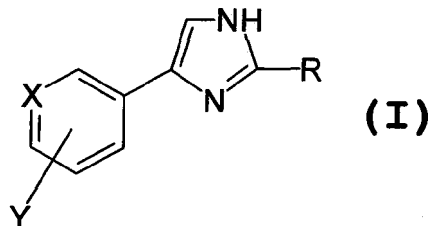


P0301218

KIVONAT

NYOMDAPELDÁNY
MÁSOLATA**Szubsztituált imidazol neuropeptid Y Y5-receptor antagonisták**

A találmány tárgyát az

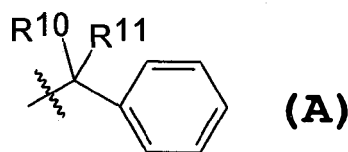


általános képletű vegyületek — ahol

X metincsoport (=CH-) vagy nitrogénatom;

Y hidrogén- vagy halogénatom, trihalogén-alkil-, alkil-, alkenil-, cikloalkil-, merkaptó-, alkil-tio- vagy ciano-csoport;

R alkil-, trifluor-metil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, heterocikloalkil-alkil-, heteroaril-alkil-, adamantil-, valamint adott esetben szubsztituált fenil-, fenoxi-alkil-, (fenil-tio)-alkil-, piridil-, tienil-, tiazolil-, pirazinil- vagy 1,2,5,6-tetrahidropiridinil-csoport vagy



általános képletű csoport, amelyben R¹⁰ és R¹¹ hidrogénatom, alkilcsoport, vagy együtt cikloalkilcsoportot képeznek — és sóik, szolvátjaik vagy N-oxidjaik, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, továbbá alkalmazásuk képezik.

P0301218

Szubsztituált imidazol neuropeptid Y Y5-receptor antagonisták

alkalmazásuk és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

KÖZZETETELI PÉLDÁNY

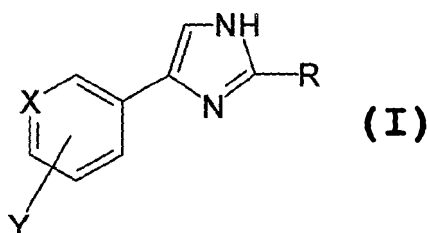
AZ

A találmány tárgyát 4-(fenil vagy piridil)-imidazol-származékok, amelyek a neuropeptid Y Y5-receptorok szelektív antagonistái, ennél fogva táplálkozási betegségek kezelésére alkalmazhatók, ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és a vegyületeket hasznosító gyógykezelési eljárások képezik.

A neuropeptid Y egy 36 aminosavból álló peptid, amely szinte mindenütt megtalálható a központi és a perifériás idegrendszerben, és amely különböző receptoraltípusokon keresztül egy sor fiziológiás hatást közvetít. Állatkísérletekben kimutatták, hogy a neuropeptid Y rendkívül erősen stimulálja a táplálékfelvételt, továbbá bebizonyították, hogy a neuropeptid Y Y5-receptoraltípusának aktiválása hiperfágiát és csökkent termogenezist eredményez. Következésképpen azok a vegyületek, amelyek az Y5-receptorokon antagonizálják a neuropeptid Y-t, számításba vehetők különféle táplálkozási betegségek, például a kóros elhízás és a hiperfágia kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként.

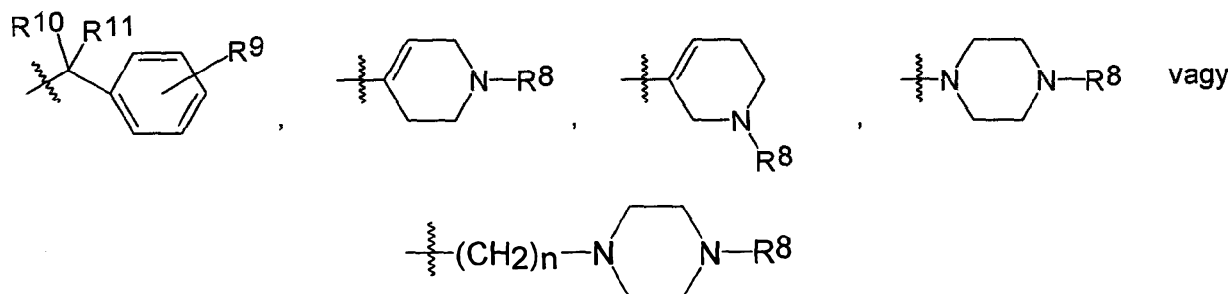
Tudomásunk van szubsztituált imidazolok különböző gyógyászati és gyógyászaton kívüli alkalmazásáról. A WO 99/01128 számú szabadalmi iratban szubsztituált diaril-imidazolokat írnak le NPY Y5-receptor antagonistaként.

A találmány tárgyát képezik mindenekelőtt az



általános képletű vegyületek — amely képletben

- X jelentése metincsoport ($=CH-$) vagy nitrogénatom;
- Y jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül hidrogén- és halogénatom, valamint trihalogén-alkil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkenil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxil-, merkaptó-, 1-6 szénatomos alkil-tio- vagy cianocsoport közül kerülhetnek ki;
- R jelentése R^1 -fenil- vagy R^1 -piridil- általános képletű csoport, adamantilcsoport, $-(CH_2)_n-O-(R^9\text{-fenil})$ vagy $-(CH_2)_n-S-(R^9\text{-fenil})$ általános képletű csoport, trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, 4-6-tagú, 3-5 szénatomot és az $-NR^8$ - általános képletű csoport, valamint oxigén- és kénatom közül választható 1-3 gyűrűtag heteroelemet tartalmazó heterocikloalkilcsoport, heterocikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, amelyben a heterocikloalkilcsoport a fenti meghatározás szerinti csoportok közül kerülhet ki, heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport vagy az



általános képletű csoportok valamelyike, azzal a megkötéssel, hogy olyan esetben, amikor R jelentése R^1 -fenil- vagy R^1 -piridil- általános képletű csoport, adamantilcsoport,

$-(CH_2)_n-O-(R^9\text{-fenil})$ vagy $-(CH_2)_n-S-(R^9\text{-fenil})$ általános képletű csoport, trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, Y csak 3-helyzetű trifluor-metil-csoportot jelenthet;

n értéke 0, 1, 2 vagy 3;

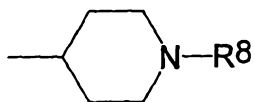
R^1 jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-, nitro-, formil- vagy 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CH_2)_pNR^4R^5$, $-(CH_2)_pNR^4R^6$ vagy $-NR^4SO_2R^7$ általános képletű csoport, formil-amino-csoport, $-NR^4CONR^5$ vagy $-NHC(O)NR^4R^5$ általános képletű csoport és aril- vagy heteroarilcsoport közül kerülhetnek ki;

p értéke 0, 1, 2 vagy 3;

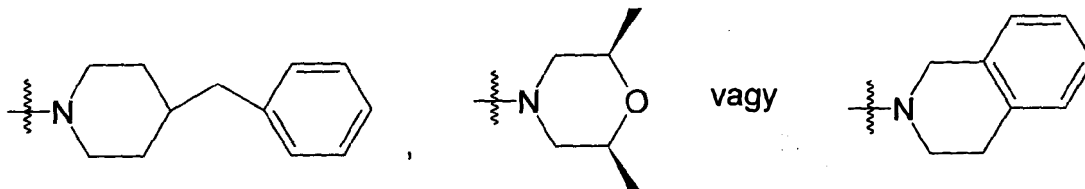
R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^5 jelentése 1-6 szénatomos alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy R^4 és R^5 egyike 1-6 szénatomos alkilcsoporttól eltérő jelentésű, továbbá azzal a megkötéssel, hogy olyan esetben, amikor R^4 hidrogénatomot jelent, R^5 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoporttól eltérő; vagy R^4 és R^5 együttes jelentése 3-6 szénatomos alkilén-csoport, amely a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódik, 4-7-tagú gyűrűt képez; vagy R^4 és R^5 együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrűt képez, amelyben egy vagy két gyűrűtag az oxigén- és kénatom, valamint $-NR^{12}-$ általános képletű csoport közül egymástól függetlenül választható heteroelem;

R^6 jelentése 3-7 szénatomos cikloalkil-, benzil- vagy difenil-metil-csoport vagy



