztül 85 °C-on kevertettük, majd 300 ml vízre öntöttük. A vizes keveréket kétszer 200 ml metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként dietil-éter/petroléter oldószerelegyeket alkalmaztunk. Ennek eredményeként 3,3 g címvegyületet izoláltunk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 215 (MH^+); $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2$ összegképletre számított = 214.

33. intermediér**(R/S)-1-[(1-Benzil-2-piperidil)-metil]-1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin**

0,28 ml etanolt tartalmazó 10 ml vízmentes tetrahidrofuranban feloldottunk 1,0 g (R/S)-1-benzil-2-(ciano-metil)-piperidint. Az oldatot jégfürdőben hűtöttük, majd egy órán keresztül hidrogén-klorid-gázt buborékolattunk a keverékbe. Ezt követően a reakciókeveréket 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd meghígítottuk 30 ml tetrahidrofuránnal és 30 ml metilén-dikloriddal. Az így nyert keverékhez előbb 1,0 g (1-amino-piridinium)-jodidot, majd feleslegben kálium-karbonát-

tot és 30 ml etanolt adtunk. A reakciókeveréket argonatmoszféra alatt 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően szűrtük, majd a szűrletből vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként előbb 80:20 térfogatarányú dietil-éter/petroléter, majd 9:1 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerelegyet alkalmaztunk. Ennek eredményeként a címvegyületet nyertük.

Tömegspektrum (API^+): mért = 307 (MH^+); $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2$ összegképletre számított = 306.

34. intermedier

(R/S)-2-[(2-Piperidil)-metil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin és

2-[(2-piperidil)-metil]-1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin

0,200 g (R/S)-1-[(1-benzil-2-piperidil)-metil]-1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin (33. intermedier) 25 ml etanollal készített oldatához hozzáadtunk előbb 0,100 g palládium-hidroxidot, majd 0,020 g platina(IV)-szulfidot. Ezt követően a reakciókeveréket 345 kPa (50 psi) nyomás alatt 16 órán keresztül 50 °C-on hidrogéneztek. A szuszpenzió bepárlása után 0,180 g címvegyületet nyertünk.

35. intermedier

terc-Butil-(R/S)-2-[(N-metoxi-N-metil-karbamoil)-metil]-1-piperidinkarboxilát

2,29 g (10 mmol) terc-butyl-2-(karboxi-metil)-1-piperidin-

karboxilát [Beckett *et al.*, J. MED. CHEM., 563 (1969)] 20 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készített oldatához egymás után hozzáadtunk 4,0 ml *N,N*-diizopropil-etil-amint, 3,8 g (10 mmol) [O-(7-aza-1-benzotriazolil)-1,1,3,3-tetrametil-urónium]-hexafluoro-foszfátot (HATU) és 0,98 g (10 mmol) *N,O*-dimetil-hidroxil-amin-hidrokloridot. A reakciókeveréket argonatmoszféra alatt 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd vákuumban eltávolítottuk az illékony komponenseket. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként dietil-étert alkalmaztunk. Fehér, szilárd anyag formájában és 2,60 g mennyiségben (90 %-os kitermeléssel) izoláltuk a címvegyületet.

Tömegspektrum (API^+): mért = 187 ($\text{MH}^+ - \text{}^t\text{BOC}$); $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ összegképletre számított = 286.

36. intermedier

***terc*-Butil-(*R/S*)-2-[2-(2-benzofuranil)-2-oxo-etil]-1-piperidinkarboxilát**

0,95 g (8,0 mmol) benzofuránt argonatmoszféra alatt feloldottunk 40 ml tetrahidrofuránban, az oldatot $-40\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtöttük, majd 5 perc alatt hozzáadtunk 4,00 ml (10,0 mmol) 2,5 M hexános *n*-butil-lítium-oldatot. Az így nyert keveréket 15 percen keresztül $-40\text{ }^\circ\text{C}$ -on kevertettük, majd egy perc alatt hozzáadtuk 2,30 g (8,0 mmol) *terc*-butil-(*R/S*)-2-[(*N*-metoxi-*N*-metil-karbamoil)-metil]-1-piperidinkarboxilát (35. intermedier) 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakciókeveréket 20 percen keresztül $-40\text{ }^\circ\text{C}$ -on kevertettük, ezt követően 20 ml

telített, vizes ammónium-klorid-oldatra öntöttük, majd a vizes keveréket etil-acetáttal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként metilén-dikloridot alkalmaztunk. Ennek eredményeként 84 %-os kitermeléssel 2,2 g címvegyületet izoláltunk.

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1,35 (9H, s), 1,44 (1H, m), 1,65 (5H, m), 2,94 (1H, dt, $J = 3$ és 13 Hz), 3,17 (2H, m), 4,05 (1H, széles d), 4,89 (1H, m), 7,31 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,48 (1H, m), 7,57 (2H, m), 7,72 (1H, d, $J = 8$ Hz).

37. intermedier

(R/S)-1-(2-Benzofuranil)-2-(2-piridil)-etanon

1,68 g (4,9 mmol) *terc*-butil-(R/S)-2-[2-(2-benzofuranil)-2-oxo-etil]-1-piperidinkarboxilát (36. intermedier) 20 ml metilén-dikloriddal készített oldatához keverés közben hozzáadtunk 5 ml trifluor-ecetsavat. A reakciókeveréket egy órán keresztül 50 °C-on kevertettük, ezt követően lehűtöttük, majd vákuumban eltávolítottuk az illékony komponenseket. A maradékot feloldottuk metilén-dikloridban, ezt követően az oldatot telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. Maradékként 99 %-os kitermeléssel 1,20 g címvegyületet nyertünk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 244 (MH^+); $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ összegképletre számított = 243.

38. intermediér

(R/S)-1-(2-Benzofuranil)-2-[1-{1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanoil}-2-piridil]-etanon

A címvegyületet 5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolkarbonsavból és (R/S)-1-(2-benzofuranil)-2-(2-piridil)-etanonból (37. intermediér), a 35. intermediér szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő.

Tömegspektrum (API^+): mért = 463 (MH^+); $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ összegképletre számított = 462.

39. intermediér

(R/S)-4-Bróm-2-[(2-piperidil)-metil]-1H-benzimidazol

A címvegyületet 0,50 g (2,7 mmol) 2-amino-3-bróm-anilinból és 0,65 g (2,7 mmol) terc-butil-2-(karboxi-metil)-1-piperidin-karboxilátból, a 18. intermediér szerinti eljárással állítottuk elő. Halványbarna, amorf szilárd anyag formájában és 0,70 g mennyiségben (88 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 292 (M-H); $\text{C}_{13}\text{H}_{16}^{79}\text{BrN}_3$ összegképletre számított = 293.

40. intermediér

(R/S)-1-{2-[(2-Benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-2,2,2-trifluor-etanon

500 mg (2,3 mmol) (R/S)-2-[(2-benzofuranil)-metil]-piperidin (3. intermediér) metilén-dikloridos oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtunk 0,35 ml (2,5 mmol) trietil-amint, ezt

követően a keveréket 0 °C-ra hűtöttük, majd 5-10 perc alatt hozzáadtuk 0,36 ml (2,5 mmol) trifluor-ecetsavanhidrid 3 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeveréket 64 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően meghígítottuk metilén-dikloriddal, majd egymás után vízzel és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek eredményeként 99 %-os ki-termeléssel 740 mg címvegyületet izoláltunk.

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1,50-1,90 (6H, m), 2,90-3,20 (2H, m), 3,27-3,35 (1H, m), 3,85-3,89 (0,66H, m), 4,514,54 (0,66H, m), 5,09-5-14 (0,66H, m), 6,48 és 6,50 (1H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,39-7,45 (1H, m), 7,45-7,50 (1H, m).

41. intermediér

(R/S)-1-{2-[(3-Bróm-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-2,2,2-trifluor-etanon

700 mg (2,2 mmol) (R/S)-1-{2-[(2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-2,2,2-trifluor-etanont argonatmoszféra alatt fel-oldottunk 10 ml dietil-éterben, az oldatot -12 °C-ra hűtöttük, majd 20 perc alatt cseppenként hozzáadtuk 360 mg (2,2 mmol) bróm 4 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakcióke-veréket hagytuk szobahőmérsékletre melegedni, majd egy óra el-teltével az illékony komponenseket vákuumban eltávolítottuk. A maradékot metilén-dikloriddal háromszor újra bepároltuk, amelynek eredményeként szilárd anyag formájában és 840 mg

mennyiségben (96 %-os kitermeléssel) a címvegyületet nyertük.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 310 (MH^+ - Br);
 $C_{16}H_{15}^{79}BrF_3NO_2$ összegképletre számított = 389.

42. intermediér

(R/S)-2-{[1-(2,2,2-Trifluor-etanoil)-2-piperidil]-metil}-3- -benzofuránkarbonitril

840 mg (2,1 mmol) (R/S)-1-{2-[(3-bróm-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-2,2,2-trifluor-etanon (41. intermediér) 15 ml *N*-metil-pirrolidinonnal készített oldatához hozzáadtunk 387 mg (4,2 mmol) réz(I)-cianidot. A reakciókeveréket 4,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően lehűtöttük, majd meghígítottuk 100 ml vízzel. A keverékhez hozzáadtunk 3 ml tömény (0,880 g/ml) ammónium-hidroxidot, majd etil-acetáttal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékként kapott olajt feloldottuk 75 ml etil-acetátban, az oldatot vízzel négyszer és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal egyszer mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek eredményeként szilárd anyag formájában a címvegyületet izoláltuk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 337 (MH^+);
 $C_{17}H_{15}F_3N_2O_2$ összegképletre számított = 336.

43. intermediér

Etil-(R/S)-2-(3-morfolinil)-acetát

22,1 g (0,37 mmol) kálium-hidroxid 130 ml etanollal készített és 90 °C-ra melegített oldatához erőteljes keverés közben 2,5 óra alatt cseppenként hozzáadtuk 24 g *N*-klór-morfolin 20 ml dietil-éterrel készített oldatát. A reakciókeveréket további 2 órán keresztül 80 °C-on melegítettük, ezt követően 48 órán át szobahőmérsékleten állni hagytuk, majd a szerves anyagokat kiszűrtük. A szűrletből vákuumban eltávolítottuk az oldószert, majd a maradékot megosztottuk dietil-éter és telített, vizes nátrium-klorid-oldat között. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékként kapott barna olajt feloldottuk 100 ml acetonitrilben, majd az oldathoz hozzáadtunk 25 ml trietil-amint és 25 g monoetil-malonátot. A reakciókeveréket 16 órán keresztül 16 °C-on melegítettük, majd vákuumban eltávolítottuk az illékony komponenseket. A maradékot megosztottuk telített, vizes kálium-karbonát-oldat és dietil-éter között. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. Maradékként barna olaj formájában 3,5 címvegyületet nyertünk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 174 (MH^+); $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$ összegképletre számított = 173.

44. intermediér

Etil-(R/S)-2-[4-{1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanoil}-3-morfolinil]-acetát

A címvegyületet 1,37 g (5,8 mmol) etil-(R/S)-2-(3-morfoli-

nil)-acetátból (43. intermediér) és 1,00 g (5,8 mmol) 5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolkarbonsavból, a 16. intermediér szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 66 %-os kitermeléssel 1,48 kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 393 (MH^+); $C_{19}H_{21}FN_2O_4S$ összegképletre számított = 392.

45. intermediér

(R/S)-2-[4-{1-[5-(4-Fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanoil}-3-morfolinil]-ecetsav

A címvegyületet 1,46 g (3,7 mmol) etil-(R/S)-2-[4-{1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanoil}-3-morfolinil]-acetátból (44. intermediér), a 17. intermediér szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 99 %-os kitermeléssel 1,33 g kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 363 ($M-H$); $C_{17}H_{17}FN_2O_4S$ összegképletre számított = 364.

46. intermediér

terc-Butil-(R/S)-2-[(1-furo[3,2-b]piridin-2-il)-metanoil]-1-piperidinkarboxilát

A címvegyületet 1,14 g (9,6 mmol) furo[3,2-b]piridinből [Shiotani and Morita, J. HET. CHEM., 23, 665 (1986)], a 10. intermediér szerinti eljárással állítottuk elő. Halványsárga, szilárd anyag formájában és 1,97 g mennyiségben (62 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

Tömegspektrum (API^+): mért = 331 (MH^+); $C_{18}H_{22}N_2O_4$ összeg-

képletre számított = 330.

47. intermediér

(R/S)-2-[(2-Piperidil)-metil]-furo[3,2-b]piridin

A címvegyületet 1,95 g (5,9 mmol) *terc*-butil-(R/S)-2-[(1-furo[3,2-b]piridin-2-il)-metanoil]-1-piperidinkarboxilátból, a 3. intermediér szerinti eljárással állítottuk elő. Halványzöld gumi formájában és 0,75 g mennyiségben (59 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

Tömegspektrum (API^+): mért = 217 (MH^+); $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ összegképletre számított = 216.

48. intermediér

(R/S)-1-[(Benzil-oxi)-karbonil]-4-(*terc*-butoxi-karbonil)-2-[1-(5-fluor-2-benzofuranil)-metanoil]-piperazin

A címvegyületet 1,25 g (3,07 mmol) (R/S)-1-[(benzil-oxi)-karbonil]-4-(*terc*-butoxi-karbonil)-2-(*N*-metoxi-*N*-metil-karbamoil)-piperazinból (WO 01/00214. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés), a 2. intermediér szerinti eljárással állítottuk elő. Halványzöld gumi formájában és 0,81 g mennyiségben (55 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

Tömegspektrum (API^+): mért = 505 (MNa^+); $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_6$ összegképletre számított = 482.

49. intermediér

Benzil-(R/S)-2-[1-(5-fluor-2-benzofuranil)-metanoil]-1-piperazinkarboxilát

A címvegyületet 0,81 g (1,68 mmol) (R/S)-1-[(benzil-oxi)-karbonil]-4-(terc-butoxi-karbonil)-2-[1-(5-fluor-2-benzofuranil)-metanoil]-piperazinból (48. intermediér), az 52. intermediér szerinti eljárással állítottuk elő. Halványsárga, amorf szilárd anyag formájában és 0,57 g mennyiségben (90 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

Tömegspektrum (API^+): mért = 383 (MH^+); $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4$ összegképletre számított = 382.

50. intermediér

Benzil-(R/S)-2-[1-(5-fluor-2-benzofuranil)-metanoil]-4-metil-1-piperazinkarboxilát

0,57 g (1,5 mmol) benzil-(R/S)-2-[1-(5-fluor-2-benzofuranil)-metanoil]-1-piperazinkarboxilát (49. intermediér) és 5 ml víz keverékéhez keverés közben hozzáadtunk 0,19 g (4 mmol) 97 %-os hangyasavat. A keveréket tovább kevertettük, miközben hozzáadtunk 0,155 g 37 %-os vizes formaldehidoldatot. A reakciókeveréket 3,5 órán keresztül 100 °C-on melegítettük, ezt követően lehűtöttük, 30 ml vízzel meghígítottuk, majd 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk. A keveréket etil-acetáttal kétszer extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. Maradékként 96 %-os kitermeléssel 0,57 g címvegyületet nyertünk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 397 (MH^+); $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4$ összegképletre számított = 396.

51. intermediér**(R/S)-3-[(5-Fluor-2-benzofuranil)-metil]-1-metil-piperazin**

A címvegyületet benzil-(R/S)-2-[1-(5-fluor-2-benzofuranil)-metanoil]-4-metil-1-piperazinkarboxilátból (50. intermediér), a 3. intermediér szerinti eljárással állítottuk elő. Sárga gumi formájában 0,43 g kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 249 (MH^+); $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}$ összegképletre számított = 248.

52. intermediér**Benzil-(R/S)-2-(N-metoxi-N-metil-karbamoil)-1-
-piperazinkarboxilát**

5 g (0,012 mmol) (R/S)-1-[(benzil-oxi)-karbonil]-4-(terc-butoxi-karbonil)-2-(N-metoxi-N-metil-karbamoil)-piperazin (WO 01/00214. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés) 100 ml metilén-dikloriddal készített oldatához hozzáadtunk 20 ml trifluor-ecetsavat. A reakciókeveréket 30 percen keresztül 40 °C-on melegítettük, ezt követően lehűtöttük, majd bepároltuk. A maradékként kapott olajt feloldottuk 150 ml metilén-dikloridban, majd az oldatot 80 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal mostuk. A vizes fázist metilén-dikloriddal kétszer extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. Olaj formájában és 3,6 g mennyiségben (kvantitatív kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Tömegspektrum (API^+): mért = 308 (MH^+); $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ összegképletre számított = 307.

53. intermediier**Benzil-(R/S)-2-(N-metoxi-N-metil-karbamoil)-4-metil-1-
-piperazinkarboxilát**

3 g (10 mmol) benzil-(R/S)-2-(N-metoxi-N-metil-karbamoil)-1-piperazinkarboxilát (52. intermediier) 50 ml 1,2-diklóretánnal készített oldatához hozzáadtunk 0,85 ml (11 mmol) 37 tömeg%-os vizes formaldehidoldatot. A keveréket környezeti hőmérsékleten 45 percen keresztül kevertettük, majd 15 perc alatt részletekben hozzáadtunk 2,55 g (12 mmol) nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát](1-) reagenst. A reakciókeveréket 18 órán keresztül környezeti hőmérsékleten kevertettük, majd megosztottuk 300 ml metilén-diklorid és 100 ml 1 M nátrium-hidroxid-oldat között. A vizes fázist 250 ml metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként etil-acetát/hexán oldószerkeveréket alkalmaztunk. Gumi formájában és 3 g mennyiségben (96 %-os ki-termeléssel) nyertük a címvegyületet.