általános képletű csoport; vagy R^4 és R^6 együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, egy



képletű csoportot képez;

R^7 jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, benzil-, aril- vagy heteroarilcsoport;

R^8 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkil-karbonil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-karbonil-, aroil- vagy heteroaroilcsoport, $-SO_2-R^7$ általános képletű csoport, aril- vagy heteroarilcsoport, $-CONR^4R^5$ általános képletű csoport vagy 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport;

R^9 jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxicssoport, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport közül kerülhetnek ki;

R^{10} és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy R^{10} és R^{11} együttesen a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 3-7-tagú gyűrűt képez; és

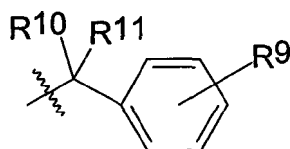
R^{12} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkil-karbonil-csoport, $-SO_2-R^7$, R^9 -fenil- vagy $-CONR^4R^5$ általános képletű csoport, valamint 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-, formil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-, benzil-, benzoil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-karbonil-, [fenil-(1-6 szénatomos

alkil)]-karbonil-, piridil-metil-, piridil-karbonil-, N,N-di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil- vagy 4-tetrahidropiránil-csoport —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik, szolvátjaik vagy N-oxidjaik.

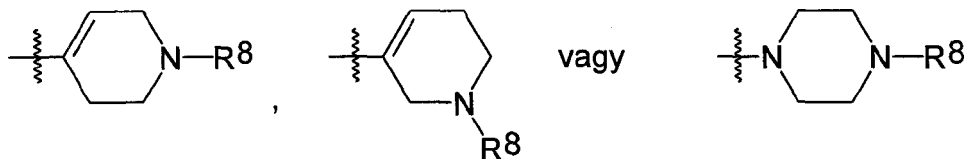
Az előnyös vegyületek egyik csoportját képezik azok, amelyek képletében R jelentése a fent megadott, R^1 jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek 1-6 szénatomos hidroxi-alkil-, nitro-, formil- vagy 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, $-(CH_2)_p-NR^4R^5$ vagy $-NHC(O)NR^4R^5$ általános képletű csoport, valamint aril- vagy heteroarilcsoport közül kerülnek ki, és p értéke 0, 1 vagy 2.

Az előnyös vegyületek egy másik csoportjába azok a vegyületek sorolhatók, amelyek képletében R jelentése adamantilcsoport, $-(CH_2)_n-O-(R^9\text{-fenil})$ vagy $-(CH_2)_n-S-(R^9\text{-fenil})$ általános képletű csoport, trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)- vagy heterocikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport vagy



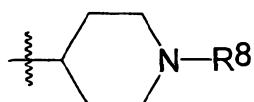
általános képletű csoport.

Az előnyös vegyületek egy további csoportjába azok a vegyületek tartoznak, amelyek képletében R jelentése heterocikloalkilcsoport vagy az



általános képletű csoportok valamelyike, ahol a heterocikloal-

kilcsoport egy



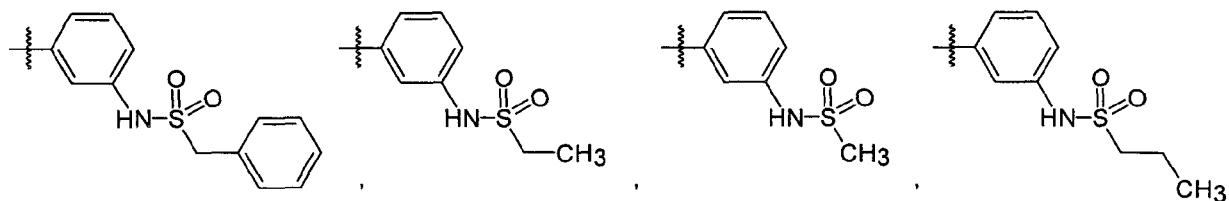
általános képletű csoport, és R^8 előnyösen 1-6 szénatomos alkil-, -karbonil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-karbonil-, aroil- vagy heteraroilcsoportot, $-SO_2-R^7$ általános képletű csoportot, aril- vagy heteroarilcsoportot vagy $-CONR^4R^5$ általános képletű csoportot jelent.

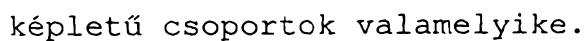
Az előnyös vegyületek még további csoportját képezik azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében az R jelentésének megfelelő R^1 -fenil- vagy R^1 -piridil- általános képletű csoport egy



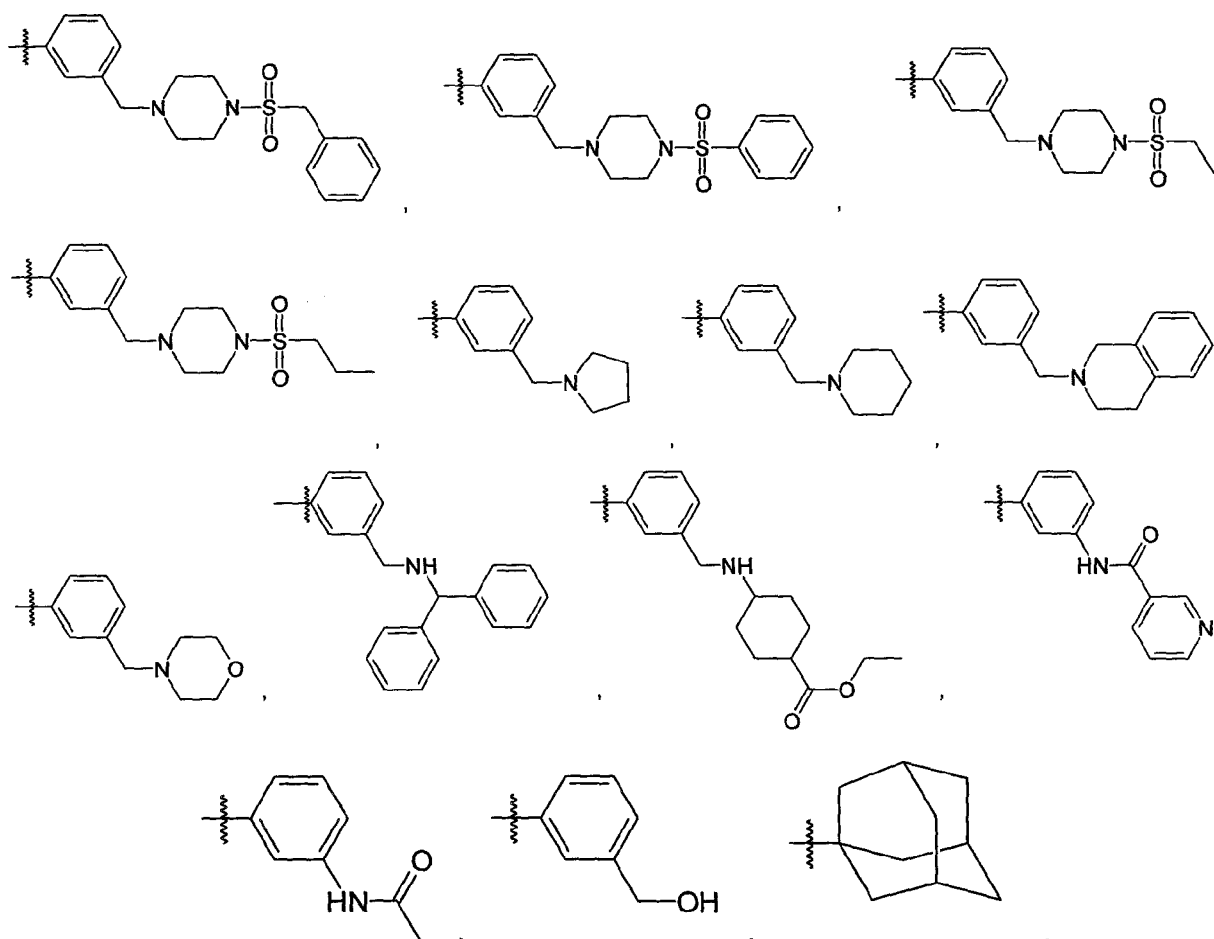
általános képletű csoport, ahol R^1 előnyös jelentése $-NR^4-SO_2R^7$ általános képletű csoport, amelyben R^4 hidrogénatomot vagy egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoportot, és R^7 egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent.

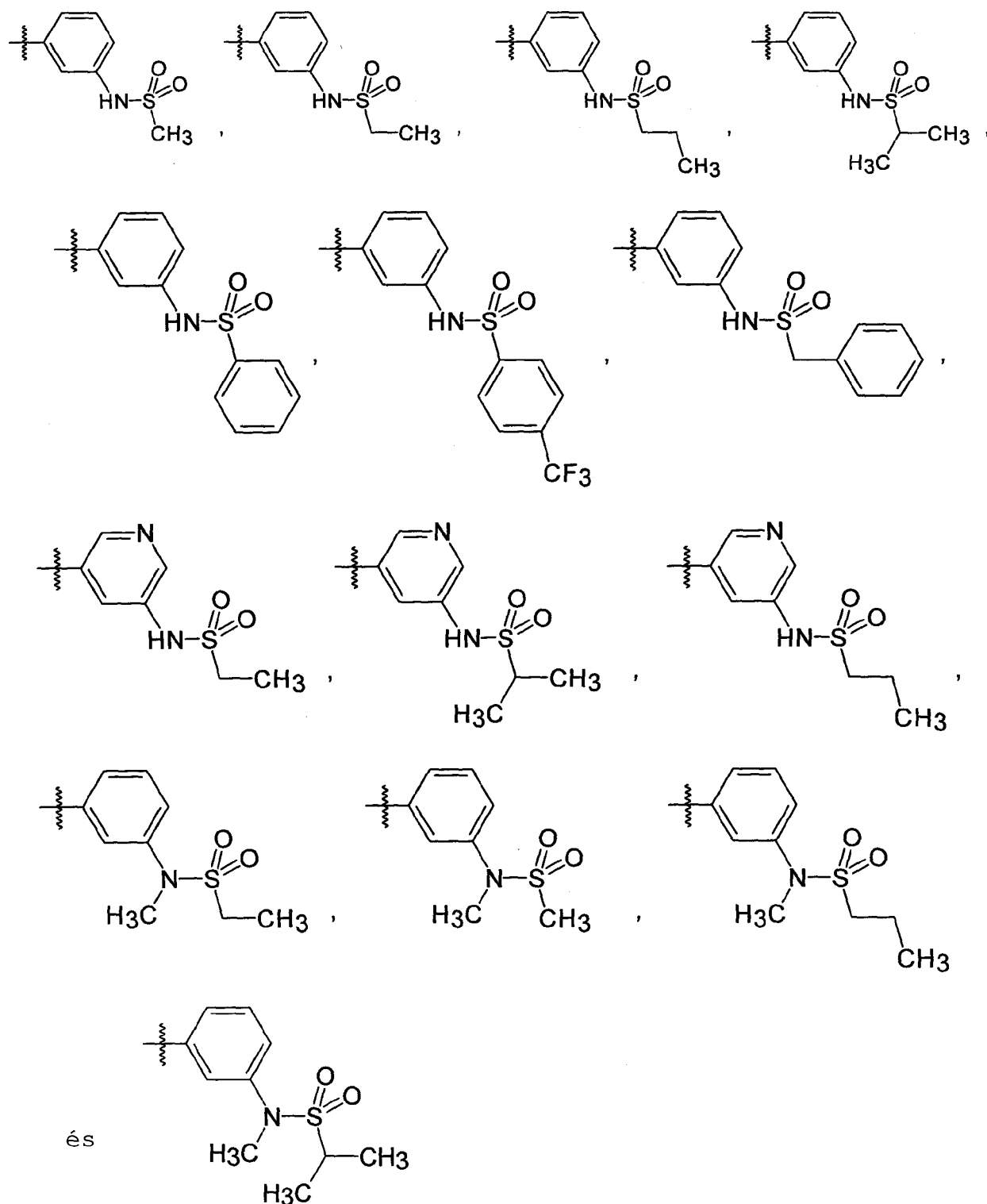
Előnyösek továbbá azok a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X jelentése metincsoport, Y jelentése trifluor-metil-csoport, R jelentése pedig a





A találmány szerinti előnyös vegyületek egy további csoportjába azok az (I) általános képletű vegyületek tartoznak, amelyek képletében X jelentése metincsoport, és az R jelentésének megfelelő csoportot a





képletű csoportok közül választjuk.

A találmány szerinti vegyületek közül különösen előnyösek, és így még további csoportba soroljuk azokat, amelyek a következő képletekkel ábrázolhatók:



74.890/BE



A találmány további tárgya eljárás táplálkozási betegségek, így a kóros elhízás és a hiperfágia kezelésére, ami abból áll, hogy ilyen kezelést igénylő emlős egyednek egy (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét adjuk be.

A találmány még további tárgyát képezik a táplálkozási betegségek vagy a diabétesz kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények, amelyek egy (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét tartalmazzák egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálva.

A következőkben megadjuk egyes szakkifejezések és meghatározások jelentését, amelyek azokat az eseteket kivéve, ahol ezt külön jelezzük, a leírás teljes egészére és az igénypontokra is érvényesek. A meghatározások értelmezése minden esetben vonatkozik az adott szakkifejezésre, függetlenül attól, hogy az magában áll, vagy másokkal kombinációban fordul elő. Így például az alkilcsoport meghatározása magára az alkilcsoportra, de az alkoxicsoportokban vagy egyéb csoportokban található alkilcsoportokra is érvényes.

Az alkilcsoport kifejezés a megadott számú szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú, telített szénhidrogénekből származtatható csoportokat jelenti. Olyan esetben, amikor a szénatomok száma nincs megadva, például csak annyit közlünk, hogy rövid szénláncú alkilcsoport, akkor értelmezésünk szerint a szénlánc 1-6 szénatomból áll.

Arilcsoport alatt — beleértve az aralkil- és heteroaril-alkil-csoportok arilcsoportjait is — itt a leírásban 6-15 szénatomos, legalább egy aromás gyűrűt tartalmazó karbociklusos csoportot (például arilcsoport a fenilcsoport) értünk, amely bármely szubsztituálható szénatomjával kapcsolódhat a molekula többi részéhez, azonfelül egy vagy több, például 1-3 szubsztituenst is hordozhat, amelyek halogénatom, valamint alkil-, hidroxil-, alkoxil-, fenoxil- és trifluor-metil-csoport, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-SO_2R^{18}$ és $-SO_2N(R^{18})_2$ általános képletű csoport (ahol R^{18} jelentése hidrogénatom, alkil-, aril-, aralkil-, heteroaril- vagy cikloalkil-csoport), amino-, alkil-amino- és dialkil-amino-csoport, $-COOR^{23}$ általános képletű csoport (ahol R^{23} jelentése alkil- vagy arilcsoport) vagy nitrocsoport közül kerülhetnek ki.

A cikloalkilcsoport kifejezés 3-7 szénatomos, telített karbociklus csoportokra vonatkozik.

A halogénatom megnevezés egyaránt jelenthet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot.

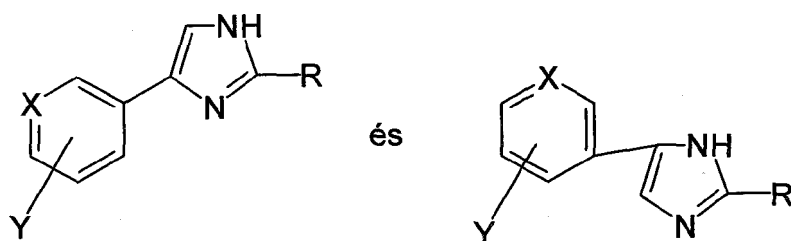
A heterocikloalkilcsoport értelmezésünk szerint egy olyan telített, 4-6-tagú ciklusos vegyületből származtatható csoport, amely 3-5 gyűrűtag szénatomot és az oxigén- és kénatom, valamint $-NR^{12}-$ általános képletű csoport közül egymástól függetlenül vá-

lasztható 1-3 gyűrűtag heteroelemet tartalmaz. Olyan esetben, amikor a heterociklusos gyűrű egynél több heteroatomot tartalmaz, kizárjuk ebből a meghatározásból azokat a gyűrűket, amelyekben egymással szomszédos oxigén- vagy kénatomok találhatók, vagy három heteroatom követi egymást. Az itt közölt definíció szerinti heterocikloalkilcsoportokra példaként a tetrahidrofuranil-, pirrolidinil-, piperidinil-, morfolinil- és tiomorfolinil-csoportot adhatjuk meg.