Tömegspektrum (API^+): mért = 322 (MH^+); $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ összegképletre számított = 321.

54. intermediier**terc-Butil-(R/S)-2-(N-metoxi-N-metil-karbamoil)-4-metil-1-
-piperazinkarboxilát**

2,9 g (9 mmol) benzil-(R/S)-2-(N-metoxi-N-metil-karbamoil)-4-metil-1-piperazinkarboxilát (53. intermediier), 2,4 g (11

mmol) di(terc-butyl)-dikarbonát és 180 ml etil-acetát keverékét 1,45 g 50 %-os vizes paszta formájában lévő 10 tömeg%-os palládium/szén katalizátor jelenlétében 64 órán keresztül hidrogéneztek. A reakciókeveréket Kieselguhr-on szűrtük, a szűrőréteget etil-acetáttal mostuk, majd a szűrletet bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként etil-acetát/metanol oldószerkeveréket alkalmaztunk. Fehér, szilárd anyag formájában és 2,9 g mennyiségben (92 %-os kitermeléssel) izoláltuk a címvegyületet.

Tömegspektrum (API^+): mért = 288 (MH^+); $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ összegképletre számított = 287.

55. intermediér

terc-Butil-(R/S)-2-[1-(2-benzofuranil)-metanoil]-4-metil-1-piperazinkarboxilát

A címvegyületet 2,9 g (10,1 mmol) terc-butyl-(R/S)-2-(N-metoxi-N-metil-karbamoil)-4-metil-1-piperazinkarboxilátból (54. intermediér) és 0,74 g (10,1 mmol) benzofuránból, a 2. intermediér szerinti eljárással állítottuk elő. Ennek eredményeként 52 %-os kitermeléssel 1,81 g kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 345 (MH^+); $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ összegképletre számított = 344.

56. intermediér

(R/S)-3-[(2-Benzofuranil)-metil]-1-metil-piperazin

A címvegyületet 1,28 g (3,7 mmol) terc-butyl-(R/S)-2-[1-(2-benzofuranil)-metanoil]-4-metil-1-piperazinkarboxilátból,

a 3. intermediér szerinti eljárással állítottuk elő. A terméket további tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakcióban.

Tömegspektrum (API^+): mért = 231 (MH^+); $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ összegképletre számított = 230.

57. intermediér

(R/S)-1-(5-Fluor-2-benzofuranil)-1-[(R/S)-4-metil-2-piperazinil]-metanol

0,65 g (1,6 mmol) benzil-(R/S)-2-[1-(5-fluor-2-benzofuranil)-metanoil]-4-metil-1-piperazinkarboxilát (50. intermediér) 20 ml etil-acetát és 20 ml metanol elegyével készített oldatát 0,47 g 50 %-os vizes paszta formájában lévő 10 tömeg%-os palládium/szén katalizátor jelenlétében 3,5 órán keresztül hidrogéneztek. A reakciókeveréket Kieselguhr-on szűrtük, a szűrőréteget metanollal alaposan mostuk, majd a szűrletet bepároltuk. Ennek eredményeként 90 %-os kitermeléssel 0,41 g címvegyületet nyertünk.

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 2,05 és 2,70 (együtt 2H, m), 2,12 és 2,62 (együtt 2H, m), 2,24 (3H, s), 2,94 és 3,12 (2H, m), 3,28 (1H, m), 4,84 (1H, d, $J = 6$ Hz), 6,69 (1H, s), 6,97 (1H, m), 7,19 (1H, dd, $J = 8$ és 2 Hz), 7,36 (1H, dd, $J = 8$ és 4 Hz).

Tömegspektrum (API^+): mért = 265 (MH^+); $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ összegképletre számított = 264.

58. intermediér

(R/S)-4-Fluor-2-[(2-piridil)-metil]-1H-benzimidazol

1,93 g *terc*-butil-(*R/S*)-2-(karboxi-metil)-1-piperidinkarboxilát és 1,00 g 2-amino-3-fluor-anilin [Kirk, K. L., J. ORG. CHEM., 34, 384 (1969)] keverékét a 18. intermedier szerinti eljárásnak megfelelően melegítettük, amelynek eredményeként 1,14 g címvegyületet nyertünk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 234 (MH^+); $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FN}_3$ összegképletre számított = 333.

59. intermedier

***terc*-Butil-(*R/S*)-2-[(5,6-Difluor-1*H*-2-benzimidazolil)-metil]- -1-piperidinkarboxilát**

1,5 g (*R/S*)-5,6-difluor-2-[(2-piperidil)-metil]-1*H*-benzimidazol (18. intermedier) metilén-dikloridos oldatához hozzáadtunk előbb 0,98 ml trietil-amint, majd 1,3 g di(*terc*-butil)-dikarbonátot. A reakciókeveréket argonatmoszféra alatt 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően meghígítottuk metilén-dikloriddal, majd 2 M sósavoldattal mostuk. A vizes fázist szilárd kálium-karbonáttal meglúgosítottuk, majd metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves fázist telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. Maradékként 2 g címvegyületet nyertünk.

60. intermedier

***terc*-Butil-(*R/S*)-2-[(5,6-difluor-1-metil-1*H*-2-benzimidazolil)- -metil]-1-piperidinkarboxilát**

0,46 g 60 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperzió argonatmoszféra alatt 30 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készített és 0 °C-ra hűtött szuszpenziójához keverés közben hozzáadtunk 2 g *terc*-butil-(*R/S*)-2-[(5,6-Difluor-1*H*-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidinkarboxilátot (59. intermedier). A reakciókeveréket további 30 percen keresztül kevertettük, majd hozzáadtunk 0,78 ml metil-jodidot. A reakciókeveréket 18 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően hozzáadtunk további 0,35 ml metil-jodidot, majd 24 órán keresztül folytattuk a keverést. Ekkor újabb 0,23 g 60 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperziót és 0,35 ml metil-jodidot adtunk a reakciókeverékhez, majd további 24 órán folytattuk a keverést. Végül a reakciókeveréket meghígítottuk vízzel, majd a vizes réteget dietil-éterrel háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. Maradékként 0,5 g címvegyületet nyertünk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 266 ($MH^+ - {}^t\text{BOC}$); $C_{19}H_{25}F_2N_3O_2$ összegképletre számított = 365.

61. intermedier

**(*R/S*)-5,6-Difluor-1-metil-2-[(2-piperidil)-metil]-1*H*-
-benzimidazol**

A 6. intermedier szerinti eljárásban 0,5 g *terc*-butil-(*R/S*)-2-[(5,6-difluor-1-metil-1*H*-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidinkarboxilátot (60. intermedier) 5 ml trifluor-ecetsavval reagáltattunk. Ennek eredményeként 0,363 g címvegyüle-

tet nyertünk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 266 (MH^+);
 $C_{14}H_{17}F_2N_3$ összegképletre számított = 265.

62. intermediér

terc-Butil-(R/S)-2-[1-(5-klór-2-benzofuranil)-metanoil]-4- -metil-1-piperazinkarboxilát

A címvegyületet 1,60 g terc-butil-(R/S)-2-(N-metoxi-N-metil-karbamoil)-4-metil-1-piperazinkarboxilátból (54. intermediér) és 0,86 g 5-klór-benzofuránból (FP1.537.206), a 2. intermediér szerinti eljárással állítottuk elő. Ennek eredményeként 0,98 g kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 279 ($MH^+ - t_{BOC}$); $C_{19}H_{23}^{35}ClN_2O_4$ összegképletre számított = 378.

63. intermediér

3-[(5-Klór-2-benzofuranil)-metil]-1-metil-piperazin

A címvegyületet terc-butil-(R/S)-2-[1-(5-klór-2-benzofuranil)-metanoil]-4-metil-1-piperazinkarboxilátból (62. intermediér), a 3. intermediér szerinti eljárással állítottuk elő. Az így kapott 0,61 g címvegyületet tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakcióban.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 265 (MH^+);
 $C_{14}H_{17}^{35}ClN_2O$ összegképletre számított = 264.

64. intermediér

**terc-Butil-(R/S)-2-[1-(5,7-diklór-2-benzofuranil)-metanoil]-4-
-metil-1-piperazinkarboxilát**

A címvegyületet 1,00 g terc-butil-(R/S)-2-(N-metoxi-N-metil-karbamoil)-4-metil-1-piperazinkarboxilátból (54. intermedier) és 1,00 g 5,7-diklór-benzofuránból (FP1.537.206), a 2. intermedier szerinti eljárással állítottuk elő. Ennek eredményeként 0,94 g kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 413 (MH⁺);
C₁₉H₂₃³⁵Cl₂N₂O₄ összegképletre számított = 412.

65. intermedier

(R/S)-3-[(5,7-Diklór-2-benzofuranil)-metil]-1-metil-piperazin

A címvegyületet 0,94 g terc-butil-(R/S)-2-[1-(5,7-diklór-2-benzofuranil)-metanoil]-4-metil-1-piperazinkarboxilátból, a 3. intermedier szerinti eljárással állítottuk elő. Az így nyert 0,53 g kívánt terméket további tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakcióban.

Tömegspektrum (API⁺ LC/MS): mért = 299 (MH⁺);
C₁₄H₁₆³⁵Cl₂N₂O összegképletre számított = 298.

66. intermedier

1-[[2-(Trimetil-szilil)-etoxi]-metil]-1H-indol

5,86 g (50 mmol) indolt argonatmoszféra alatt feloldottunk 130 ml N,N-dimetil-formamidban, az oldatot jégfürdőben hűtöttük, majd hozzáadtunk 3,3 g (80 mmol) 60 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperziót. A keveréket 45 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően 0 °C-ra hű-

töttük, majd cseppenként hozzáadtunk 12,5 g (75 mmol) {[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-metil}-kloridot. A reakciókeveréket 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd vákuumban eltávolítottuk az *N,N*-dimetil-formamidot. A maradékot vízre öntöttük, majd a vizes keveréket dietil-éterrel extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként petroléter (40-60 °C) → 20:80 térfogatarányú dietil-éter/petroléter (40-60 °C) oldószergradienst alkalmaztunk. Kvantitatív kitermeléssel 12,2 g címvegyületet izoláltunk.

¹H-NMR δ (ppm): 0,00 (9H, s), 0,96 (2H, t, J = 8 Hz), 3,53 (2H, t, J = 8 Hz), 5,55 (2H, s), 6,59 (1H, m), 7,20 (2H, m), 7,30 (1H, m kloroformmal), 7,55 (1H, dd, J = 1 és 8 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 1 és 8 Hz).

67. intermedier

terc-Butil-(R/S)-2-{1-[1-{[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-metil}-1H-2-indolil]-metanoil}-1-piperidinkarboxilát

742 mg (3 mmol) 1-{[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-metil}-1H-indol 5 ml 1,2-dimetoxi-etánnal készített és jégfürdőben hűtött oldatához keverés közben cseppenként hozzáadtunk 2,2 ml (3 mmol) 1,6 M hexános *n*-butil-lítium-oldatot. Az így kapott zöld oldatot 15 percen keresztül 0-5 °C-on kevertettük, majd hozzáadtuk 952 mg (3,5 mmol) (R/S)-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-(*N*-metil-*N*-metoxi-karbamoil)-piperidin (1. intermedier) 2,5

ml 1,2-dimetoxi-etánnal készített oldatát. A reakciókeveréket további 45 percen keresztül 0-5 °C-on kevertettük, ezt követően hozzáadtunk 10 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldatot, majd a vizes keveréket dietil-éterrel extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 10:90 térfogatarányú dietil-éter/pentán oldószerelegyet alkalmaztunk. Színtelen olaj formájában és 510 mg mennyiségben (37 %-os kitermeléssel) izoláltuk a címvegyületet.

Tömegspektrum (API^+): mért = 359 ($\text{MH}^+ - \text{tBOC}$); $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ összegképletre számított = 458.

68. intermedier

(R/S)-2-[(2-Piperidil)-metil]-1-{[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-metil}-1H-indol

A címvegyületet 1,9 g *terc*-butil-(R/S)-2-{1-[1-{[2-(trimetil-szilil)-etoxi]-metil}-1H-2-indolil]-metanoil}-1-piperidinkarboxilátból, a 3. intermedier szerinti eljárással állítottuk elő. Az így nyert 1,1 g kívánt terméket további tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakcióban.

69. intermedier

***terc*-Butil-(R/S)-2-[1-(5-bróm-2-benzofuranil)-metanoil]-1-piperidinkarboxilát**

A címvegyületet 3,6 g 5-bróm-benzofuránból [SYNTH. COMMUN., 257 (1989)] és 4,9 g (R/S)-1-(*terc*-butoxi-karbonil)-2-(*N*-me-

til-*N*-metoxi-karbamoil)-piperidinből (1. intermediér), a 2. intermediér szerinti eljárással állítottuk elő. Ennek eredményeként 0,96 g kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 308 ($\text{MH}^+ - \text{t}^{\text{BOC}}$); $\text{C}_{19}\text{H}_{22}^{79}\text{BrNO}_4$ összegképletre számított = 407.

70. intermediér

(*R/S*)-2-[(5-Bróm-2-benzofuranil)-metil]-piperidin

A címvegyületet 1,00 g *terc*-butil-(*R/S*)-2-[1-(5-bróm-2-benzofuranil)-metanoil]-1-piperidinkarboxilátból (69. intermediér), a 3. intermediér szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. A 0,53 g mennyiségben kapott címvegyületet tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakcióban.

Tömegspektrum (API^+): mért = 294 (MH^+); $\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{79}\text{BrNO}$ összegképletre számított = 293.

71. intermediér

***terc*-Butil-(*R/S*)-2-[1-(4-bróm-2-benzofuranil)-metanoil]-1-piperidinkarboxilát**

A címvegyületet 3,65 g 4-bróm-benzofuránból (WO 01/09111. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés) és 5,17 g (*R/S*)-1-(*terc*-butoxi-karbonil)-2-(*N*-metil-*N*-metoxi-karbamoil)-piperidinből (1. intermediér), a 2. intermediér szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 1,45 g kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 308 ($\text{MH}^+ - \text{t}^{\text{BOC}}$); $\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{79}\text{BrNO}_4$ összegképletre számított = 407.

72. intermediér**(R/S)-2-[4-Bróm-2-benzofuranil)-metil]-piperidin**

A címvegyületet 1,40 g *terc*-butil-(R/S)-[1-(4-bróm-2-benzofuranil)-metanoil]-1-piperidinkarboxilátból (71. intermediér), a 3. intermediér szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Az így nyert 1,40 g kívánt terméket tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakcióban.

73. intermediér***terc*-Butil-(R/S)-2-[1-(3-metil-2-benzofuranil)-metanoil]-1-piperidinkarboxilát**

A címvegyületet 390 mg 3-metil-benzofuránból és 820 mg (R/S)-1-(*terc*-butoxi-karbonil)-2-(*N*-metil-*N*-metoxi-karbamoil)-piperidinből (1. intermediér), a 2. intermediér szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 300 mg kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 244 ($\text{MH}^+ - \text{t}^{\text{BOC}}$); $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ összegképletre számított = 343.

74. intermediér**(R/S)-2-[3-Metil-2-benzofuranil)-metil]-piperidin**

A címvegyületet 300 mg *terc*-butil-(R/S)-2-[1-(3-metil-2-benzofuranil)-metanoil]-1-piperidinkarboxilátból (73. intermediér), a 3. intermediér szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Az így nyert 184 mg kívánt terméket tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakcióban.

75. intermediér***tert*-Butil-2-[1-(4-Fluor-2-benzofuranil)-metanoil]-1-
-piperidinkarboxilát**

A címvegyületet 450 mg 4-fluor-benzofuránból és 900 mg (R/S)-1-(*tert*-butoxi-karbonil)-2-(N-metil-N-metoxi-karbamoil)-piperidinből (1. intermediér), a 2. intermediér szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 500 mg kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (API⁺): mért = 248 (MH⁺-^tBOC); C₁₉H₂₂FNO₄ összegképletre számított = 347.

76. intermediér**(R/S)-2-[4-Fluor-2-benzofuranil)-metil]-piperidin**

A címvegyületet 500 mg *tert*-butil-(R/S)-2-[1-(4-fluor-2-benzofuranil)-metanoil]-1-piperidinkarboxilátból (75. intermediér), a 3. intermediér szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Az így nyert 310 mg kívánt terméket tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakcióban.

77. intermediér***tert*-Butil-(R/S)-2-[1-(4,6-Diklór-2-benzofuranil)-metanoil]-4-
-metil-1-piperazinkarboxilát**

A címvegyületet 390 mg 4,6-diklór-benzofuránból és 600 mg (R/S)-1-(*tert*-butoxi-karbonil)-2-(N-metil-N-metoxi-karbamoil)-piperidinből (1. intermediér), a 2. intermediér szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 566 mg kívánt terméket nyertünk.