Heteroarilcsoport megjelölés alatt olyan 5- vagy 6-tagú aromás csoportokat értünk, amelyek az oxigén-, kén- és nitrogénatom közül egymástól függetlenül választható 1-3 heteroatomot tartalmaznak, kizárva azonban az olyan elrendezést, amikor a gyűrűtag oxigén- és/vagy kénatomok egymással szomszédosak. Megfelelő heteroarilcsoportok például a piridil-, izoxazolil-, oxadiazolil-, furil-, pirrolil-, tienil-, imidazolil-, pirazolil-, tiazolil-, tiadiazolil-, pirazinil-, pirimidinil-, piradizininil- és triazolil-csoportok. A heteroarilcsoportok bármely gyűrűtag szénatomjukkal kapcsolódhatnak a molekula többi részéhez. A lehetséges helyzeti izomerek közül bármelyiket választhatjuk, így például a piridil-csoport lehet 2-piridil-, 3-piridil- és 4-piridil-csoport. Az R jelentésének megfelelő szubsztituált heteroarilcsoportokat a csoportok meghatározása során külön szerepeltetjük, például R^2 -piridil-csoport és R^3 -tiazolil-csoport formájában, és itt a szubsztituens a gyűrű bármely szubsztituálható szénatomja hordozhatja.

Ha valamelyik szimbólum egynél többször fordul elő a szerkezeti képletben — ilyen lehet például az R^1 —, akkor ezek mindegyikét a többitől függetlenül választhatjuk az adott szimbólum jelentéseként felsoroltak közül.

A találmány szerinti vegyületek az imidazolgyűrű 4-es és 5-ös helyzete tekintetében tautomereknek számítanak, vagyis a



szerkezeti képletekkel ábrázolt vegyületek azonosak.

N-oxidokat képezhetnek az R szimbólummal jelölt csoportok közül azok, amelyekben tercier nitrogénatom található, így R jelenthet például N-oxido-piridin-3-il-csoportot, és ugyancsak létezhetnek N-oxidok formájában azok a vegyületek, amelyekben az Y szubsztituenst hordozó gyűrűben X nitrogénatomot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek szolvatált — például hidratált — és nem szolvatált formában egyaránt létezhetnek. Általánosságban kijelenthetjük, hogy a gyógyszerészetileg elfogadható oldószerekkel, például vízzel, etanollal vagy hasonlókkal képzett szolvatált formák a találmány célját tekintve egyenértékűek a nem szolvatált módosulatokkal.

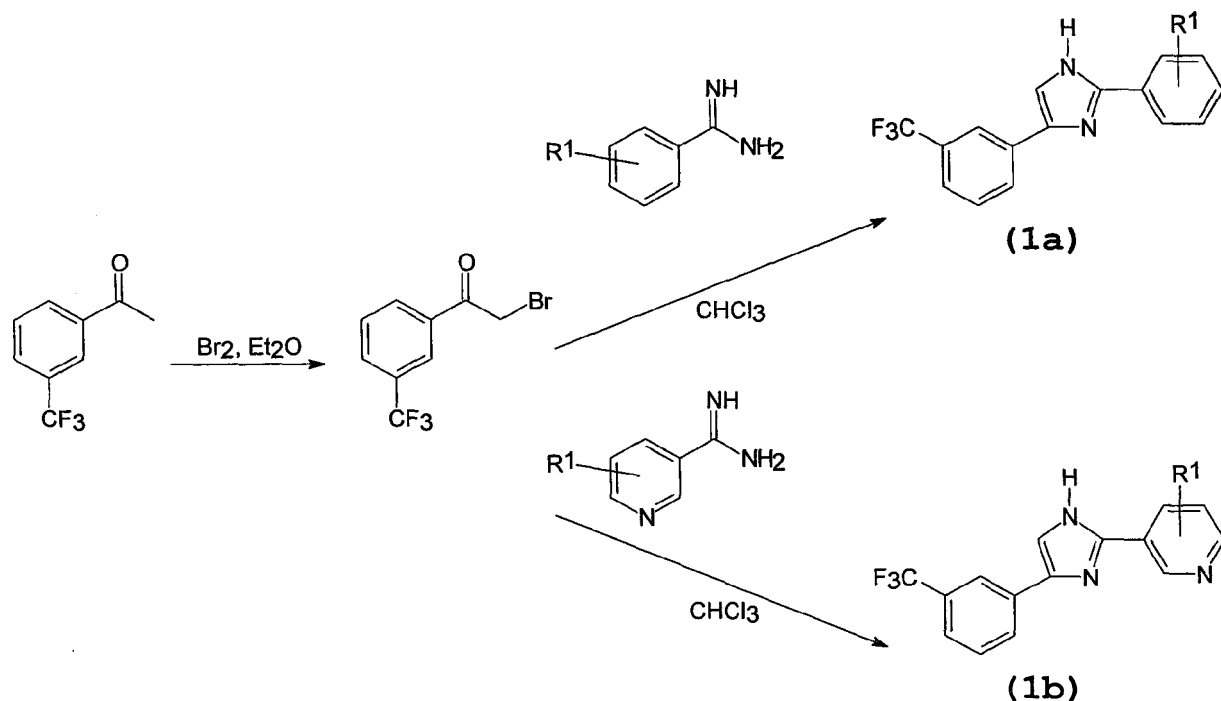
Az (I) általános képletű vegyületek szerves és szervetlen savakkal gyógyszerészetileg elfogadható sókat képezhetnek. A sóképzéhez megfelelő savak például a sósav, kénsav, foszforsav, ecetsav, citromsav, malonsav, szalicilsav, almasav, fumársav, borostyánkősav, aszkorbinsav, maleinsav és metánszulfonsav, de még folytathatnánk a sort más, a szakemberek által jól ismert ásványi savakkal vagy karbonsavakkal. A sókat hagyományos eljárásokkal állíthatjuk elő, például úgy, hogy a szabad bázist a kívánt sav megfelelő mennyiségével hozzuk érintkezésbe. A szabad bázisokat a sókból úgy kaphatjuk vissza, hogy a sót valamilyen

bázis, például nátrium-hidroxid, kálium-karbonát, ammónia vagy nátrium-hidrogén-karbonát híg, vizes oldatával reagáltatjuk. A szabad bázisok bizonyos fizikai tulajdonságaik, például poláris oldószerekben való oldhatóságuk tekintetében különböznek ugyan valamilyest a megfelelő sóktól, azonban a találmány célját figyelembe véve a sók egyébként teljesen egyenértékűek a szabad bázisokkal.

Az (I) általános képletű vegyületeket, amint azt később itt példákkal szemléltetjük, a szintetikus kémiában jártas szakemberek előtt jól ismert eljárásokkal állíthatjuk elő.

1. reakcióvázlat:

Az (1a), illetve (1b) általános képletű vegyületeket — ezek olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X metincsoportot jelent, és R jelentése R¹-fenil-, illetve R¹-piridil-csoport — az imidazolgyűrűnek a