78. intermedier**(R/S)-3-[4,6-Diklór-2-benzofuranil)-metil]-1-metil-piperazin**

A címvegyületet 900 mg *terc*-butil-(R/S)-2-[1-(4,6-diklór-2-benzofuranil)-metanoil]-4-metil-1-piperazinkarboxilátból (77. intermedier), a 3. intermedier szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Az így nyert 527 mg kívánt terméket tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakcióban.

Tömegspektrum (API^+): mért = 299 (MH^+); $\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ összegképletre számított = 298.

79. intermedier***terc*-Butil-(R/S)-2-(N-metoxi-N-metil-karbamoil)-1-pirrolidinkarboxilát**

A címvegyületet 14,8 g (R/S)-1-(*terc*-butoxi-karbonil)-2-pirrolidinkarbonsavból és 7,37 g N,O-dimetil-hidroxil-amin-hidrokloridból, a 4. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 159 ($\text{MH}^+ - {}^t\text{BOC}$); $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ összegképletre számított = 258.

80. intermedier***terc*-Butil-(R/S)-2-[1-(2-benzofuranil)-metanoil]-1-pirrolidinkarboxilát**

A címvegyületet 2,29 g benzofuránból és 5,00 g *terc*-butil-(R/S)-2-(N-metoxi-N-metil-karbamoil)-1-pirrolidinkarboxilátból (79. intermedier), a 2. intermedier szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 2,7 g címvegyületet

nyertünk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 216 ($\text{MH}^+ - \text{tBOC}$); $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ összegképletre számított = 315.

81. intermedier

(R/S)-2-[(2-Benzofuranil)-metil]-pirrolidin

A címvegyületet 1,00 g *terc*-butil-(R/S)-2-[1-(2-benzofuranil)-metanoil]-1-pirrolidinkarboxilátból (80. intermedier), a 3. intermedier szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Az így nyert 10,57 g kívánt terméket tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakcióban.

82. intermedier

***terc*-Butil-(R/S)-2-[1-(benzo[b]tiofén-2-il)-metanoil]-1-piperidinkarboxilát**

A címvegyületet 0,80 g benzo[b]tiofénből és 1,62 g (R/S)-1-(*terc*-butoxi-karbonil)-2-(*N*-metil-*N*-metoxi-karbamoil)-piperidinből (1. intermedier), a 2. intermedier szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő.

83. intermedier

(R/S)-2-[(Benzo[b]tiofén-2-il)-metil]-piperidin

A címvegyületet 666 mg *terc*-butil-(R/S)-2-[1-(benzo[b]tiofén-2-il)-metanoil]-1-piperidinkarboxilátból (82. intermedier), a 3. intermedier szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Az így nyert 410 mg kívánt terméket tisztítás nélkül használtuk fel a következő reakcióban.

1. példa

(R/S)-2-[(2-Benzofuranil)-metil]-1-[[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-karbonil]-piperidin

104 mg (0,48 mmol) (R/S)-2-[(2-benzofuranil)-metil]-piperidin és 0,20 ml (1,45 mmol) trietil-amin 4 ml metilén-dikloriddal készített oldatához hozzáadtuk 136 mg (0,53 mmol) {[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-karbonil}-klorid 1 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeveréket környezeti hőmérsékleten 30 percen keresztül rázattuk, majd 8 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítettük. A szerves fázist egy gyárilag elkészített szilikagél-oszlopra (cartridge) vittük, majd etil-acetát/hexán oldószer-elegyek alkalmazásával eluáltuk. Szürkésfehér, szilárd anyag formájában és 50 mg mennyiségben (24 %-os kitermeléssel) a címvegyületet izoláltuk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 435 (MH^+); $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ összegképletre számított = 434.

2. példa

(R/S)-1-{2-[(2-Benzoxazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

0,05 g 5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolkarbonsav 2,5 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készített oldatához egymás után hozzáadtunk 0,12 ml *N,N*-diizopropil-etil-amint és 0,08 g [O-(7-aza-1-benzotriazolil)-1,1,3,3-tetrametil-urónium]-hexafluorofoszfátot, majd az így nyert keverékhez hozzáadtuk 0,047 g 6. intermedier amin 2,5 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készített ol-

datát. A reakciókeveréket 16 órán keresztül kevertettük, majd meghígítottuk etil-acetáttal. A szerves fázist vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként pentán → 30:70 térfogatarányú etil-acetát/pentán oldószergradienst alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,06 g címvegyületet izoláltunk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 436 (MH^+); $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ összegképletre számított = 435.

3. példa

(R/S)-1-{2-[(2-Benzoxazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-fenil]-metanon

A címvegyületet 0,047 g 6. intermediér aminból és 0,045 g 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-benzoesavból, a 2. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Ennek eredményeként 0,02 g kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 403 (MH^+); $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ összegképletre számított = 402.

4. példa

(R/S)-1-{2-[(2-Benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolil]-metán

0,108 g (0,5 mmol) (R/S)-2-[(2-benzofuranil)-metil]-piperidin (3. intermediér), 0,11 g (0,5 mmol) 4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolkarbonsav, 0,106 g (0,55 mmol) 1-[3-(dime-

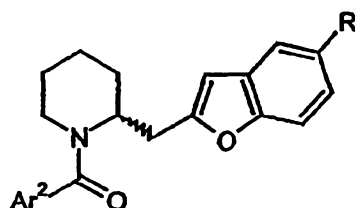
til-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid (EDC-HCl), 0,01 g (0,07 mmol) 1-hidroxi-benzotriazol és 4 ml metilén-diklorid keverékét 20 órán keresztül rázattuk, majd 8 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. A szerves fázist közvetlenül felvittük egy gyárilag elkészített, száraz 10 grammos szilikagéloszlopra (cartridge), majd az oszlopot előbb 10:90 térfogatarányú etil-acetát/hexán → etil-acetát oldószergradiens, ezt követően pedig 1:99 → 20:80 térfogatarányú metanol/etil-acetát oldószergradiens alkalmazásával eluáltuk. Ennek eredményeként színtelen, amorf szilárd anyag formájában és 0,059 g mennyiségben (28 %-os kitermeléssel) a címvegyületet izoláltuk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,05-1,30 (1H, m), 1,35-1,80 (5H, m), 2,80-3,20 (3H, m), 3,53 (0,55H, széles m), 3,81 és 3,93 (3H, 2 x s), 4,13 (0,45 H, széles m), 4,74 (0,45 H, széles m), 5,41 (0,55 H, széles m), 6,26 és 6,60 (1H, 2 x s), 6,85 és 6,95 (2H, 2 x t, $J = 8,6$ Hz), 7,10-7,55 (7H, m).

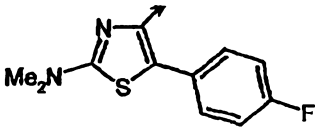
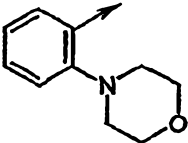
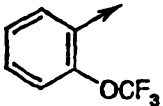
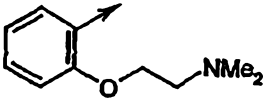
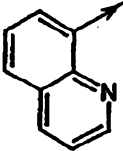
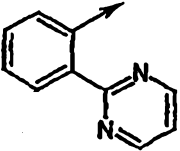
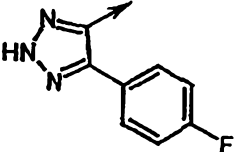
Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 418 (MH^+); $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_4$ összegképletre számított = 417.

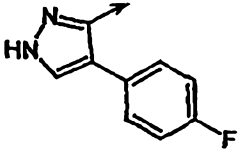
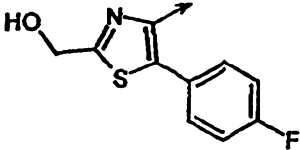
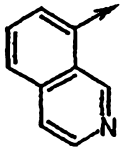
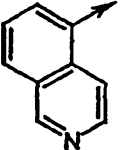
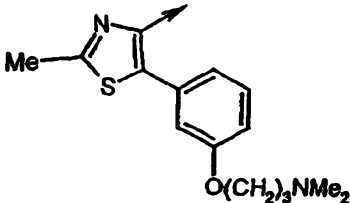
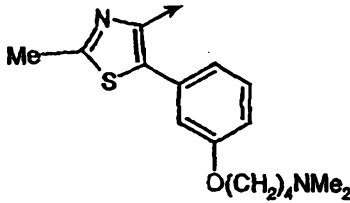
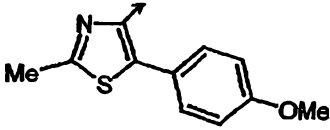
Az 1. táblázatban felsorolt 5-22. és 90-91. példa szerinti vegyületeket a megfelelő aminből és savból, a 4. példában ismertetetett eljárásokhoz hasonlóan állítottuk elő. A 13. példa szerinti vegyületet a hidrokloridsó formájában állítottuk elő.

1. táblázat



Példa	Ar ²	R	Tömegspektrum (elektrospray LC/MS)
5.		-F	mért = 453 (MH ⁺); C ₂₅ H ₂₂ F ₂ N ₂ O ₂ S összegképletre számított = 452
6.		-F	mért = 422 (MH ⁺); C ₂₃ H ₂₀ FN ₃ O ₂ S összegképletre számított = 421
7.		-F	mért = 389 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₁ FN ₂ O ₂ összegképletre számított = 388
8.		-F	mért = 389 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₁ FN ₂ O ₂ összegképletre számított = 388
9.		-F	mért = 369 (MH ⁺); C ₂₁ H ₂₁ FN ₂ O ₃ összegképletre számított = 368

Példa	Ar ²	R	Tömegspektrum (elektrospray LC/MS)
10.		-F	mért = 482 (MH ⁺); C ₂₆ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₂ S összegképletre számított = 481
11.		-F	mért = 423 (MH ⁺); C ₂₅ H ₂₇ FN ₂ O ₃ összegképletre számított = 422
12.		-F	mért = 422 (MH ⁺); C ₂₂ H ₁₉ F ₄ NO ₃ összegképletre számított = 421
13.		-H	mért = 407 (MH ⁺); C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₃ összegképletre számított = 406
14.		-H	mért = 371 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₂ összegképletre számított = 370
15.		-H	mért = 398 (MH ⁺); C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂ összegképletre számított = 397
16.		-H	mért = 405 (MH ⁺); C ₂₃ H ₂₁ FN ₄ O ₂ összegképletre számított = 404

Példa	Ar ²	R	Tömegspektrum (elektrospray LC/MS)
17.		-H	mért = 404 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₂ FN ₃ O ₂ összegképletre számított = 403
18.		-H	mért = 451 (MH ⁺); C ₂₅ H ₂₃ FN ₂ O ₃ S összegképletre számított = 450
19.		-H	mért = 371 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₂ összegképletre számított = 371
20.		-H	mért = 371 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₂ összegképletre számított = 371
21.		-H	mért = 518 (MH ⁺); C ₃₀ H ₃₅ N ₃ O ₃ S összegképletre számított = 517
22.		-H	mért = 532 (MH ⁺); C ₃₁ H ₃₇ N ₃ O ₃ S összegképletre számított = 531
90.		-H	mért = 447 (MH ⁺); C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₃ S összegképletre számított = 446 (API LC/MS)

Példa	Ar ²	R	Tömegspektrum (elektrospray LC/MS)
91.		-H	mért = 504 (MH ⁺); C ₂₉ H ₃₃ N ₃ O ₃ S összegképletre számított = 436

23. példa

(R/S)-1-[5-(4-Fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-1-[[2-furo[2,3-b]piridin-2-il)-metil]-1-piperidil]-metanon

A címvegyületet a 4. példa szerinti eljárás alkalmazásával, 0,171 g (0,72 mmol) 5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazol-karbonsavból és 0,13 g (0,60 mmol) (R/S)-2-[(2-piperidil)-metil]-furo[2,3-b]piridinből (11. intermediér) állítottuk elő. Színtelen, szilárd anyag formájában 0,129 g mennyiségben (49 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

¹H-NMR δ (ppm): 0,90-1,20 (1H, m), 1,30-1,85 (5H, m), 2,49 és 2,70 (3H, 2 x s), 2,80-3,20 (3H, m), 3,40 (0,45H, m), 4,10 (0,55H, m), 4,70 (0,55, m), 5,35 (0,45H, m), 6,34 és 6,65 (1H, 2 x s), 6,92 és 7,00 (2H, 2 x t, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, m), 7,35-7,50 (2H, m), 7,80 (1H, m), 8,23 (1H, m).

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 436 (MH⁺);
C₂₄H₂₂FN₃O₂S összegképletre számított = 435.

24. példa

(R/S)-1-[4-(4-Fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolil]-1-[[2-furo[2,3-b]piridin-2-il)-metil]-1-piperidil]-metanon

A címvegyületet a 4. példa szerinti eljárás alkalmazásával, 0,159 g (0,72 mmol) 4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolkarbonsavból és 0,13 g (0,60 mmol) (R/S)-2-[(2-piperidil)-metil]-furo[2,3-b]piridinből (11. intermedier) állítottuk elő. Szintelen, szilárd anyag formájában 0,12 g mennyiségben (48 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 419 (MH^+); $C_{24}H_{23}FN_4O_2$ összegképletre számított = 418.

25. példa

(R/S)-1-[5-(4-Fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-1-[[2-(2-kinolil)-metil]-1-piperidil]-metanon

A címvegyületet az 1. példa szerinti eljárás alkalmazásával, 0,09 g (0,35 mmol) {[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-karbonil}-kloridból és 0,053 g (0,23 mmol) 2-[(2-piperidil)-metil]-kinolinből (13. intermedier) állítottuk elő. Szintelen, szilárd anyag formájában 0,038 g mennyiségben (37 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 1,00-1,90 (6H, m), 2,37 és 2,66 (3H, 2 x s), 2,90-3,30 (3,5H, m), 4,15 (0,5H, m), 4,45 (0,5H, m), 5,25 (0,5H, m), 7,05 (2H, m), 7,10-7,85 (6H, m), 7,90 (1H, m), 8,05-8,30 (1H, 2 x d, $J = 8,4$ Hz).

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 446 (MH^+); $C_{26}H_{24}FN_3OS$ összegképletre számított = 445.

26. példa

(R/S)-1-(2-Benzofuranil)-1-[1-{1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanoil}-2-piperidil]-metanon

A címvegyületet az 1. példa szerinti eljárás alkalmazásával, 0,1 g (0,39 mmol) {[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-karbonil}-kloridból és 0,1 g (0,43 mmol) (R/S)-1-(1-benzofuranil)-1-(2-piperidil)-metanonból (9. intermediér) állítottuk elő. Színtelen, szilárd anyag formájában 0,074 g mennyiségben (43 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 449 (MH⁺); C₂₅H₂₁FN₂O₃S összegképletre számított = 448.

27. példa

(R/S)-1-(2-[(1H-2-Benzimidazolil)-metil]-1-piperidil)-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

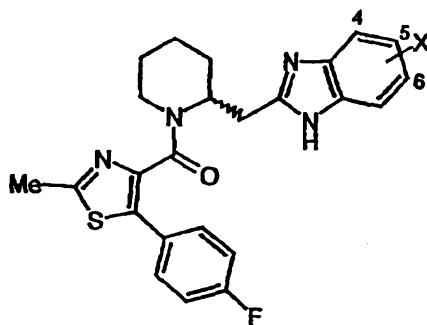
110 mg (0,3 mmol) (R/S)-2-[1-{1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanoil}-2-piperidil]-ecetsav (17. intermediér), 33 mg (0,3 mmol) 2-amino-anilin és 2 g polifoszforsav (PPA) keverékét 3,5 órán keresztül 140 °C-on melegítettük. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, majd tört jég és kálium-karbonát keverékére öntöttük. A vizes keveréket etil-acetáttal háromszor extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként etil-acetátot alkalmaztunk. Ennek eredményeként sötétsárga gumi formájában és 72 mg mennyi-

ségben (52 %-os kitermeléssel) a címvegyületet izoláltuk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 435 (MH^+); $C_{24}H_{23}FN_4OS$ összegképletre számított = 434.

A 2. táblázatban felsorolt 28-34. példa szerinti vegyületeket a megfelelő 2-amino-anilinből és (*R/S*)-2-[1-{1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanoil}-2-piperidil]-ecetsavból (17. intermedier), a 27. példában ismertetett eljárásokhoz hasonlóan állítottuk elő.

2. táblázat



Példa	X	Tömegspektrum (elektrospray LC/MS)
28.	5-Cl	mért = 469 (MH^+); $C_{24}H_{22}^{35}ClFN_4OS$ összegképletre számított = 468
29.	5-F	mért = 453 (MH^+); $C_{24}H_{22}F_2N_4OS$ összegképletre számított = 452
30.	5-Cl, 6-F	mért = 487 (MH^+); $C_{24}H_{21}^{35}ClF_2N_4OS$ összegképletre számított = 486
31.	4-Me	mért = 449 (MH^+); $C_{25}H_{25}FN_4OS$ összegképletre számított = 448

Példa	X	Tömegspektrum (elektrospray LC/MS)
32.	4,6-di-F	mért = 471 (MH^+); $C_{24}H_{21}F_3N_4OS$ összszegképletre számított = 470
33.	4- CH_2NMe_2	mért = 492 (MH^+); $C_{27}H_{30}FN_5OS$ összszegképletre számított = 491
34.	5-Br	mért = 513 (MH^+); $C_{24}H_{22}^{79}BrFN_4OS$ összszegképletre számított = 512

35. példa

(R/S)-1-{2-[(5,6-Difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

700 mg (3,0 mmol) 5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolkarbonsav, 1,12 g (3,0 mmol) [O-(7-aza-1-benzotriazolil)-1,1,3,3-tetrametil-urónium]-hexafluoro-foszfát (HATU), 1,54 ml (9,0 mmol) *N,N*-diizopropil-etil-amin és 20 ml *N,N*-dimetil-formamid keverékét argonatmoszféra alatt 2 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtunk 742 mg (3,0 mmol) (R/S)-5,6-difluor-2-[(2-piperidil)-metil]-1H-benzimidazolt (18. intermedier). A reakciókeveréket 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően vákuumban eltávolítottuk az oldószert, majd a maradékot megosztottuk víz és etil-acetát között. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként etil-acetát → 5:95 térfogatarányú metanol/etil-acetát oldószergradienst alkalmaztunk. Halványsárga, szilárd anyag formájában és 1,35 g mennyiségben (97

%-os kitermeléssel) a címvegyületet izoláltuk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 471 (MH^+);
 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ összegképletre számított = 470.

^1H -NMR δ (ppm): 0,80-1,90 (6H + H_2O , széles m), 2,71 és 2,75 (3H, 2 x s), 3,04 (1H, dt, $J = 3$ és 13 Hz), 3,17 (0,8H, dd, $J = 5$ és 13 Hz), 3,42-3,58 (1,8H, széles m), 3,74 (0,2H, m), 4,43 (0,4H, m), 5,35 (1H, 0,8H, m), 6,75 (1,6H, t, $J = 8$ Hz), 7,00-7,20 (3H, széles m), 7,40-7,57 (1,4H, m), 11,30 és 12,38 (1H, 2 x széles s).

800 mg címvegyületet feloldottunk metanolban, majd feleslegben 1 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot adtunk hozzá. Az illékony komponenseket vákuumban eltávolítottuk, a maradékot pedig etil-acetáttal eldörzsöltük, amelynek eredményeként 805 mg fehér, szilárd anyagot nyertünk. 450 mg terméket etil-acetátból átkristályosítottunk, és így fehér, szilárd anyag formájában és 420 mg mennyiségben a címvegyület hidrokloridsóját nyertük.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 471 (MH^+);
 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ összegképletre számított = 470.

36. példa

(R/S)-1-{2-[(4,5-Difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

1,00 g (4,2 mmol) 5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolkarbonsav, 1,60 g (4,2 mmol) [O-(7-aza-1-benzotriazolil)-1,1,3,3-tetrametil-urónium]-hexafluoro-foszfát (HATU), 2,00 ml (11,6 mmol) *N,N*-diizopropil-etil-amin és 20 ml *N,N*-dimetil-formamid

keverékét argonatmoszféra alatt 2 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtunk 1,06 g (4,2 mmol) (*R/S*)-4,5-difluor-2-[(2-piperidil)-metil]-1*H*-benzimidazolt (21. intermedier). A reakciókeveréket 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően vákuumban eltávolítottuk az oldószert, majd a maradékot vízzel mostuk, végül pedig etil-acetáttal eldörzsöltük. Szürkésfehér, szilárd anyag formájában 1,68 g mennyiségben (85 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 471 (MH^+); $C_{24}H_{21}F_3N_4OS$ összegképletre számított = 470.

650 mg címvegyületet feloldottunk metanolban, majd feleslegben 1 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot adtunk hozzá. Az illékony komponenseket vákuumban eltávolítottuk, a maradékot pedig etil-acetáttal eldörzsöltük, amelynek eredményeként 805 mg fehér, szilárd anyagot nyertünk. 450 mg terméket etil-acetátból átkristályosítottunk, és így fehér, szilárd anyag formájában és 615 mg mennyiségben a címvegyület hidrokloridsóját nyertük.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 471 (MH^+); $C_{24}H_{21}F_3N_4OS$ összegképletre számított = 470.

37. példa

**(R/S)-1-{2-[(5,6-Difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-
-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-(hidroxi-metil)-4-
-tiazolil]-metanon**

632 mg (2,0 mmol) 80 %-os tisztaságú 5-(4-fluor-fenil)-2-(hidroxi-metil)-4-tiazolkarbonsav, 311 mg (2,0 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid (EDC.HCl), 270 mg (2,0 mmol) 1-hidroxi-benzotriazol és 20 ml *N,N*-dimetil-formamid oldatához keverés közben hozzáadtunk 500 ml (2,0 mmol) (R/S)-5,6-difluor-2-[(2-piperidil)-metil]-1H-benzimidazolt (18. intermediér). A reakciókeveréket argonatmoszféra alatt 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd vákuumban eltávolítottuk az *N,N*-dimetil-formamidot. A maradékot megosztottuk etil-acetát és víz között, ezt követően a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként etil-acetát → 10:90 térfogatarányú metanol/-etil-acetát oldószergradienst alkalmaztunk. Halványsárga, szilárd anyag formájában és 350 mg mennyiségben (36 %-os kitermeléssel) a címvegyületet izoláltuk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 487 (MH⁺); C₂₄H₂₁F₃N₄O₂S összegképletre számított = 486.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,90-1,80 (6H, széles m), 2,92-3,30 (3H + DMSO, széles m), 4,15 (0,4H, m), 4,40-4,60 (1H, széles m), 4,73 (1H, d, J = 9 Hz), 5,30 (0,6H, m), 6,20 (1H, m), 7,05-7,65 (6H, széles m), 12,24 és 12,56 (1H, 2 x széles s).

350 mg címvegyületet feloldottunk metanolban, majd feleslegben 1 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot adtunk hozzá. Az illékony komponenseket vákuumban eltávolítottuk, a maradékot pedig etil-acetáttal eldörzsöltük, amelynek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 215 mg mennyiségben a címvegyület hidrokloridsóját nyertük.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 487 (MH⁺);
C₂₄H₂₁F₃N₄O₂S összegképletre számított = 486.

38. példa

(R/S)-1-{2-[(4,5-Difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-
-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-(hidroxi-metil)-4-
-tiazolil]-metanon

320 mg (1,0 mmol) 80 %-os tisztaságú 5-(4-fluor-fenil)-2-(hidroxi-metil)-4-tiazolkarbonsav és 250 mg (1,0 mmol) (R/S)-4,5-difluor-2-[(2-piperidil)-metil]-1H-benzimidazol (21. intermediér) 10 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatához keverés közben hozzáadtunk 194 mg (1,0 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot és 50 mg (0,4 mmol) 1-hidroxi-benzotriazolt. A reakciókeveréket argonatmoszféra alatt 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd az oldatot meghígítottuk dietil-éterrel. A keveréket telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal egyszer, vízzel háromszor és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal egyszer mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékként kapott narancssárga gumit szilikagélen kromatografáltuk, amely-

nek során eluensként metilén-diklorid $\rightarrow$ 2:98 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószergradienst alkalmaztunk. Narancssárga por formájában és 160 mg mennyiségben (33 %-os ki-termeléssel) izoláltuk a címvegyületet.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 487 (MH^+); $C_{24}H_{21}F_3N_4O_2S$ összegképletre számított = 486.

80 mg címvegyületet feloldottunk metanolban, majd feleslegben 1 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot adtunk hozzá. Az illékony komponenseket vákuumban eltávolítottuk, a maradékot pedig dietil-éterrel eldörzsöltük, amelynek eredményeként halvány narancssárga, szilárd anyag formájában és 65 mg mennyiségben a címvegyület hidrokloridsóját nyertük.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 487 (MH^+); $C_{24}H_{21}F_3N_4O_2S$ összegképletre számított = 486.

39. példa

(R/S)-1-{2-[(5,6-Difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolil]-metanon

73 mg (0,33 mmol) 4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazol-karbonsav, 124 mg (0,33 mmol) [O-(7-aza-1-benzotriazolil)-1,1,3,3-tetrametil-urónium]-hexafluoro-foszfát (HATU) és 0,35 ml N,N-diizopropil-etil-amin 6 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatát argonatmoszféra alatt 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtunk 105 mg (0,33 mmol) (R/S)-5,6-difluor-2-[(2-piperidil)-metil]-1H-benzimidazol-dihidrokloridot (20. intermediér). A reakciókeveréket ar-

gonatmoszféra alatt 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően meghígítottuk dietil-éterrel, majd vízzel háromszor mostuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként etil-acetátot alkalmaztunk. Ennek eredményeként 77 %-os kitermeléssel 88 mg címvegyületet izoláltunk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 454 (MH^+); $C_{24}H_{22}F_3N_5O$ összegképletre számított = 453.

40. példa

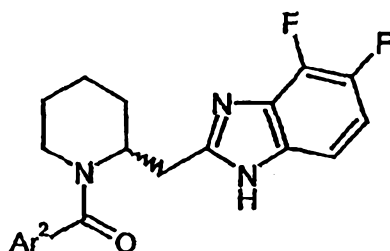
(R/S)-1-{2-[(5-Metoxi-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil)-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

150 mg (0,42 mmol) (R/S)-2-[1-{1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanoil}-2-piperidil]-ecetsav (17. intermedi-er) és 58 mg (0,42 mmol) 2-amino-4-metoxi-anilin keverékét 4 órán keresztül 120 °C-on melegítettük, ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, majd feloldottuk etil-acetátban. Az oldatot telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer, ezt követően telített, vizes nátrium-klorid-oldattal egyszer mostuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként etil-acetátot alkalmaztunk. Barna gumi formájában 13 %-os kitermeléssel 25 mg címvegyületet izoláltunk.

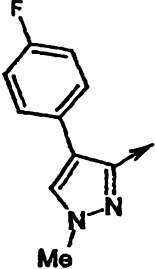
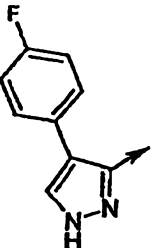
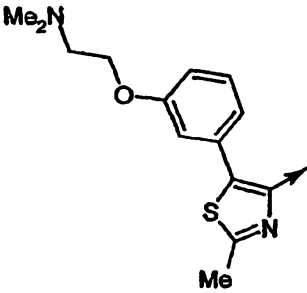
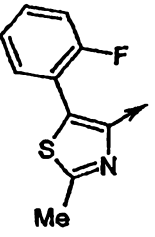
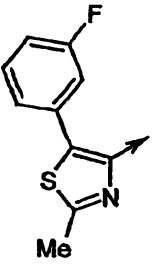
Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 465 (MH^+); $C_{25}H_{25}FN_4O_2S$ összegképletre számított = 464.

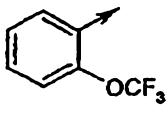
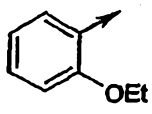
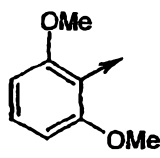
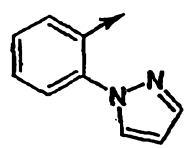
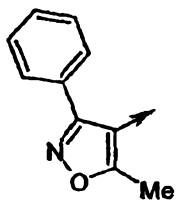
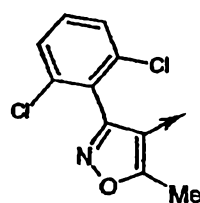
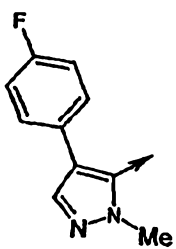
A 3. táblázatban felsorolt 41-50. és 92-108. példa szerinti vegyületeket a megfelelő karbonsavból vagy savkloridból és (*R/S*)-4,5-difluor-2-[(2-piperidil)-metil]-1*H*-benzimidazolból (21. intermediér), a 2. példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan, illetve az 1. vagy 4. példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. A 47., 48. és 49. példa szerinti vegyületeket 1 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldattal reagáltatva átalakítottuk a hidrokloridsókká. A 96. példa szerinti vegyületet a trifluor-acetát-só formájában állítottuk elő.

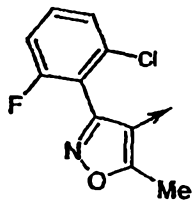
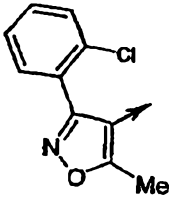
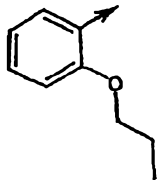
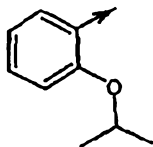
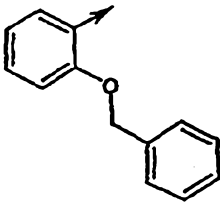
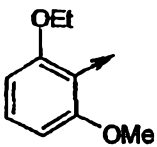
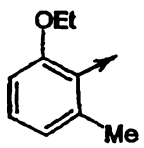
3. táblázat

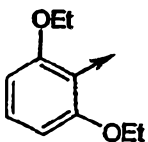
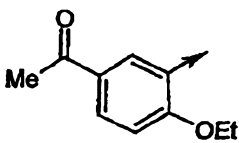
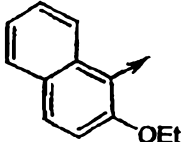
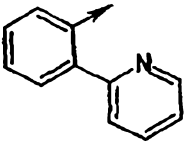
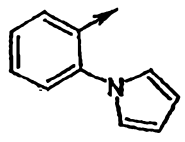
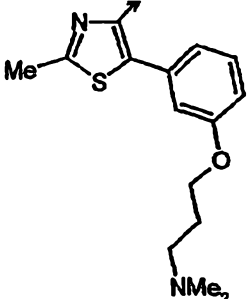


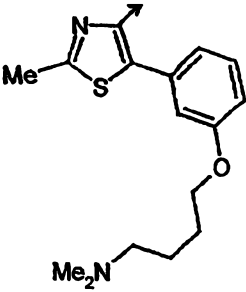
Példa	Ar ²	Eljárás	Tömegspektrum (elektrospray LC/MS)
41.		2. példa	mért = 453 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N ₄ OS összegképletre számított = 452

Példa	Ar ²	Eljárás	Tömegspektrum (elektrospray LC/MS)
42.		2. példa	mért = 454 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₂ F ₃ N ₅ O összegképletre számított = 453
43.		2. példa	mért = 440 (MH ⁺); C ₂₃ H ₂₀ F ₃ N ₅ O összegképletre számított = 439
44.		2. példa	mért = 540 (MH ⁺); C ₂₈ H ₃₁ F ₂ N ₅ O ₂ S összegképletre számított = 539
45.		4. példa	mért = 471 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₁ F ₃ N ₄ OS összegképletre számított = 470
46.		4. példa	mért = 471 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₁ F ₃ N ₄ OS összegképletre számított = 470

Példa	Ar ²	Eljárás	Tömegspektrum (elektrospray LC/MS)
47.		2. példa	mért = 440 (MH ⁺); C ₂₁ H ₁₈ F ₅ N ₃ O ₂ összegképletre számított = 439
48.		2. példa	mért = 400 (MH ⁺); C ₂₂ H ₂₃ F ₂ N ₃ O ₂ összegképletre számított = 399
49.		2. példa	mért = 416 (MH ⁺); C ₂₂ H ₂₃ F ₂ N ₃ O összegképletre számított = 415
50.		2. példa	mért = 422 (MH ⁺); C ₂₃ H ₂₁ F ₂ N ₅ O összegképletre számított = 421
92.		2. példa	mért = 437 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₂ összegképletre számított = 436
93.		2. példa	mért = 505 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₀ ³⁵ Cl ₂ F ₂ N ₄ O ₂ összegképletre számított = 504
94.		2. példa	mért = 454 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₂ F ₃ N ₅ O összegképletre számított = 453

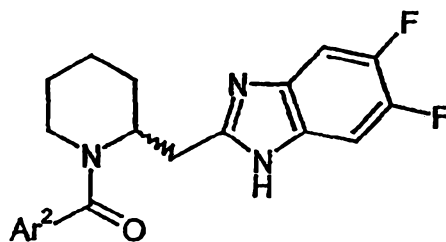
Példa	Ar ²	Eljárás	Tömegspektrum (elektrospray LC/MS)
95.		1. példa	mért = 489 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₀ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O ₂ összegképletre számított = 488
96.		2. példa	mért = 471 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₁ ³⁵ ClF ₂ N ₄ O ₂ összegképletre számított = 470
97.		2. példa	mért = 414 (MH ⁺); C ₂₃ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₂ összegképletre számított = 413
98.		2. példa	mért = 414 (MH ⁺); C ₂₃ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₂ összegképletre számított = 413
99.		2. példa	mért = 462 (MH ⁺); C ₂₇ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₂ összegképletre számított = 461
100.		2. példa	mért = 430 (MH ⁺); C ₂₃ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₃ összegképletre számított = 429
101.		2. példa	mért = 414 (MH ⁺); C ₂₃ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₂ összegképletre számított = 413

Példa	Ar ²	Eljárás	Tömegspektrum (elektrospray LC/MS)
102.		2. példa	mért = 444 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₃ összegképletre számított = 443
103.		2. példa	mért = 442 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₃ összegképletre számított = 441
104.		2. példa	mért = 450 (MH ⁺); C ₂₆ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₂ összegképletre számított = 449
105.		2. példa	mért = 433 (MH ⁺); C ₂₅ H ₂₂ F ₂ N ₄ O összegképletre számított = 432
106.		2. példa	mért = 421 (MH ⁺); C ₂₅ H ₂₂ F ₂ N ₄ O összegképletre számított = 420
107.		2. példa	mért = 554 (MH ⁺); C ₂₉ H ₃₃ F ₂ N ₅ O ₂ S összegképletre számított = 553

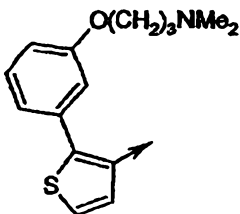
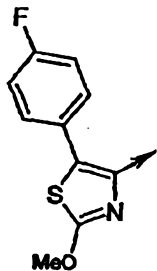
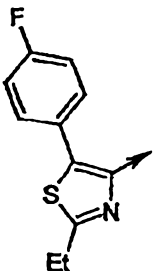
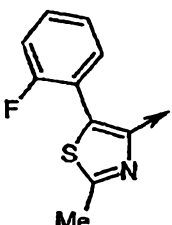
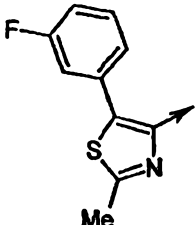
Példa	Ar ²	Eljárás	Tömegspektrum (elektrospray LC/MS)
108.		2. példa	mért = 568 (MH ⁺); C ₃₀ H ₃₅ F ₂ N ₅ O ₂ S összegképletre számított = 567

A 4. táblázatban felsorolt 51-55. és 109-112. példa szerinti vegyületeket a megfelelő karbonsavból és (R/S)-5,6-difluor-2-[(2-piperidil)-metil]-1H-benzimidazolból (18. intermedier), a 2. vagy 4. példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő, illetve a megfelelő savkloridból és (R/S)-5,6-difluor-2-[(2-piperidil)-metil]-1H-benzimidazolból (18. intermedier), az 1. példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Az 55. példa szerinti vegyületet 1 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldattal reagáltatva átalakítottuk a hidrokloridsóvá. A 100. példa szerinti vegyületet a trifluor-acetát-só formájában állítottuk elő.