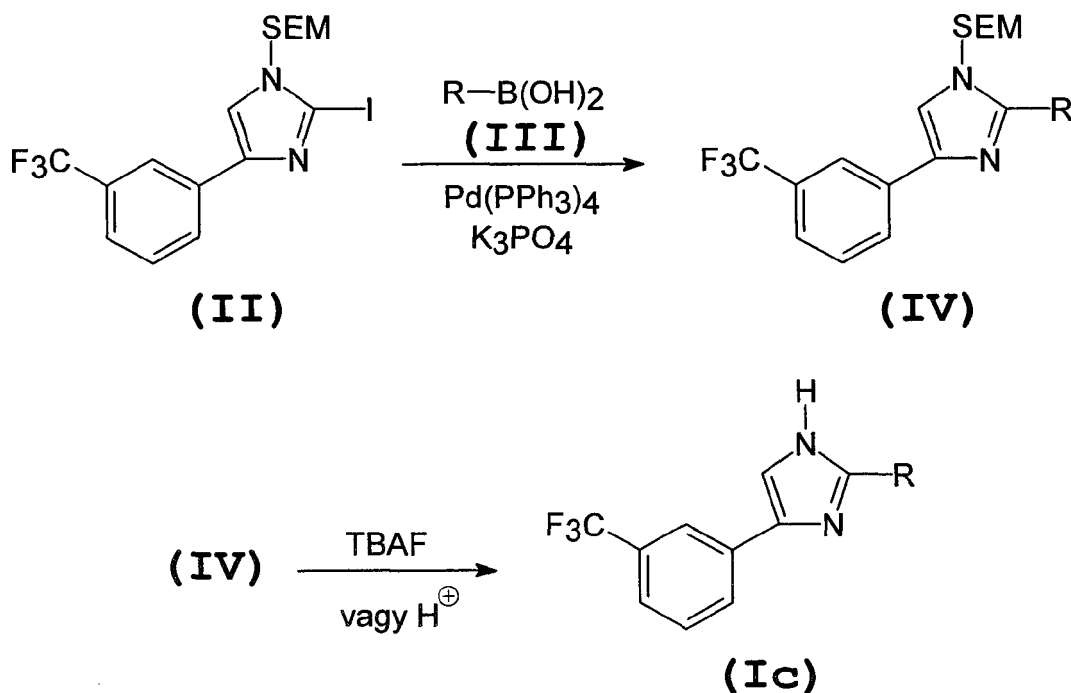
reakcióvázlat által szemléltetett módon történő kialakításával állíthatjuk elő.

Az első lépésben a 4'-(trifluor-metil)-acetofenont brómoz-

zuk, majd a brómvegyületet a megfelelő benzamidinnel vagy piri-
dinkarboxamidinnel a kívánt (1a), illetve (1b) általános képletű
vegyületté reagáltatjuk. Az így kapott vegyületekből, az R^1 szim-
bólummal jelölt szubsztituenseket a szerves preparatív kémia jól
ismert eljárásaival átalakítva egy másik szubsztituentessé, to-
vábbi (I) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő. Példá-
ul az észtereket karbonsavakká hidrolizálhatjuk, a karbonsavakat
aminokkal reagáltathatjuk, a nitrocsoportot aminocsoporttá redu-
kálhatjuk, és az aminokat szulfonilezhetjük. Ha szükséges, az
imidazolgyűrű iminocsoportját a reagáltatás előtt valamilyen vé-
dőcsoporttal, például [2-(trimetil-szilil)-etoxi]-metil-csoport-
tal védhetjük meg.

2. reakcióvázlat:

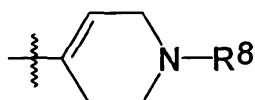
Az (1c) általános képletű vegyületeket, amelyek olyan (I)
általános képletű vegyületek, ahol a képletben X jelentése me-
tincsoport, tipikus esetben úgy állíthatjuk elő, hogy a



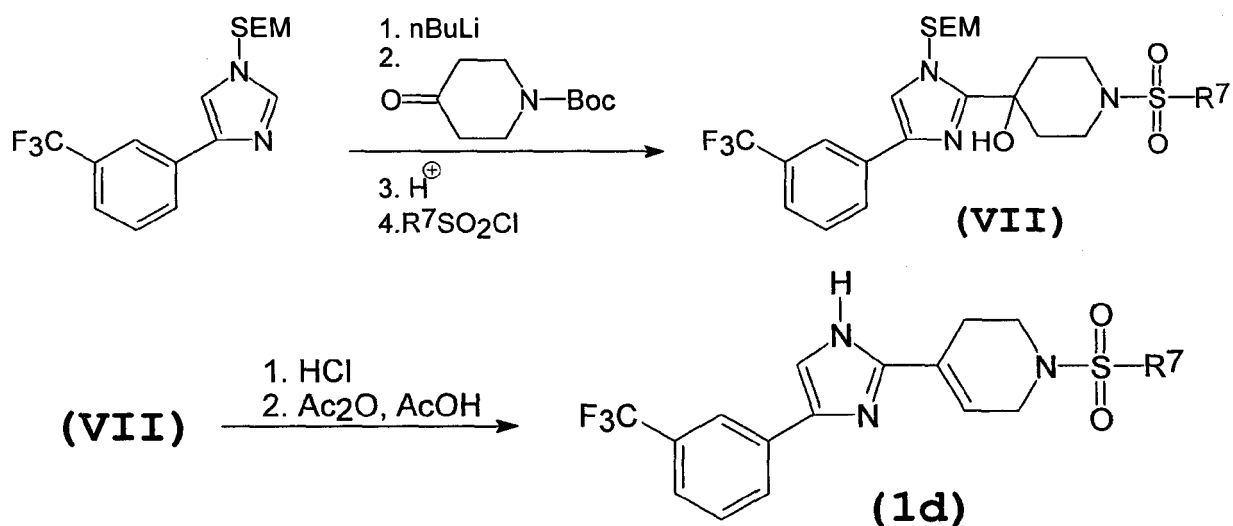
reakcióvázlat szerint a (II) képletű N-védett és (trifluor-metil)-fenil-csoporttal szubsztituált jód-imidazolt, amelynek a képletében SEM jelentése [2-(trimetil-szilil)-etoxi]-metil-csoport, egy, az R szimbólumnak megfelelő csoport bevitelére alkalmas reaktánssal, például egy (III) általános képletű bórsavval reagáltatjuk, majd az így kapott (IV) általános képletű vegyület molekulájából eltávolítjuk a védőcsoportot.

3. reakcióvázlat:

Az (1d) általános képletű vegyületeket — ezek olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R egy

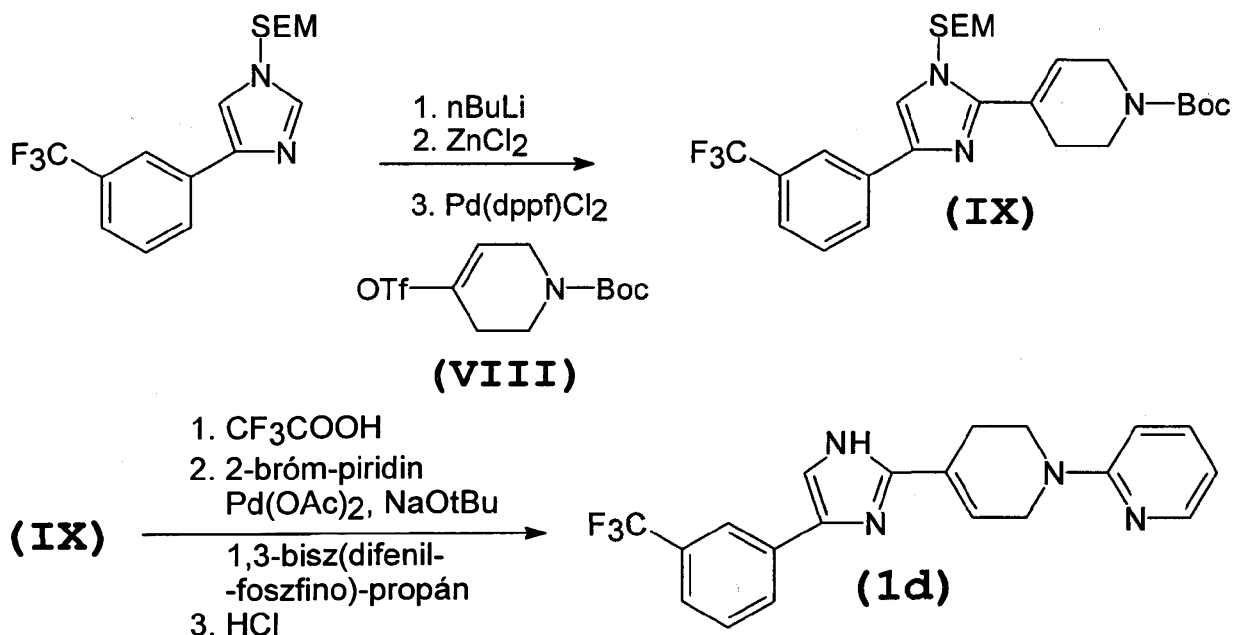


általános képletű 1,2,5,6-tetrahidropiridil-csoportot jelent, és R^8 jelentése $-SO_2-R^7$ általános képletű csoport — úgy állíthatjuk elő, hogy a



reakcióvázlat által szemléltetett tipikus eljárást követve, a nitrogénatomján védett és (trifluor-metil)-fenil-csoporttal szubsztituált imidazolt N-védett 4-piperidonnal reagáltatjuk, majd a köztiterméként kapott (VII) általános képletű vegyületet dehidratáljuk.