4. táblázat



Példa	Ar ²	Eljárás	Tömegspektrum (elektrospray LC/MS)
51.		2. példa	mért = 440 (MH ⁺); C ₂₃ H ₂₀ F ₃ N ₅ O összegképletre számított = 439
52.		2. példa	mért = 438 (MH ⁺); C ₂₃ H ₂₁ F ₂ N ₅ O összegképletre számított = 437
53.		2. példa	mért = 511 (MH ⁺); C ₂₇ H ₂₉ F ₃ N ₆ O összegképletre számított = 510
54.		2. példa	mért = 455 (MH ⁺); C ₂₃ H ₂₁ F ₃ N ₆ O összegképletre számított = 454

Példa	Ar ²	Eljárás	Tömegspektrum (elektrospray LC/MS)
55.		1. példa	mért = 539 (MH ⁺); C ₂₉ H ₃₂ F ₂ N ₄ O ₂ S összegképletre számított = 538
109.		4. példa	mért = 487 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂ S összegképletre számított = 486
110.		2. példa	mért = 485 (MH ⁺); C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₄ OS összegképletre számított = 484
111.		4. példa	mért = 471 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₁ F ₃ N ₄ OS összegképletre számított = 470
112.		4. példa	mért = 471 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₁ F ₃ N ₄ OS összegképletre számított = 470

56. példa

(R/S)-1-{2-[(5,6-Difluor-1-metil-1H-2-benzimidazolil)-metil]-
-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

68 mg (1,7 mmol) 60 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperzió 10 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készített és jégfürdőben hűtött szuszpenziójához keverés közben lassan hozzáadtunk 400 mg (0,85 mmol) (*R/S*)-1-{2-[(5,6-difluor-1*H*-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanont (35. példa). Fél órával később a keverékhez hozzáadtunk 0,90 mmol metil-jodidot, majd a reakciókeveréket argonatmoszféra alatt 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően 9 csepp 2 M sósavoldatot, majd 100 ml vizet adtunk a reakciókeverékhez. A vizes fázist etil-acetáttal kétszer extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 50:50 térfogatarányú pentán/etil-acetát → etil-acetát oldószergradienst alkalmaztunk. A visszamaradt *N,N*-dimetil-formamid eltávolításához az izolált anyagot etil-acetát/dietil-éter oldószerkeverékben feloldottuk, majd az oldatot vízzel kétszer mostuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. Halványsárga, szilárd anyag formájában és 142 mg mennyiségben (34 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 485 (MH⁺); C₂₅H₂₃F₃N₄OS összegképletre számított = 484.

**1-[[(S) -2-[(1H-2-Benzimidazolil)-metil]-1-pirrolidinil]-1-[5-
- (4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon**

A címvegyületet (S)-[(2-pirrolidinil)-metil]-1H-benzimidazolból (26. intermediér) és 5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolkarbonsavból, a 2. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. A nyers terméket szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként metilén-diklorid → 8:92 térfogatarányú (10 térfogat% tömény ammóniaoldatot tartalmazó metanol)/metilén-diklorid oldószergradienst alkalmaztunk. Barna gumi formájában izoláltuk a kívánt terméket.

Tömegspektrum (API⁺): mért = 421 (MH⁺); C₂₃H₂₁N₄OS összegképletre számított = 420.

58. példa

**1-[[(S) -2-[(5,6-Difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-
-pirrolidinil]-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-
-metanon**

A címvegyületet (S)-5,6-difluor-[(2-pirrolidinil)-metil]-1H-benzimidazolból (27. intermediér) és 5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolkarbonsavból, az 1. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. A nyers terméket szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként metilén-diklorid → 8:92 térfogatarányú (10 térfogat% tömény ammóniaoldatot tartalmazó metanol)/metilén-diklorid oldószergradienst alkalmaztunk. Bézsszínű, szilárd anyag formájában izoláltuk a kívánt terméket.

Tömegspektrum (API⁺): mért = 457 (MH⁺); C₂₃H₁₉F₃N₄OS ösz-

szegképletre számított = 456.

59. példa

1-{[(S)-2-[(5,6-Difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-pirrolidinil]-1-[4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolil]-metanon

A címvegyületet (S)-5,6-difluor-[(2-pirrolidinil)-metil]-1H-benzimidazolból (27. intermediér) és 4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolkarbonsavból, a 2. példa szerinti eljárás-hoz hasonlóan állítottuk elő. A nyers terméket szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként metilén-diklorid → 8:92 térfogatarányú (10 térfogat% tömény ammóniaoldatot tartalmazó metanol)/metilén-diklorid oldószergradienst alkalmaztunk. Bézsszínű, szilárd anyag formájában izoláltuk a kívánt terméket.

Tömegspektrum (API⁺): mért = 440 (MH⁺); C₂₃H₂₀F₃N₅O össz-szegképletre számított = 439.

60. példa

(R/S)-1-{2-[(2-Benzotiazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

0,135 g (R/S)-2-[(2-piridil)-metil]-benzotiazolt (30. intermediér), 0,228 g [O-(7-aza-1-benzotriazolil)-1,1,3,3-tetrametil-urónium]-hexafluoro-foszfátot (HATU) és 0,144 g 5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolkarbonsavat feloldottunk vízmentes N,N-dimetil-formamidban, majd a reakciókeveréket 16 órán keresztül szobahőmérsékleten rázattuk. Ezt követően az oldó-

szert lepároltuk, a maradékot pedig megosztottuk metilén-diklorid és telített, vizes nátrium-klorid-oldat között. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként dietil-étert alkalmaztunk. Hab formájában 220 mg címvegyületet izoláltunk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 452 (MH^+); $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{OS}_2$ összegképletre számított = 451.

61. példa

(R/S)-1-{2-[(2-Benzotiazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolil]-metanon

A címvegyületet 0,135 g (R/S)-2-[(2-piridil)-metil]-benzotiazolból (30. intermediér) és 0,135 g 4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolkarbonsavból, a 60. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Ennek eredményeként 0,210 g címvegyületet nyertünk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 435 (MH^+); $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{OS}$ összegképletre számított = 434.

62. példa

(R/S)-1-{2-[(2-Benzotiazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-fenil]-metanon

A címvegyületet 0,135 g (R/S)-2-[(2-piridil)-metil]-benzotiazolból (30. intermediér) és 0,126 g 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-benzoesavból, a 60. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Ennek eredményeként 0,170 g címvegyü-

letet nyertünk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 419 (MH^+); $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ összegképletre számított = 418.

63. és 64. példa

(R/S)-1-[5-(4-Fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-1-{2-[(5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-metil]-1-piperidil}-metanon és

(R/S)-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-1-{2-[(1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-metil]-1-piperidil}-metanon

0,220 g 34. intermediér {(R/S)-2-[(2-piperidil)-metil]-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]piridinből és 2-[(2-piperidil)-metil]-1,2,4-triazolo[1,5-a]piridinből álló keverék}, 0,380 g [O-(7-aza-1-benzotriazolil)-1,1,3,3-tetrametil-urónium]-hexafluoro-foszfát (HATU), 1,0 ml N,N-diizopropil-etil-amin, 0,240 g 5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolkarbonsav és vízmentes N,N-dimetil-formamid keverékét a 60. példa szerinti eljárásnak megfelelően reagáltattuk. A nyers terméket szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 4:96 térfogatarányú metanol/dietil-éter oldószerkeletet alkalmaztunk. Színtelen hab formájában 0,070 g (R/S)-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-1-{2-[(1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-metil]-1-piperidil}-metanont izoláltunk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 436 (MH^+); $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{OS}$ összegképletre számított = 435.

Az elúciót 10:90 térfogatarányú metanol/dietil-éter oldószerkelettel folytatva színtelen hab formájában 0,230 g (R/S)-

-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-1-{2-[(5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-metil]-1-piperidil}-metanont nyertünk.

Tömegspektrum (API^+): mért = 440 (MH^+); $C_{23}H_{26}FN_5OS$ összegképletre számított = 439.

65a. és 65b. példa

1-{(R/S)-2-[(R/S)-2-(2-Benzofuranil)-2-hidroxi-etil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon (szeparált diasztereoisomerek formájában)

50 mg (0,11 mmol) (R/S)-1-(2-benzofuranil)-2-[1-{1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanoil}-2-piridil]-etanon (38. intermediér) metanollal készített oldatához hozzáadtunk 50 mg (0,11 mmol) nátrium-[tetrahidrido-borát](1-) reagenst. A reakciókeveréket argonatmoszféra alatt 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd vákuumban eltávolítottuk az illékony komponenseket. A maradékot metilén-diklorid alatt eldörzsöltük, majd a metilén-dikloridban oldható anyagot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként dietil-étert alkalmaztunk. Ennek eredményeként elválasztottuk a címvegyület szerinti két diasztereoisomert.

Tömegspektrum (API^+): mért = 447 ($MH^+ - H_2O$); $C_{26}H_{25}FN_2O_3S$ összegképletre számított = 464 (elsőként eluálódó diasztereoisomer).

Tömegspektrum (API^+): mért = 447 ($MH^+ - H_2O$); $C_{26}H_{25}FN_2O_3S$ összegképletre számított = 464 (másodikként eluálódó diasztereoisomer).

66. példa**(R/S)-1-{2-[(4-Bróm-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-
-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon**

400 mg (1,4 mmol) (R/S)-4-bróm-2-[(2-piperidil)-metil]-1H-benzimidazol (39. intermediér) és 0,57 ml (5,0 mmol) trietil-amin 20 ml metilén-dikloriddal készített szobahőmérsékletű oldatához keverés közben 5 perc alatt részletekben hozzáadtunk 383 mg (1,5 mmol) {[2-metil-5-(4-fluor-fenil)-4-tiazolil]-karbonil}-kloridot. A reakciókeveréket 20 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként előbb 10:90 térfogatarányú etil-acetát/hexán → etil-acetát oldószergradienst, majd 1:99 → 10:90 térfogatarányú metanol/etil-acetát oldószergradienst alkalmaztunk. Ennek eredményeként halványbarna, amorf szilárd anyag formájában és 620 mg mennyiségben (89 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 513 (MH⁺);
C₂₄H₂₂⁷⁹BrFN₄OS összegképletre számított = 512.

67. példa**(R/S)-1-{2-[(4-Ciano-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-
-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon**

216 mg (0,42 mmol) (R/S)-1-{2-[(4-bróm-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazo-

lil]-metanon (66. példa szerinti vegyület), 76 mg (0,84 mmol) réz(I)-cianid és 15 ml *N*-metil-pirrolidinon keverékét 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, vízre öntöttük, majd a vizes keveréket etil-acetáttal kétszer extraháltuk. A vizes fázishoz szilárd nátrium-kloridot adtunk, majd etil-acetáttal további két alkalommal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként előbb 10:90 térfogatarányú etil-acetát/hexán → etil-acetát oldószergradienst, majd 1:99 → 10:90 térfogatarányú metanol/etil-acetát oldószergradienst alkalmaztunk. Az így izolált terméket HPLC-vel tovább tisztítottuk [Supercosil ABZ⁺, 5:95 térfogatarányú (0,1 térfogat% trifluor-ecetsavat tartalmazó acetonitril)/(0,1 térfogat% trifluor-ecetsavat tartalmazó víz)]. Ennek eredményeként halványbarna, amorf szilárd anyag formájában és 5,3 mg mennyiségben (3 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 460 (MH⁺); C₂₅H₂₂FN₅OS összegképletre számított = 459.

68. példa

(*R/S*)-1-{2-[(4-Acetil-1*H*-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

200 mg (0,39 mmol) (*R/S*)-1-{2-[(4-bróm-1*H*-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazo-

lil]-metanon (66. példa szerinti vegyület) 10 ml 1,4-dioxánnal készített és oxigénmentesített oldatához hozzáadtunk 155 mg (0,43 mmol) tributil-(1-etoxi-vinil)-ónt és 30 mg (0,026 mmol) tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(0) reagenst. A reakciókeveréket argonatmoszférában 20 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően hozzáadtunk további 60 mg (0,052 mmol) tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(0) reagenst, majd újabb 24 órán át folytattuk a visszafolyató hűtő alatti forralást. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, hozzáadtunk 15 ml vizet és 10 csepp 5 M sósavoldatot, majd az így nyert keveréket 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, végül pedig vízre öntöttük. A vizes keveréket etil-acetáttal háromszor extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként előbb hexán → etil-acetát oldószergradienst, majd 2:98 → 5:95 térfogatarányú metanol/etil-acetát oldószergradienst alkalmaztunk. Ennek eredményeként halvány narancssárga, szilárd anyag formájában 62 mg mennyiségben (33 %-os kitermeléssel) izoláltuk a címvegyületet.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 475 (MH^+); $C_{26}H_{25}FN_4O_2S$ összegképletre számított = 476.

69. példa

(R/S)-2-([1-(1-[5-(4-Fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanoil)-2-piperidil]-metil)-1H-5-benzimidazolkarbonitril

25 mg (0,44 mmol) (*R/S*)-1-{2-[(5-bróm-1*H*-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon (34. példa szerinti vegyület), 79 mg (0,88 mmol) réz(I)-cianid és 7 ml *N*-metil-pirrolidinon keverékét argonatmosfera alatt 5 órán keresztül 200 °C-on melegítettük. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, meghígítottuk vízzel és etil-acetáttal, majd a keveréket Kieselguhr-on szűrtük. A szerves fázist kétszer vízzel és kétszer telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként metilén-diklorid → 10:90 térfogatarányú [10 térfogat% tömény (0,880 g/ml) ammóniaoldatot tartalmazó metanol]/metilén-diklorid oldószergradienst alkalmaztunk. Az így izolált terméket HPLC-vel tovább tisztítottuk [Supercosil ABZ⁺, 5:95 térfogatarányú (0,1 térfogat% trifluor-ecetsavat tartalmazó acetonitril)/(0,1 térfogat% trifluor-ecetsavat tartalmazó víz)]. Ennek eredményeként halványbarna gumi formájában és 2 mg mennyiségben (1 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 460 (MH⁺); C₂₅H₂₂FN₅OS összegképletre számított = 459.

70. példa

(*R/S*)-1-{2-[(5,6-Difluor-1-propil-1*H*-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

26 mg (0,64 mmol) 60 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hid-

rid-diszperzió 10 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készített jéghideg szuszpenziójához lassan hozzáadtunk 150 mg (0,32 mmol) (*R/S*)-1-{2-[(5,6-difluor-1*H*-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanont (35. példa). Fél órával később a keverékhez hozzáadtunk 60 mg (0,35 mmol) 1-jód-propánt, ezt követően a reakciókeveréket 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd megosztottuk víz és etil-acetát között. A szerves fázist vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként etil-acetát → 5:95 térfogatarányú metanol/-etil-acetát oldószergradienst alkalmaztunk. Fehér, szilárd anyag formájában izoláltuk a címvegyületet.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 513;

$C_{27}H_{27}F_3N_4OS$ összegképletre számított = 512.

71. példa

(*R/S*)-1-[2-{[5,6-Difluor-1-(2-metoxi-etil)-1*H*-2-benzimidazolil]-metil}-1-piperidil]-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

51 mg (1,3 mmol) 60 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperzió 10 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készített jéghideg szuszpenziójához argonatmoszféra alatt lassan hozzáadtunk 300 mg (0,64 mmol) (*R/S*)-1-{2-[(5,6-difluor-1*H*-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanont (35. példa szerinti vegyület). Fél órával később a

keverékhez keverés közben hozzáadtunk 139 mg (1,0 mmol) 1-bróm-2-metoxi-etánt, 0,3 ml *N,N*-diizopropil-etil-amint és 5 mg kálium-jodidot. A reakciókeveréket 30 percen keresztül szobahőmérsékleten, ezt követően 16 órán át 100 °C-on kevertettük, majd a lehűtött reakciókeverékből vákuumban eltávolítottuk az illékony komponenseket. A maradékot megosztottuk etil-acetát és víz között, majd a vizes fázist etil-acetáttal kétszer extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot etil-acetáttal eldörzsölve szilárd anyag formájában és 306 mg mennyiségben (65 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 519 (MH^+); $C_{27}H_{27}F_3N_4O_2S$ összegképletre számított = 528.

A terméket feloldottuk metanolban, majd feleslegben 1 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot adtunk hozzá. Az illékony komponenseket vákuumban eltávolítottuk, a maradékot pedig metanol/etil-acetát oldószereleggyel eldörzsöltük, amelynek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 66 mg mennyiségben a címvegyület hidrokloridsóját nyertük.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 519 (MH^+); $C_{27}H_{27}F_3N_4O_2S$ összegképletre számított = 528.

72. példa

(R/S)-1-{2-[1-[2-(Dimetil-amino)-etil]-5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil]-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

A címvegyületet 300 mg (R/S)-1-{2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanonból (35. példa szerinti vegyület) és N-dimetil-N-(2-klór-etil)-aminból, a 71. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Fehér, szilárd anyag formájában és 88 mg mennyiségben (26 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 542 (MH⁺);
C₂₈H₃₀F₃N₅OS összegképletre számított = 541.

A címvegyület hidrokloridsóját a 71. példában ismertetett módon állítottuk elő.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 542 (MH⁺);
C₂₈H₃₀F₃N₅OS összegképletre számított = 541.

73. példa

(R/S)-1-[2-{[5,6-Difluor-1-(2-hidroxi-etil)-1H-2-benzimidazolil]-metil}-1-piperidil]-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

43 mg (1,1 mmol) 60 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperzió 10 ml N,N-dimetil-formamiddal készített jéghideg szuszpenziójához argonatmoszféra alatt lassan hozzáadtunk 250 mg (0,53 mmol) (R/S)-1-{2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanont (35. példa szerinti vegyület). Fél órával később a keverékhez keverés közben hozzáadtunk 0,045 ml (0,64 mmol) 2-bróm-etanolt. A reakciókeveréket 48 órán keresztül 110 °C-on melegítettük, azonban csak kis mennyiségű termék képződött

(MS). A reakciókeverékhez hozzáadtunk 1,00 g kálium-karbonátot, 1,0 ml *N,N*-diizopropil-etil-amin és további 0,5 ml 2-brom-etanolt, ezt követően újabb 16 órán át folytattuk a melegítést, majd a lehűtött reakciókeverékből vákuumban eltávolítottuk az illékony komponenseket. A maradékot megosztottuk etil-acetát és víz között, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként etil-acetát → 5:95 térfogatarányú metanol/-etil-acetát oldószergradienst alkalmaztunk. Ennek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 78 mg mennyiségben (29 %-os kitermeléssel) izoláltuk a címvegyületet.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 515 (MH^+); $C_{26}H_{25}F_3N_4O_2S$ összegképletre számított = 514.

74. és 75. példa

(R/S)-1-{2-[(6,7-Difluor-1-metil-1*H*-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

és

(R/S)-1-{2-[(4,5-difluor-1-metil-1*H*-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

68 mg (1,7 mmol) 60 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperzió 10 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készített és jégfürdőben hűtött szuszpenziójához keverés közben lassan hozzáadtunk 400 mg (0,85 mmol) (R/S)-1-{2-[(4,5-difluor-1*H*-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanont (36. példa szerinti vegyület). Fél órával

később a keverékhez hozzáadtunk 266 mg (0,87 mmol) metil-jodidot, ezt követően a reakciókeveréket 72 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd megosztottuk víz és etil-acetát között. A szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát fellett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékként kapott nyers terméket HPLC-vel tisztítottuk [Supercosil ABZ⁺, 5:95 térfogatarányú (0,1 térfogat% trifluor-ecetsavat tartalmazó acetonitril)/(0,1 térfogat% trifluor-ecetsavat tartalmazó víz)], amelynek eredményeként az elválasztott címvegyületeket nyertük (a szerkezeti hozzárendelést NOE kísérletek segítségével végeztük).

- (R/S)-1-{2-[(6,7-difluor-1-metil-1*H*-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon: 76 mg

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 485 (MH⁺);

C₂₅H₂₃F₃N₄OS összegképletre számított = 484.

¹H-NMR δ (ppm): 0,75-1,85 (6H, széles m), 2,42 és 2,72 (3H, s), 0,85-3,15 (2H, széles m), 3,30 (1H, m), 3,42 (0,7H, m), 3,70 és 4,15 (3H, s), 4,25 (0,3H, m), 4,75 (0,3H, m), 5,10 (0,7H, m), 7,00 (3H, m), 7,35 (3H, m).

- (R/S)-1-{2-[(4,5-difluor-1-metil-1*H*-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon: 106 mg

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 485 (MH⁺);

C₂₅H₂₃F₃N₄OS összegképletre számított = 484.

¹H-NMR δ (ppm): 0,75-1,90 (6H, széles m), 2,25 és 2,70

(3H, s), 2,9-3,2 (2H, széles m), 3,15-3,45 (1,7H, széles m), 3,56 és 3,94 (3H, s), 4,25 (0,3H, m), 4,76 (0,3H, m), 5,09 (0,7H, m), 6,98 (3H, m), 7,08 (1H, m), 7,36 (2H, m).

76. példa

(R/S)-2-{{1-{{1-{{5-(4-Fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil}}-metanoil}}-2-piperidil}-metil}-3-benzofuránkarboxamid

480 mg (1,4 mmol) (R/S)-2-{{1-(2,2,2-trifluor-etanoil)-2-piperidil}-metil}-3-benzofuránkarbonitril (42. intermedier) 15 ml metanol és 3 ml víz elegyével készített oldatához hozzáadtunk 700 mg (4,9 mmol) kálium-karbonátot. A reakciókeveréket 75 percen keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot megosztottuk metilén-diklorid és víz között, majd pH 14-ig meglúgosítottuk. A vizes fázist metilén-dikloriddal háromszor extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. Maradékként 99 %-os kitermeléssel 0,34 g szilárd anyagot nyertünk.

67 mg (0,28 mmol) így nyert termék metilén-dikloridos oldatához hozzáadtunk 73 mg (0,30 mmol) 5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolkarbonsavat, 60 mg (0,30 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot (EDC.HCl) és 10 mg 1-hidroxi-benzotriazolt. A reakciókeveréket 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, majd közvetlenül felvittük egy gyárilag elkészített szilikagéloszlopra. Az

oszlopot etil-acetát/metanol oldószerkelegyekkel eluálva amorf szilárd anyag formájában és 8 mg mennyiségben (6 %-os kitermeléssel) a címvegyületet izoláltuk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 478 (MH⁺);
C₂₆H₂₄FN₃O₃S összegképletre számított = 477.

77. példa

(R/S)-2-{{1-[1-[4-(4-Fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolil]-metanoil]-2-piperidil}-metil}-3-benzofuránkarboxamid

A címvegyületet (R/S)-2-{{1-(2,2,2-trifluor-etanoil)-2-piperidil}-metil}-3-benzofuránkarbonitrilből (42. intermediér) és 61 mg (0,3 mmol) 4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-pirazolkarbonsavból, a 76. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Ennek eredményeként 5 %-os kitermeléssel 7 mg kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 461 (MH⁺);
C₂₆H₂₅FN₄O₃ összegképletre számított = 460.

78. példa

(R/S)-1-{{3-[(4,5-Difluor-1-metil-1H-2-benzimidazolil)-metil]-morfolino}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

A címvegyületet (R/S)-2-[4-{{1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanoil}-3-morfolinil}]-ecetsavból, a 27. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Ennek eredményeként 36 %-os kitermeléssel 93 mg kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 473 (MH⁺);
C₂₃H₁₉F₃N₄O₂S összegképletre számított = 472.

79. példa

(R/S)-1-[5-(4-Fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-1-{2- -[(furo[3,2-b]piridin-2-il)-metil]-1-piperidil}-metanon

A címvegyületet 120 mg (0,5 mmol) 5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolkarbonsavból és 108 mg (0,5 mmol) (R/S)-2-[(2-piperidil)-metil]-furo[3,2-b]piridinből (47. intermediér), a 4. példa szerinti eljárás alkalmazásával állítottuk elő. Szintelen, szilárd anyag formájában és 95 mg mennyiségben (43 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 436 (MH⁺);
C₂₄H₂₂FN₃O₂S összegképletre számított = 435.

80. példa

(R/S)-1-[4-(4-Fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolil]-1-{2- -[(furo[3,2-b]piridin-2-il)-metil]-1-piperidil}-metanon

A címvegyületet 110 mg (0,5 mmol) 4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolkarbonsavból és 108 mg (0,5 mmol) (R/S)-2-[(2-piperidil)-metil]-furo[3,2-b]piridinből (47. intermediér), a 4. példa szerinti eljárás alkalmazásával állítottuk elő. Szintelen, szilárd anyag formájában és 130 mg mennyiségben (62 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 419 (MH⁺);
C₂₄H₂₂FN₄O₂ összegképletre számított = 418.

81. példa

(R/S)-1-{2-[(3-Bróm-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[5- -(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

0,90 g (2 mmol) (*R/S*)-2-[(2-benzofuranil)-metil]-1-{[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-karbonil}-piperidin (1. példa szerinti vegyület) 10 ml vízmentes dietil-éter és 20 ml vízmentes metilén-diklorid elegyével készített és -12 °C-ra hűtött oldatához argonatmoszféra alatt 30 perc alatt cseppenként hozzáadtuk 0,36 g (2 mmol) bróm 10 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. Az így nyert oldatot 1,5 óra alatt környezeti hőmérsékletre melegítettük, majd 18 órán keresztül kevertük. Ezt követően a reakciókeveréket bepároltuk, majd a maradékot metilén-dikloriddal további három alkalommal ismét bepároltuk. A maradékként kapott amorf szilárd anyagot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként etil-acetát/hexán oldószerelegyeket alkalmaztunk. Amorf szilárd anyag formájában és 0,27 g mennyiségben (25 %-os kitermeléssel) a címvegyületet izoláltuk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 513 (MH⁺); C₂₅H₂₂⁷⁹BrFN₂O₂S összegképletre számított = 512.

82. példa

(*R/S*)-2-{[1-{1-[5-(4-Fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanoil}-2-piperidil]-metil}-3-benzofuránkarbonitril

270 mg (0,53 mmol) (*R/S*)-1-{2-[(3-bróm-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon (81. példa szerinti vegyület) 8 ml *N*-metil-pirrolidinonnal készített oldatához hozzáadtunk 96 mg (1,06 mmol) réz(I)-cianidot. A reakciókeveréket argonatmoszférában 6 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően lehű-

töttük, majd 80 ml víz és 50 ml etil-acetát keverékére öntöttük. Az így nyert keveréket Kieselguhr-on szűrtük, elválasztottuk a szűrletben lévő fázisokat, majd a vizes réteget etil-acetáttal kétszer extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, négyszer 50 ml vízzel mostuk, szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek eredményeként fehér, amorf szilárd anyag formájában és 94 mg mennyiségben (39 %-os kitermeléssel) a címvegyületet izoláltuk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 460 (MH^+);
 $C_{26}H_{22}FN_3O_2S$ összegképletre számított = 459.

83. példa

(R/S)-1-{2-[(5-Fluor-2-benzofuranil)-metil]-4-metil-1-piperazinil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

A címvegyületet (R/S)-3-[(5-fluor-2-benzofuranil)-metil]-1-metil-piperazinból (51. intermediér), az 1. példa szerinti eljárás alkalmazásával állítottuk elő.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 468 (MH^+);
 $C_{22}H_{23}F_2O_2S$ összegképletre számított = 467.

84. példa

(R/S)-1-{2-[(2-Benzofuranil)-metil]-4-metil-1-piperazinil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

A címvegyületet 0,89 g (3,8 mmol) (R/S)-3-[(2-benzofuranil)-metil]-1-metil-piperazinból (56. intermediér), az 1. példa szerinti eljárás alkalmazásával állítottuk elő. Ennek ered-

ményeként 32 %-os kitermeléssel 0,53 g címvegyületet nyertünk.

85. példa

(R/S)-1-{2-[(2-Benzofuranil)-metil]-1-piperazinil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon-hidroklorid

0,45 g (1 mmol) (R/S)-1-{2-[(2-benzofuranil)-metil]-4-metil-1-piperazinil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon (84. példa szerinti vegyület) 10 ml 1,2-diklór-etánnal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához argonatmoszféra alatt hozzáadtunk előbb 0,52 ml (3 mmol) *N,N*-diizopropil-etil-amint, majd 1-2 perc alatt cseppenként 0,77 ml (6 mmol) (1-klór-etil)-(klór-formiát)-ot. Öt perccel később a reakciókeveréket fél óra alatt környezeti hőmérsékletre melegítettük, majd 4,5 órán keresztül 65 °C-on melegítettük. Ezt követően a reakciókeverékhez hozzáadtunk további 0,62 ml (3 mmol) *N,N*-diizopropil-etil-amint, majd újabb 2 órán át folytattuk a melegítést. A reakciókeveréket végül lehűtöttük és bepároltuk. A maradékhoz hozzáadtunk 25 ml metanolt, ezt követően a keveréket 2,5 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk, majd lehűtöttük és bepároltuk. A maradékot megosztottuk 50 ml metilén-diklorid és 25 telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között, majd a vizes fázist kétszer 25 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként metanol/etil-acetát oldószerkeveréket alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,23 g mennyiségben (52 %-os kitermelés-

sel) a címvegyület szabad bázis formáját izoláltuk. A terméknek egy részletét átalakítottuk a hidrokloridsóvá, amelynek során a szabad bázis metanol/metilén-diklorid oldószerkeleggyel készített oldatát feleslegben alkalmazott 1 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldattal reagáltattuk. Az oldószer vákuumban végzett eltávolítása után amorf szilárd anyag formájában nyertük a címvegyületet.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 458 (MNa^+); $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ összegképletre számított = 435.

86. példa

1-[(R/S)-2-[(R/S)-1-(5-Fluor-2-benzofuranil)-1-hidroxi-metil]-4-metil-1-piperazinil]-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

A címvegyületet (R/S)-1-(5-fluor-2-benzofuranil)-1-[(R/S)-4-metil-2-piperazinil]-metanolból (57. intermedier) és 0,043 g (0,16 mmol) {[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-karbonil}-kloridból, az 1. példa szerinti eljárás alkalmazásával állítottuk elő. Ennek eredményeként 59 %-os kitermeléssel 0,043 g címvegyületet nyertünk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 506 (MNa^+); $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ összegképletre számított = 483.

87. példa

1-[(R/S)-2-[(R/S)-1-(5-Fluor-2-benzofuranil)-1-hidroxi-metil]-4-metil-1-piperazinil]-1-[2-(trifluor-metoxi)-fenil]-metanon

A címvegyületet (R/S)-1-(5-fluor-2-benzofuranil)-1-[(R/S)-

-4-metil-2-piperazinil]-metanolból (57. intermediér) és [2-(trifluor-metoxi)-benzoil]-kloridból, az 1. példa szerinti eljárás alkalmazásával állítottuk elő. Ennek eredményeként 50 %-os kitermeléssel 0,034 g címvegyületet nyertünk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 453 (MH⁺);
C₂₂H₂₀F₄N₂O₄ összegképletre számított = 452.

88. példa

(R/S)-1-[2-{[1-{1-[5-(4-Fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanoil}-2-piperidil]-metil}-3-benzofuranil]-etanon

A címvegyületet 320 mg (0,62 mmol) (R/S)-1-{2-[(3-bróm-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanonból (81. példa szerinti vegyület), a 68. példa szerinti eljárás alkalmazásával állítottuk elő. Ennek eredményeként 41 %-os kitermeléssel 120 mg címvegyületet nyertünk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 477 (MH⁺);
C₂₇H₂₅FN₂O₃S összegképletre számított = 476.