Egy másik eljárásváltozatot szemléltet a

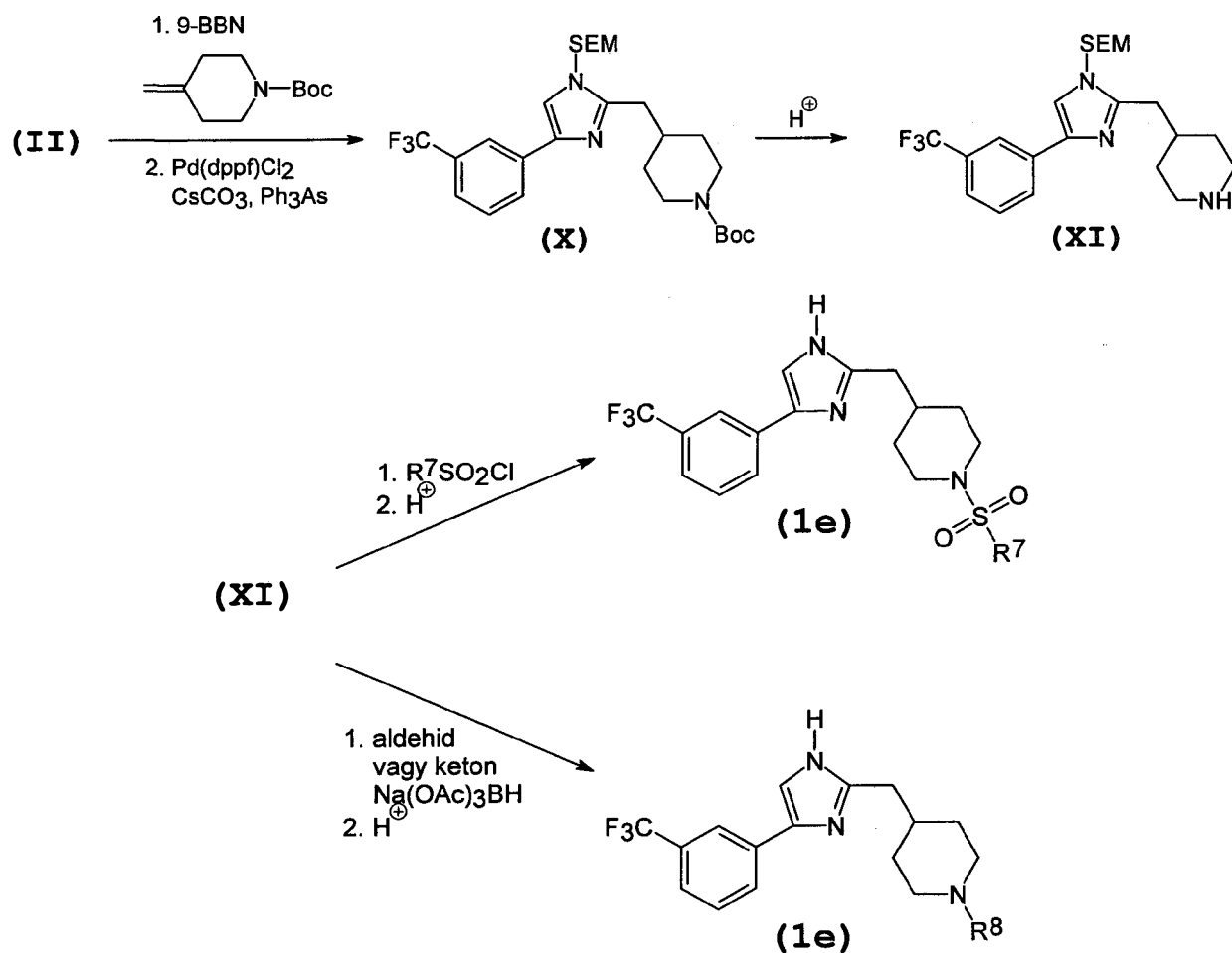


reakcióvázlat, amely szerint az (1d) általános képletű vegyületeket (a képletben X megfelelője metincsoport), egy N-védett, (trifluor-metil)-fenil-csoporttal szubsztituált imidazol és egy (VIII) általános képletű N-védett 1,2,5,6-tetrahidro-4-[(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi-piridin reagáltatásával, majd a kapott termék védőcsoportjainak az eltávolításával is előállíthatjuk.

Az (1d) általános képletű vegyületeket redukálva, például katalitikus hidrogénezéssel, olyan (I) általános képletű vegyületet állíthatunk elő, amelynek a képletében R jelentése N-szubsztituált 4-piperidil-csoport.

4. reakcióvázlat:

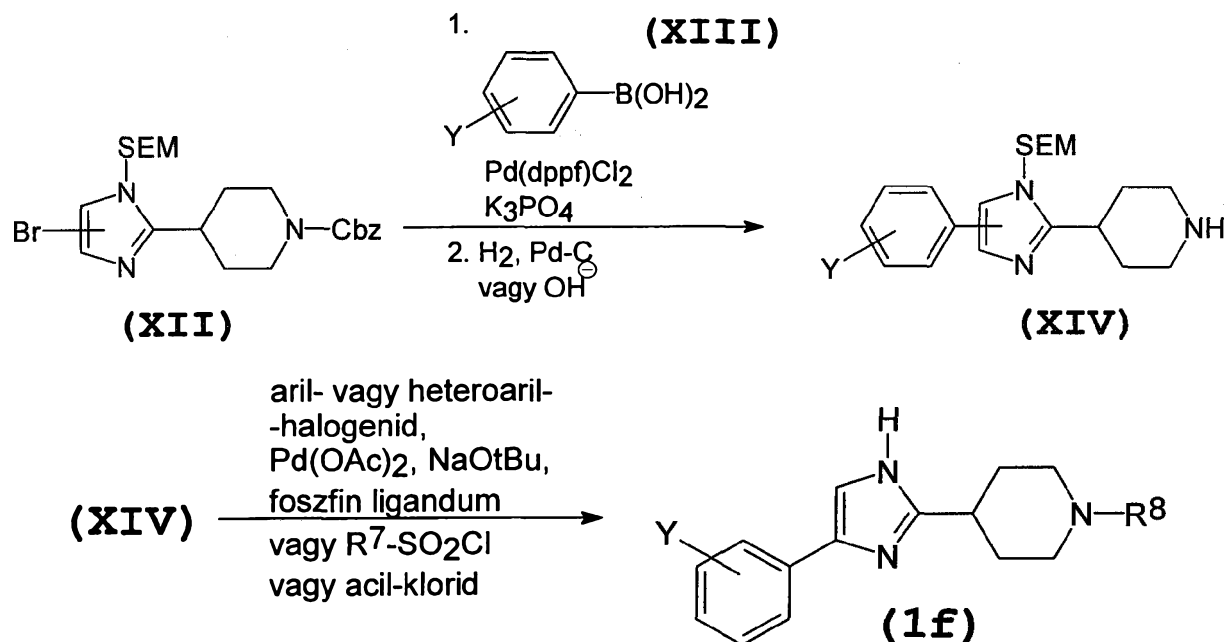
Az (1e) általános képletű vegyületeket, amelyek olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R a nitrogénatomján R⁸-szubsztituált piperidinil-metil-csoportot jelent, úgy állíthatjuk elő, hogy amint azt a



reakcióvázlat szemlélteti, a (II) képletű N-védett és [(trifluorometil)-fenil-csoporttal szubsztituált imidazolt N-védett 4-metilén-piperidinnel a (X) képletű vegyületté reagáltatjuk, lehasítjuk a piperidingyűrű védőcsoportját, a kapott (XI) képletű vegyület piperidinilcsoportjának nitrogénatomjára ráépítjük a megfelelő szubsztituenst (R⁸), majd az imidazolgyűrű nitrogénatomjáról is eltávolítjuk a védőcsoportot.