89a. és 89b. példa

(R)-1-[2-[(5,6-Difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil]-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

és

(S)-1-[2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil]-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

380 mg (R/S)-1-{2-[(5,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-me-

tanont (35. példa szerinti vegyület) Chiralpak AD oszlopon [250 mm × 19 mm belső átmérő; 10 μm szemcseméret; mozgó fázis: *n*-hexán, HiPerSiolv: etanol 99,7 térfogat% - 100 térfogat%, Analar: trietil-amin, Analar (90:10:0,25 térfogatarány): előkeverék: izokratikus eljárás; injektálás: 2,5 ml 20 mg/ml racemát koncentráció etanolban, 99,7 térfogat% - 100 térfogat%, Analar] elválasztottunk a címvegyületekre (a termékek sztereokémiáját nem asszignáltuk).

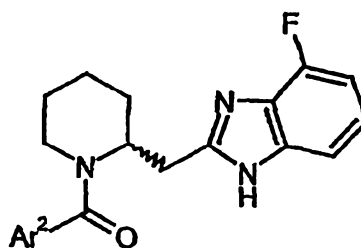
Gyorsabban eluálódó enantiomer (132 mg, >99,8 % e.e.).

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 471 (MH⁺); C₂₄H₂₁F₃N₄OS összegképletre számított = 470.

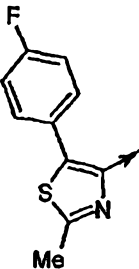
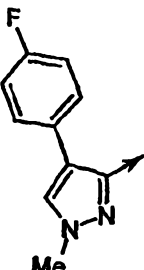
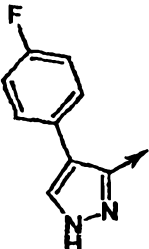
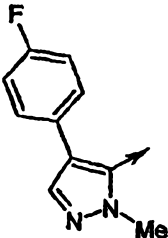
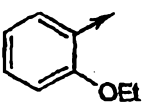
Lassabban eluálódó enantiomer (173 mg, >99,8 % e.e.).

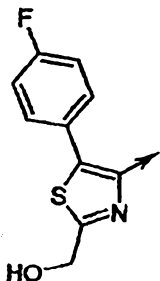
Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 471 (MH⁺); C₂₄H₂₁F₃N₄OS összegképletre számított = 470.

5. táblázat



A 113-118. példa szerinti vegyületeket a megfelelő karbonsavból és (*R/S*)-4-fluor-2-[(2-piridil)-metil]-1*H*-benzimidazolból, a 2. példában vagy a 4. példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő.

Példa	Ar ²	Eljárás	Tömegspektrum (elektrospray LC/MS)
113.		2. példa	mért = 453 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N ₄ OS összegképletre számított = 452
114.		2. példa	mért = 436 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₃ F ₂ N ₅ O összegképletre számított = 435
115.		2. példa	mért = 422 (MH ⁺); C ₂₃ H ₂₁ F ₂ N ₅ O összegképletre számított = 421
116.		2. példa	mért = 436 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₃ F ₂ N ₅ O összegképletre számított = 435
117.		2. példa	mért = 382 (MH ⁺); C ₂₂ H ₂₄ FN ₃ O ₂ összegképletre számított = 381

Példa	Ar ²	Eljárás	Tömegspektrum (elektrospray LC/MS)
118.		4. példa	mért = 467 (MH ⁺); C ₂₄ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₂ S összegképletre számított = 468 (API LC/MS)

119. példa

(R/S)-1-[5-(4-Fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-1-[2-{[4-(1-
-hidroxi-etil)-1H-2-benzimidazolil]-metil}-1-piperidil]-
-metanon

365 mg (R/S)-1-{2-[(4-acetil-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon (68. példa szerinti vegyület) 10 ml metanollal készített és 0-10 °C-ra hűtött oldatához 2 perc alatt részletekben hozzáadtunk 145 mg nátrium-[tetrahidrido-borát](1-) reagenst. A reakciókeveréket további 2,5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően hozzáadtunk 100 ml vizet, majd a keveréket metilén-dikloriddal kétszer extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként előbb hexán → etil-acetát oldószergradienst, majd 2:98 → 10:90 metanol/etil-acetát oldószergradienst alkalmaztunk. Szilárd anyag formájában 320 mg címvegyületet izoláltunk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 479 (MH^+);
 $C_{26}H_{27}FN_4O_2S$ összegképletre számított = 478.

120. példa

(R/S)-1-{2-[(2-Benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-klór-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

A címvegyületet 64 mg (R/S)-2-[(2-benzofuranil)-metil]-piperidinből (3. intermediér) és 76 mg 5-(4-klór-fenil)-2-metil-4-tiazolkarbonsavból, a 2. példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő.

Tömegspektrum (API LC/MS): mért = 451 (MH^+);
 $C_{25}H_{23}^{35}ClN_2O_2S$ összegképletre számított = 450.

121. példa

(R/S)-1-{2-[(3-Klór-furo[3,2-b]piridin-2-il)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

170 mg (R/S)-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-1-{2-[(furo[3,2-b]piridin-2-il)-metil]-1-piperidil}-metanon (79. példa szerinti vegyület) 4 ml metilén-dikloriddal készített és $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtött oldatához hozzáadtuk 28 mg klór 3 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeveréket előbb 30 percen keresztül $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, ezt követően 16 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd az oldatot telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként előbb hexán $\rightarrow$

etil-acetát oldószergradienst, majd 2:98 → 10:90 metanol/etil-acetát oldószergradienst alkalmaztunk. Szilárd anyag formájában 24 mg címvegyületet izoláltunk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 470 (MH⁺);
C₂₄H₂₁³⁵ClFN₃O₂S összegképletre számított = 469.

122. példa

(R/S)-1-{2-[(5,6-Difluor-1-metil-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-(hidroxi-metil)-4-tiazolil]-metanon

A címvegyületet 84 mg 5-(4-fluor-fenil)-2-(hidroxi-metil)-4-tiazolkarbonsavból és 86 mg (R/S)-5,6-difluor-1-metil-2-[(2-piperidil)-metil]-1H-benzimidazolból (61. intermedier), a 4. példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 15 mg címvegyületet nyertünk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 501 (MH⁺);
C₂₅H₂₃F₃N₄O₂S összegképletre számított = 500.

123. példa

(R/S)-1-{2-[(5-Klór-2-benzofuranil)-metil]-4-metil-1-piperazinil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

A címvegyületet 211 mg 5-(4-fluor-fenil)-2-(hidroxi-metil)-4-tiazolkarbonsavból és 200 mg 3-[(5-klór-2-benzofuranil)-metil]-1-metil-piperazinből (63. intermedier), az 1. példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 135 mg címvegyületet nyertünk.

Tömegspektrum (API⁺ LC/MS): mért = 484 (MH⁺);

$C_{25}H_{23}^{35}ClFN_3O_2S$ összegképletre számított = 483.

124. példa

(R/S)-1-{2-[(5-Klór-2-benzofuranil)-metil]-1-piperazinil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

A címvegyületet 95 mg (R/S)-1-{2-[(5-klór-2-benzofuranil)-metil]-4-metil-1-piperazinil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanonból (123. példa szerinti vegyület), a 85. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő.

A nyers terméket HPLC-vel tisztítottuk [Supercosil ABZ⁺, 5:95 térfogatarányú (0,1 térfogat% trifluor-ecetsavat tartalmazó acetonitril)/(0,1 térfogat% trifluor-ecetsavat tartalmazó víz)]. Ennek eredményeként 2 mg mennyiségben a címvegyület trifluor-acetát-sóját nyertük.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 470 (MH⁺);
 $C_{24}H_{21}^{35}ClFN_3O_2S$ összegképletre számított = 469.

125. példa

(R/S)-1-{2-[(5,7-Diklór-2-benzofuranil)-metil]-4-metil-1-piperazinil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

A címvegyületet 530 mg (R/S)-3-[(5,7-diklór-2-benzofuranil)-metil]-1-metil-piperazinból (65. intermediér) és 498 mg [[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-karbonil]-kloridból, az 1. példa szerinti eljárás alkalmazásával állítottuk elő. Ennek eredményeként 80 mg címvegyületet nyertünk.

Tömegspektrum (API⁺ LC/MS): mért = 518 (MH⁺);
 $C_{25}H_{22}^{35}Cl_2FN_3O_2S$ összegképletre számított = 517.

126. példa

**(R/S)-1-{2-[(5,7-Diklór-2-benzofuranil)-metil]-1-piperazinil}-
-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon**

A címvegyületet 72 mg (R/S)-1-{2-[(5,7-diklór-2-benzofuranil)-metil]-4-metil-1-piperazinil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanonból (125. példa szerinti vegyület), a 85. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. A nyers terméket HPLC-vel tisztítottuk [Supercosil ABZ⁺, 5:95 térfogatarányú (0,1 térfogat% trifluor-ecetsavat tartalmazó acetonitril)/(0,1 térfogat% trifluor-ecetsavat tartalmazó víz)]. Ennek eredményeként 6 mg mennyiségben a címvegyület trifluor-acetát-sóját nyertük.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 504 (MH⁺);
C₂₄H₂₀³⁵Cl₂FN₃O₂S összegképletre számított = 503.

127. példa

**(R/S)-1-[5-(4-Fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-1-{2-[(1H-2-
-indolil)-metil]-1-piperidil}-metanon**

520 mg (R/S)-2-[(2-piperidil)-metil]-1-{[2-(trimetil-szilil)-etoxil]-metil}-1H-indolból (67. intermediér) és 512 mg {[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-karbonil}-kloridból az 1. példa szerintihez hasonló eljárással 130 mg (R/S)-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-1-[2-{[1-{[2-(trimetil-szilil)-etoxil]-metil}-1H-2-indolil]-metil}-1-piperidil]-metanont állítottunk elő. Az így nyert amid 125 mg-ját feloldottuk 5 ml vízmentes tetrahidrofuránban, majd az oldatot 2,2 mmol) (tetra-butil-ammónium)-fluorid 5 ml tetrahidrofuránnal készített

oldatával reagáltattuk. Amikor a vékonyréteg-kromatográfiás analízis szerint a reakció már teljesen lejátszódott, a reakciókeveréket vízre öntöttük, majd a vizes keveréket etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A maradékot először szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként pentán $\rightarrow$ etil-acetát oldószergradienst alkalmaztunk. Az így izolált terméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tovább tisztítottuk, amelynek során eluensként 40:60 térfogatarányú etil-acetát/pentán oldószer-elegyet alkalmaztunk. Ennek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában 2,5 mg címvegyületet nyertünk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 434 (MH^+); $C_{25}H_{24}FN_3OS$ összegképletre számított = 433.

128. példa

(R/S)-5-[1-{2-[(2-Benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-metanoil]- -4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

A címvegyületet 65 mg (R/S)-2-[(2-benzofuranil)-metil]-piperidinből (3. intermediér) és 39 mg 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-5-karbonsavból, a 2. példában ismertetett eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 65 mg kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 391 (MH^+); $C_{23}H_{22}N_2O_4$ összegképletre számított = 390.

129. példa

(R/S)-1-{2-[(5-Bróm-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

A címvegyületet 488 mg {[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-karbonil}-kloridból és 530 mg (R/S)-2-[(5-bróm-2-benzofuranil)-metil]-piperidinből (70. intermediér), az 1. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 490 mg kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 513 (MH^+); $C_{25}H_{22}^{79}BrFN_2O_2S$ összegképletre számított = 512.

130. példa

(R/S)-1-{2-[(5-Ciano-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

A címvegyületet 420 mg (R/S)-1-{2-[(5-bróm-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanonból és réz(I)-cianidból, a 67. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 19 mg kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (API^+ LC/MS): mért = 460 (MH^+); $C_{26}H_{22}FN_3O_2S$ összegképletre számított = 459.

131. példa

(R/S)-1-{2-[(4-Bróm-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

A címvegyületet 0,89 g {[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-karbonil}-kloridból és 0,88 g (R/S)-2-[4-bróm-2-benzo-

furanil)-metil]-piperidinből (72. intermediér), az 1. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 0,45 g kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 513 (MH^+); $C_{25}H_{22}^{79}BrFN_2O_2S$ összegképletre számított = 512.

132. példa

(R/S)-1-{2-[(4-Ciano-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

A címvegyületet 400 mg (R/S)-1-{2-[(4-bróm-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanonból és és réz(I)-cianidból, a 67. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 80 mg kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (API^+ LC/MS): mért = 460 (MH^+); $C_{26}H_{22}FN_3O_2S$ összegképletre számított = 459.

133. példa

(R/S)-1-[5-(4-Fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-1-{2-[(3-metil-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-metanon

A címvegyületet 92 mg (R/S)-2-[3-metil-2-benzofuranil)-metil]-piperidinből (74. intermediér) és 190 mg 5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolkarbonsavból, a 4. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 18 mg kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (API^+ LC/MS): mért = 449 (MH^+); $C_{26}H_{25}FN_2O_2S$ összegképletre számított = 448.

134. példa

(R/S)-1-{2-[(4-Fluor-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

A címvegyületet 157 mg (R/S)-2-[4-fluor-2-benzofuranil)-metil]-piperidinből (76. intermediér) és 160 mg 5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolkarbonsavból, a 4. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 60 mg kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (API⁺ LC/MS): mért = 453 (MH⁺); C₂₅H₂₂F₂N₂O₂S
összegképletre számított = 452.

135. példa

(R/S)-1-{2-[(4-Fluor-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolil]-metanon

A címvegyületet 157 mg (R/S)-2-[4-fluor-2-benzofuranil)-metil]-piperidinből (76. intermediér) és 160 mg 4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolkarbonsavból, a 4. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 45 mg kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (API⁺ LC/MS): mért = 436 (MH⁺); C₂₅H₂₃F₂N₃O₂
összegképletre számított = 435.

136. példa

(R/S)-1-{2-[(4,6-Diklór-2-benzofuranil)-metil]-4-metil-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

A címvegyületet 241 mg {[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-karbonil}-kloridból és 263 mg (R/S)-3-[4,6-diklór-2-

-benzofuranil)-metil]-1-metil-piperazinból (78. intermediér), az 1. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 107 mg kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 518 (MH⁺);
C₂₅H₂₂³⁵Cl₂FN₃O₂S összegképletre számított = 517.

137. példa

(R/S)-1-{2-[(4,6-Diklór-2-benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

A címvegyületet 87 mg (R/S)-1-{2-[(4,6-diklór-2-benzofuranil)-metil]-4-metil-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanonból (136. példa szerinti vegyület), a 85. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. A nyers terméket HPLC-vel tisztítottuk [Supercosil ABZ⁺, 5:95 térfogatarányú (0,1 térfogat% trifluor-ecetsavat tartalmazó acetonitril)/(0,1 térfogat% trifluor-ecetsavat tartalmazó víz)]. Ennek eredményeként a címvegyület trifluor-acetát-sóját nyertük.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 504 (MH⁺);
C₂₄H₂₀³⁵Cl₂FN₃O₂S összegképletre számított = 503.

138. példa

(R/S)-1-{2-[(2-Benzofuranil)-metil]-1-pirrolidinil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

A címvegyületet 114 mg (R/S)-2-[(2-benzofuranil)-metil]-pirrolidinből (81. intermediér) és 147 mg 5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolkarbonsavból, a 4. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 45 mg kívánt

terméket nyertünk.

Tömegspektrum (API^+ LC/MS): mért = 421 (MH^+); $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$
összegképletre számított = 420.

139. példa

(R/S)-1-{2-[(2-Benzofuranil)-metil]-1-pirrolidinil}-1-[4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolil]-metanon

A címvegyületet 114 mg (R/S)-2-[(2-benzofuranil)-metil]-pirrolidinből (81. intermediér) és 137 mg 4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolkarbonsavból, a 4. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 29 mg kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (API^+ LC/MS): mért = 404 (MH^+); $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2$
összegképletre számított = 403.

140. példa

(R/S)-1-{2-[(Benzo[b]tiofén-2-il)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon

A címvegyületet 133 mg (R/S)-2-[(benzo[b]tiofén-2-il)-metil]-piperidinből (83. intermediér) és 136 mg 5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolkarbonsavból, a 4. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 40 mg kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (API^+ LC/MS): mért = 451 (MH^+); $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{OS}_2$
összegképletre számított = 450.

141. példa

(R/S)-1-{2-[(Benzo[b]tiofén-2-il)-metil]-1-piperidil}-1-[4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolil]-metanon

A címvegyületet 133 mg (R/S)-2-[(benzo[b]tiofén-2-il)-metil]-piperidinből (83. intermediér) és 140 mg 4-(4-fluor-fenil)-1-metil-1H-3-pirazolkarbonsavból, a 4. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 6 mg kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (API⁺ LC/MS): mért = 434 (MH⁺); C₂₅H₂₄FN₃OS összegképletre számított = 433.

142. példa

(R/S)-1-{2-[(Benzo[b]tiofén-2-il)-metil]-1-piperidil}-1-(8-kinolil)-metanon

A címvegyületet 133 mg (R/S)-2-[(benzo[b]tiofén-2-il)-metil]-piperidinből (83. intermediér) és 109 mg 8-kinolinkarbonsavból, a 4. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 4 mg kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (API⁺ LC/MS): mért = 387 (MH⁺); C₂₄H₂₂N₂O₂S összegképletre számított = 386.

143. példa

(R/S)-1-{2-[(2-Benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-(2-metil-5-fenil-4-tiazolil)-metanon

A címvegyületet 100 mg (R/S)-2-[(2-benzofuranil)-metil]-piperidinből (3. intermediér) és 122 mg {[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-karbonil}-kloridból, az 1. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 90 mg

kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 417 (MH^+);
 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ összegképletre számított = 416.

144. példa

1-{(S)-2-[(5,6-Difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-
-pirrolidinil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-(hidroxi-metil)-4-
-tiazolil]-metanon

A címvegyületet 153 mg (S)-5,6-difluor-[(2-pirrolidinil)-metil]-1H-benzimidazolból (27. intermediér) és 205 mg 5-(4-fluor-fenil)-2-(hidroxi-metil)-4-tiazolkarbonsavból, a 4. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 65 mg kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 473 (MH^+);
 $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ összegképletre számított = 472.

145. példa

(R/S)-1-{2-[(2-Benzofuranil)-metil]-1-piperidil}-1-[2-(3-
-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-fenil]-metanon

A címvegyületet 108 mg (R/S)-2-[(2-benzofuranil)-metil]-piperidinből (3. intermediér) és 102 mg 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-benzoesavból, a 2. példa szerinti eljáráshoz hasonlóan állítottuk elő. Ennek eredményeként 33 mg kívánt terméket nyertünk.

Tömegspektrum (elektrospray LC/MS): mért = 402 (MH^+);
 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ összegképletre számított = 401.

146a. és 146b. példa

**(R)-1-{2-[(4,6-Difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-
-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon**

és

**(S)-1-{2-[(4,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-
-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanon**

(a 32. példa szerinti vegyület enantiomerei)

Az (R/S)-1-{2-[(4,6-difluor-1H-2-benzimidazolil)-metil]-1-piperidil}-1-[5-(4-fluor-fenil)-2-metil-4-tiazolil]-metanont (32. példa szerinti vegyület) az alábbi eljárások alkalmazásával választottuk el a címvegyületekre (a termékek sztereokémiáját nem asszignáltuk).

Analitikai elválasztás

10 µl meghígított mintát (a vegyület metanolos oldatát) analitikai ChiralCel OD oszlopon (4,6 × 250 mm, 10 µm) választottuk el. Ennek során egy, a következő rendszer-paraméterekkel rendelkező Berge Analytical SFC (Super Critical Fluid) berendezést használtunk: mozgó fázis = 90 % szén-dioxid/10 % szerves modifikátor, szerves modifikátor = 90:10 térfogatarányú metanol/kloroform, 20,685 MPa (3000 psi), 2 ml/perc, 40 °C, λ = 254 nm.

Az enantiomerek 6,4 percnél és 8,1 percnél eluálódtak.

Preparatív elválasztás

Az arányos nagyítást egy Prochrom Super C.20 berendezés alkalmazásával hajtottuk végre. A berendezés a következő paraméterekkel üzemelt: 40 °C, 21 MPa, 40 g/perc, szén-dioxid + 4,5 ml/perc szerves modifikátor (lásd fent), λ = 300 nm,

ChiralCel OD 20 × 250 mm, 10 µm oszlop. Ciklusonként 30 mg racemátot vezettünk be. Minta-koncentráció = 875 mg/13 ml oldószer (minta-oldószer: 5 ml kloroform és 8 ml metanol). Ciklusidő = 17 perc. Az enantiomerek 10,2 percnél és 13,6 percnél eluálódtak. Az elúciós időt a csúcs maximumánál mértük.

Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a találmány a fentiekben ismertetett egyedi és előnyös csoportok valamennyi kombinációjára kiterjed.

Az orexin-1 receptor antagonistá aktivitás meghatározása

Az (I) általános képletű vegyületek orexin-1 receptor antagonistá aktivitását a következő kísérleti eljárásnak megfelelően határoztuk meg.

Kísérleti eljárás

2 mM L-glutamint, 0,4 mg/ml H418 Sulphate-ot (Gibco BRL) és 10 % termikusan inaktivált magzati borjúsérumot (Gibco BRL) tartalmazó sejtmédiumban (Earl-sókat tartalmazó MRM médium) a humán orexin-1 receptort expresszáló CHO-DG44 sejteket növesztettünk. A sejteket 20 000 sejt/100 µl/vájat mennyiségben olyan, fekete tiszta aljú steril lemezekre (Costar) oltottuk, amelyeket előzetesen 10 µg/vájat poli-L-lizinnel (Sigma) vontunk be. A leoltott lemezeket 5 % szén-dioxid atmoszférában egy éjszakán keresztül 37 °C-on inkubáltuk.

Az agonistákból 1:1 térfogatarányú víz/dimetil-szulfoxid oldószerkeleggyel 1 mM törzsoldatokat készítettünk. Az EC₅₀ értékeket (a maximális válasz 50 %-ának kialakításához szükséges

koncentrációkat) probenecidet tartalmazó Tyrode-pufferrel (10 mM HEPES-ben 145 mM NaCl, 10 mM glükóz, 2,5 mM KCl, 1,5 mM CaCl₂, 1,2 mM MgCl₂ és 2,5 mM probenecid; pH 7,4) készített 11x fél log egység hígítások (Biomek 2000, Beckman) alkalmazásával határoztuk meg. Az antagonistákból 100 % dimetil-szulfoxiddal 10 mM törzsoldatokat készítettünk. Az antagonista IC₅₀ értékeket (az agonista válasz 50 %-os gátlásához szükséges koncentrációkat) 3,0 nM humán orexin-A-val szemben, 10 % dimetil-szulfoxidot és probenecidet tartalmazó Tyrode-pufferrel készített 11x fél log egység hígítások alkalmazásával határoztuk meg.

A vizsgálat napján minden egyes vájathoz hozzáadtunk (Quadra, Tomtec) 50 µl olyan sejtmédiumot, amely probenecidet (Sigma) és Fluo3AM-et (Texas Fluorescence Laboratories), és így — az előbbi sorrendnek megfelelően — 2,5 mM, illetve 4 µM végkoncentrációt értünk el. A 96-vájatú lemezeket 5 % szén-dioxid atmoszférában 60 percen keresztül 37 °C-on inkubáltuk. A festéket tartalmazó oldatot ezt követően aspiráltuk, majd a sejteket probenecidet és 0,1 % zselatint (Denley Cell Wash) tartalmazó 4 × 150 µl Tyrode-pufferrel mostuk. Minden egyes vájatban 125 µl puffert hagytunk. A vájatokhoz 25 µl antagonistát vagy puffert adtunk, ezt követően a sejtlemezeket óvatosan rázattuk, majd 5 % szén-dioxid atmoszférában 30 percen keresztül 37 °C-on inkubáltuk. Ezt követően a sejtlemezeket a Flurescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices) berendezésbe helyeztük. A festék konzisztenciájának az értékeléséhez a hatóanyag hozzáadása előtt egyetlen felvételt készítettünk a

sejtlemezről (szignál teszt). Az alkalmazott protokoll szerint 60 felvételt készítettünk 1 másodperces időintervallumokkal, majd további 24 felvételt készítettünk 5 másodperces időintervallumokkal. Folyamatos leolvasás közben 20 másodperc elteltével elvégeztük az agonisták hozzáadását (a FLIPR-rel). Minden egyes vájat esetén meghatároztuk a teljes vizsgálati idő alatti csúcs fluoreszcenciát, majd ebből az értékből kivontuk az 1-19. leolvasás átlagértékét. A koncentráció/hatás érték meghatározásához a fluoreszcencia csúcs növekedését a vegyület-koncentráció függvényében ábrázoltuk, majd egy négyparaméteres logisztikus illesztés alkalmazásával iteratív görbeillesztést végeztünk [annak megfelelően, ahogyan az a következő helyen ismertetésre került: Bowen and Jerman, TIPS, 16, 413-417 (1995)]. Az antagonisták K_b értékeit a következő egyenlet alkalmazásával számítottuk ki:

$$K_b = IC_{50} / (1 + ([3/EC_{50}]))$$

ahol EC_{50} a humán orexin-A-nak a vizsgálatban meghatározott hatékonysága (nM egységben), és IC_{50} moláris egységben van kifejezve.

Az ebben az eljárásban tesztelt, a példákban ismertetett vegyületek $>7,0-9,4$ pKb értékekkel rendelkeztek a humán klónozott orexin-1 receptornál.

Az (I) általános képletű vegyületek orexin-2 receptor antagonisták aktivitását a következő kísérleti eljárásnak megfe-

lelően határoztuk meg.

Kísérleti eljárás

2 mM L-glutamint, 0,4 mg/ml H418 Sulphate-ot (Gibco BRL) és 10 % termikusan inaktivált magzati borjúsérumot (Gibco BRL) tartalmazó sejtmédiumban (Earl-sókat tartalmazó MRM médium) a humán orexin-2 receptort expresszáló CHO-DG44 sejteket növesztettünk. A sejteket 20 000 sejt/100 μ l/vájat mennyiségben olyan, fekete tiszta aljú steril lemezekre (Costar) oltottuk, amelyeket előzetesen 10 μ g/vájat poli-L-lizinnel (Sigma) vontunk be. A leoltott lemezeket 5 % szén-dioxid atmoszférában egy éjszakán keresztül 37 °C-on inkubáltuk.

Az agonistákból 1:1 térfogatarányú víz/dimetil-szulfoxid oldószerkeleggyel 1 mM törzsoldatokat készítettünk. Az EC₅₀ értékeket (a maximális válasz 50 %-ának kialakításához szükséges koncentrációkat) probenecidet tartalmazó Tyrode-pufferrel (10 mM HEPES-ben 145 mM NaCl, 10 mM glükóz, 2,5 mM KCl, 1,5 mM CaCl₂, 1,2 mM MgCl₂ és 2,5 mM probenecid; pH 7,4) készített 11x fél log egység hígítások (Biomek 2000, Beckman) alkalmazásával határoztuk meg. Az antagonistákból 100 % dimetil-szulfoxiddal 10 mM törzsoldatokat készítettünk. Az antagonistá IC₅₀ értékeket (az agonista válasz 50 %-os gátlásához szükséges koncentrációkat) 3,0 nM humán orexin-A-val szemben, 10 % dimetil-szulfoxidot és probenecidet tartalmazó Tyrode-pufferrel készített 11x fél log egység hígítások alkalmazásával határoztuk meg.

A vizsgálat napján minden egyes vájathoz hozzáadtunk (Quadra, Tomtec) 50 μ l olyan sejtmédiumot, amely probenecidet

(Sigma) és Fluo3AM-et (Texas Fluorescence Laboratories), és így — az előbbi sorrendnek megfelelően — 2,5 mM, illetve 4 μ M végkoncentrációt értünk el. A 96-vájatú lemezeket 5 % szén-dioxid atmoszférában 60 percen keresztül 37 °C-on inkubáltuk. A festéket tartalmazó oldatot ezt követően aspiráltuk, majd a sejteket probenicidet és 0,1 % zselatint (Denley Cell Wash) tartalmazó 4 × 150 μ l Tyrode-pufferrel mostuk. Minden egyes vájatban 125 μ l puffert hagytunk. A vájatokhoz 25 μ l antagonistát vagy puffert adtunk, ezt követően a sejtlemezeket óvatosan rázattuk, majd 5 % szén-dioxid atmoszférában 30 percen keresztül 37 °C-on inkubáltuk. Ezt követően a sejtlemezeket a Flurescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices) berendezésbe helyeztük. A festék konzisztenciájának az értékeléséhez a hatóanyag hozzáadása előtt egyetlen felvételt készítettünk a sejtlemezről (szignál teszt). Az alkalmazott protokoll szerint 60 felvételt készítettünk 1 másodperces időintervallumokkal, majd további 24 felvételt készítettünk 5 másodperces időintervallumokkal. Folyamatos leolvasás közben 20 másodperc elteltével elvégeztük az agonisták hozzáadását (a FLIPR-rel). Minden egyes vájat esetén meghatároztuk a teljes vizsgálati idő alatti csúcs fluoreszcenciát, majd ebből az értékből kivontuk az 1-19. leolvasás átlagértékét. A koncentráció/hatás érték meghatározásához a fluoreszcencia csúcs növekedését a vegyület-koncentráció függvényében ábrázoltuk, majd egy négyparaméteres logisztikus illesztés alkalmazásával iteratív görbeillesztést végeztünk [annak megfelelően, ahogyan az a következő helyen ismertetésre került: Bowen and Jerman, TIPS, 16, 413-417

(1995)]. Az antagonista K_b értékeket a következő egyenlet alkalmazásával számítottuk ki:

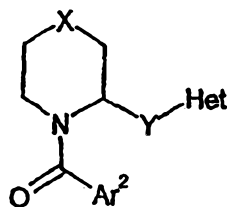
$$K_b = IC_{50} / (1 + ([3/EC_{50}]))$$

ahol EC_{50} a humán orexin-A-nak a vizsgálatban meghatározott hatékonysága (nM egységben), és IC_{50} moláris egységben van kifejezve.

Az ebben az eljárásban tesztelt, a példákban ismertetett vegyületek <6,5-8,4 közötti pK_b értékekkel rendelkeztek a humán klónozott orexin-2 receptornál.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy (I) általános képletű vegyület



(I)

— amelynek képletében

X jelentése kémiai kötés, oxigénatom, $>NR^3$ vagy $-(CH_2)_n-$ általános képletű csoport;

n értéke 1, 2 vagy 3;

Y jelentése $>CH_2$, $>CO$, $>CH(OH)$ vagy $-CH_2CH(OH)-$ képletű csoport;

Het jelentése a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott legfeljebb 4 heteroatomot tartalmazó, adott esetben szubsztituált biciklusos heteroaril-csoport;

Ar^2 jelentése fenilcsoport vagy a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott legfeljebb 3 heteroatomot tartalmazó öt- vagy hattagú heterociklusos csoport, ahol a fenilcsoport vagy a heterociklusos csoport R^1 csoporttal és adott esetben további szubsztituensekkel szubsztituált; vagy

Ar^2 jelentése adott esetben szubsztituált biciklusos aromás vagy adott esetben szubsztituált, a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott legfeljebb 3 heteroatomot tartalmazó biciklusos heteroaromás csoport;

R^1 jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkoxicsoport, halogénatom, cianocsoport, adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált, a nitrogén-, oxigén- és kénatom közül kiválasztott legfeljebb 4 heteroatomot tartalmazó, öt- vagy hattagú heterociklusos csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport, ami más, mint ha Het jelentése indolilcsoport, ahol R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

azzal a megkötéssel, hogy

ha X jelentése iminocsoport, Y jelentése metilénecsoprt, és Het jelentése indolilcsoport, akkor Ar^2 jelentése 3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil-csoporttól eltérő;

és a vegyület

(2R)-(3,5-diklór-benzoil)-2-[(1H-3-indolil)-metil]-piperazintól,

(2R)-[3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil]-2-[(1H-3-indolil)-metil]-piperazintól és

1-benzoil-2-[(1H-3-indolil)-metil]-piperazintól eltérő —

és gyógyászatilag elfogadható sói.

2. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben X jelentése metilénecsoprt.

3. Egy 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület, amelyben Ar^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenil-, piridil-, tiazolil-, pirazolil-, piridazinil-, tienil-, naftil-, triazo-

lil-, izoxazolil-, kinolil- vagy izokinolilcsoport.

4. Egy 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben R^1 jelentése adott esetben szubsztituált fenil-, piri-dil-, pirazolil-, pirimidinil- vagy oxadiazolilcsoport.

5. Egy 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben Ar^2 adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos hidroxil-alkil-csoporttal, R^aR^bN - általános képletű csoporttal, 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal, $R^aR^bN(CH_2)_n$ - általános képletű csoporttal, 1-4 szénatomos acilcsoporttal és/-vagy (1-4 szénatomos alkil)-amido-csoporttal szubsztituált.

6. Egy 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben Het jelentése benzimidazolil-, benzofuranil- vagy benzoxazolil-csoport.

7. Egy 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben Y jelentése metilén-csoport.

8. Egy, az 1-146. példában meghatározott (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

9. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1-8. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját, és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

10. Eljárás olyan betegségek vagy rendellenességek kezelésére, amelyekben egy humán orexin receptor antagonistájára van szükség, **azzal jellemezve**, hogy egy ezt igénylő alanynak beadjuk egy 1-8. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható származékának a hatásos mennyiségét.

11. Eljárás olyan betegségek vagy rendellenességek kezelésére, amelyekben egy humán orexin receptor antagonistájára van szükség, **azzal jellemezve**, hogy egy ezt igénylő alanynak hatásos mennyiségben (2R)-(3,5-diklór-benzoil)-2-[(1H-3-indolil)-metil]-piperazint, (2R)-[3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil]-2-[(1H-3-indolil)-metil]-piperazint vagy 1-benzoil-2-[(1H-3-indolil)-metil]-piperazint adunk be.

A meghatalmazott:

Berzsi Katalin
szempontigényvezető
az S.B.G. & R. Kft. nevében
H-1062 Budapest, Andrássy út 115
Telefon: 461-0000 Fax: 461-0099

rajz nélkül

2004. 06. 25.

PR