5. reakcióvázlat:

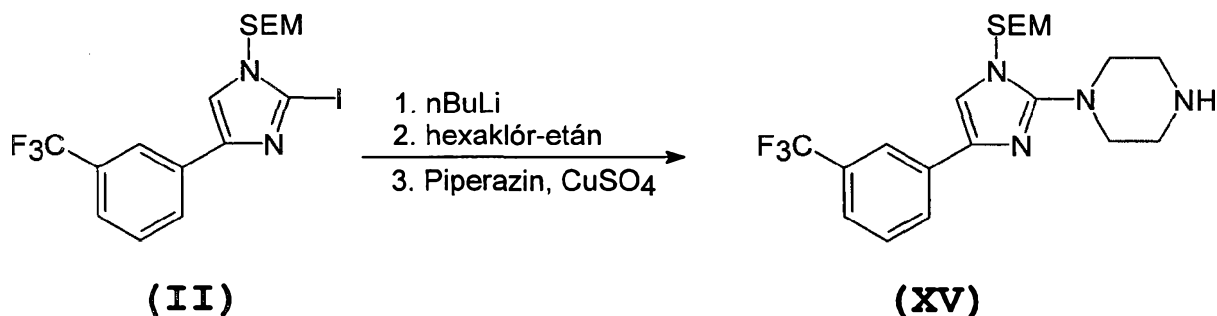
Az (1f) általános képletű vegyületek — ezek olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R 1-helyzetben szubsztituált 4-piperidinil-csoport jelent — előállítására szolgáló eljárás, amint azt a

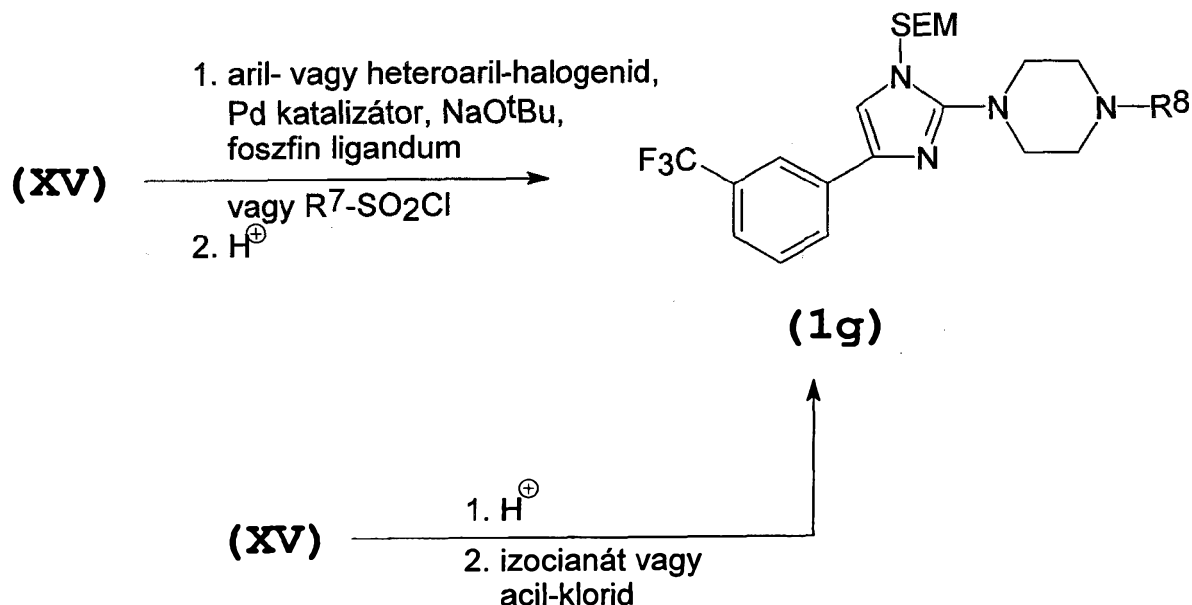


reakcióvázlat szemlélteti, abból áll, hogy a (XII) képletű 5-(vagy 4)-bróm-2-(N-védett piperidin-4-il)-imidazolt egy (XIII) általános képletű aril-bórsavval reagáltatjuk, majd a szerves preparatív kémiában jól ismert módon, az így kapott köztitermék molekulájából eltávolítjuk a piperidingyűrű nitrogénatomját védő csoportot, a (XIV) képletű vegyületet az R^8 jelentésének megfelelő szubsztituens bevitelére alkalmas reaktánssal reagáltatjuk, végül lehasítjuk az imidazolgyűrű védőcsoportját is.

6. reakcióvázlat:

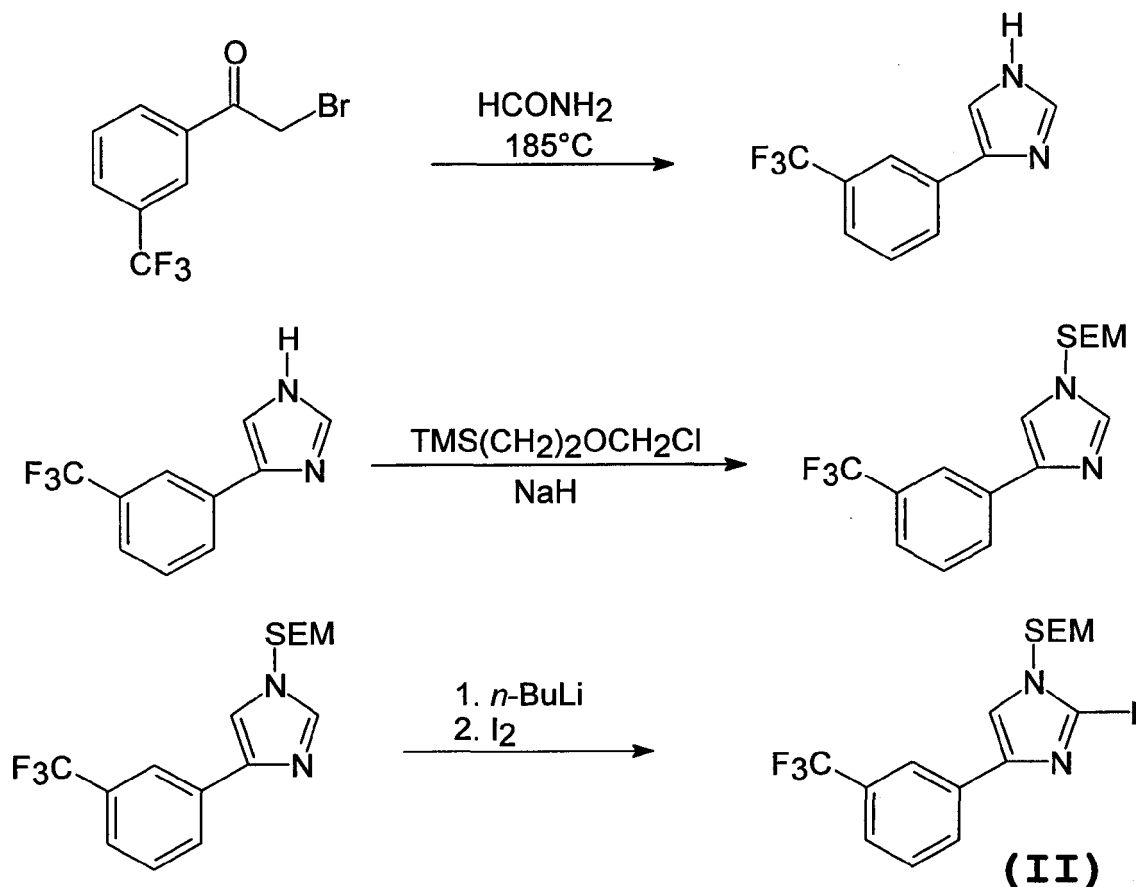
Az (1g) általános képletű vegyületeket — ezek olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R jelentése 4-helyzetben R^8 -szubsztituált 1-piperazinil-csoport — a





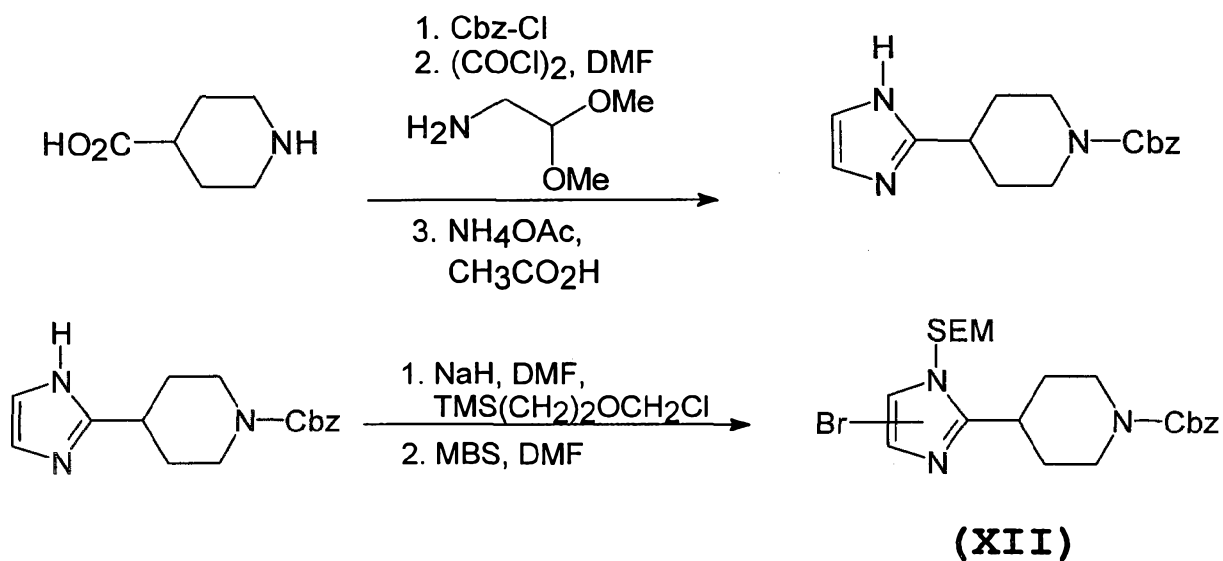
reakcióvázlat által szemléltetett eljárást követve, a (II) képletű N-védett és (trifluor-metil)-fenil-csoporttal szubsztituált jód-imidazolból kiindulva állíthatjuk elő. A kiindulási vegyületet először piperazinnal reagáltatjuk, azután a kapott (XV) képletű vegyületet alakítjuk át a megfelelő származékká, végül a szakterület művelői előtt jól ismert módon lehasítjuk az imidazolgyűrű nitrogénatomján található védőcsoportot. Az így előállított (1g) általános képletű vegyület képletében R^8 jelentése aril- vagy heteroarilcsoport vagy $-\text{SO}_2\text{-R}^7$ általános képletű csoport. Egy másik eljárásváltozat szerint először az imidazol nitrogénatomját védő csoportot távolítjuk el a molekulából, és a kapott köztiterméket egy izocianáttal vagy egy savkloriddal reagáltatjuk a megfelelő (1g) általános képletű vegyületté, amelynek a képletében így R^8 jelentése $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ általános képletű csoport, 1-6 szénatomos alkil-karbonil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-karbonil-, aroil- vagy heteroaroilcsoport.

A (II) képletű kiindulási vegyület előállítását szemlélteti a következő reakcióvázlat:



Az első lépésben 2-bróm-3'-(trifluor-metil)-acetofenont kondenzálunk formamiddal, utána rávisszük a [2-(trimetil-szilil)-etoxil]-metil-csoportot az imidazol nitrogénatomjára, majd az imidazolszármazékot 2-helyzetben jódozzuk, és így megkapjuk a kívánt (II) képletű kiindulási vegyületet.

A (XII) általános képletű kiindulási vegyületet a



reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő. Izonipekotinsavat aminos-acetaldehid-dimetil-acetállal kondenzálunk, majd a terméket ammónium-acetáttal reagáltatjuk 2-helyzetben N-védett 4-piperidinil-csoporttal szubsztituált imidazollá. Az imidazol nitrogénatomját [2-(trimetil-szilil)-etoxi]-metil-csoporttal védjük, és a védett köztiterméket brómozuk, aminek eredményeképpen megkapjuk a (XII) képletű 4- és 5-bróm-imidazol regioizomereket.

Az 1. reakcióvázlat szerinti piridinkarboxamidint úgy állíthatjuk elő, hogy 3-ciano-piridint ammónia-ekvivalens reagensekkel, például lítium-bisz(trimetil-szilil)-amiddal (LHMDS) vagy klór-metil-alumínium-amiddal reagáltatunk.

Az 1. reakcióvázlat szerinti eljárásban használt savamidinek ismert vagy ismert módon előállítható vegyületek.

Az (I) általános képletű vegyületek szelektív neuropeptid Y5 antagonist hatást mutatnak, és ez a farmakológiai hatás kapcsolatba hozható a táplálkozási betegségek, így a kóros elhízás, a hiperfágia és a diabétesz kezelésére való alkalmazhatósággal. A vegyületek a kezelés során alkalmazandó terápiás dózisban nem toxikusak.

Az itt következő részben a biológiai vizsgálatokat ismertetjük.

cAMP-meghatározás

NPY Y5-receptort expresszáló CHO sejteket 10% magzati borjúszérummal (FCS; ICN), 1% penicillin-sztreptomocinnel, 1% nem esszenciális aminosavakkal és 200 µg/ml Geneticinnel (Gibco-BRL #11811-031) adalékolt Ham-féle F-12 tápoldatban (Gibco-BRL), 5% szén-dioxidot tartalmazó, párásított atmoszférában tenyésztünk. A vizsgálat megkezdése előtt két nappal, sejt-disszociációs oldatot

(1X; nem enzimátikus; Sigma #C-5914) használva, lyukanként mintegy 15 000-20 000 sejtet számítva a sejteket a T-175 szövettényesztő palackból egy 96 kísérleti helyes, lapos fenekű szövettényesztő tálcára visszük át. Hozzávetőleg 48 óra múlva az egysejtréteget Hank-féle kiegyensúlyozott sóoldattal (HBSS) átmoszuk, majd lyukanként 150 μ l mérőpufferrel [HBSS a következő adalékokkal: 4 mM magnézium-klorid, 10 mM HEPES, 0,2% marhaszérumalbumin (BSA; HH)], amely 1 mM 3-izobutil-1-metil-xantint (IBMX; Sigma #I-5879) tartalmaz, a vizsgálandó antagonistával együtt vagy anélkül, a sejteket 37 °C-on 20 percig előinkubáljuk. Ezt követően az 1 mM IBMX-HH mérőpuffert (amely vagy tartalmaz antagonistát, vagy nem) eltávolítjuk, és felcseréljük olyan mérőpufferre, amely 1,5 μ M forskolint (Sigma #F-6886) és különböző koncentrációban NPY-t tartalmaz, a vizsgálandó antagonista vegyülettel együtt vagy anélkül. Pontosan 10 perc elteltével a reakcióelegyet eltávolítjuk, és az egysejtréteghez 75 μ l etanolt adunk. A szövettényesztő tálcákat 15 percig rázópadon rázatjuk, majd meleg vízfürdőbe helyezzük, és az etanolt elpárologtatjuk. Miután a tálcát száraz állapotba hoztuk, a sejtmaradékot 250 μ l FlashPlate® mérőpufferrel ismét szolubilizáljuk, és [^{125} I]-cAMP FlashPlate® kit (NEN #SMP-001) segítségével, a gyártó utasításai szerint eljárva, minden egyes lyukra vonatkozóan meghatározzuk a cAMP mennyiségét. Az adatokat pmol cAMP/ml egységekben vagy a kontrollérték százalékában adhatjuk meg. Minden egyes mérési pontot három kísérlet alapján határozzuk meg, és nemlineáris (szigmoid) regressziós egyenletet (GraphPad Prism™) alkalmazva, kiszámítjuk az EC₅₀-értékeket (nM). Az antagonista vegyületre ér-

vényes K_B -értéket a

$$K_B = [B] / (1 - \{[A'] / [A]\})$$

egyenlet alapján állapítjuk meg, ahol

[A] = az agonistára (NPY) vonatkozó EC_{50} -érték antagonistá távollétében;

[A'] = az agonistára (NPY) vonatkozó EC_{50} -érték antagonistá jelenlétében; és

[B] = az antagonistá koncentrációja.

NPY-receptorkötődési vizsgálat

Humán NPY Y5-receptorokat CHO sejtekben expresszáltatunk. A receptorkötődési vizsgálatot összesen 200 μ l térfogatú, 50 mM HEPES (pH = 7,2) pufferoldatban — amelynek az összetétele: 2,5 mM kalcium-klorid; 1 mM magnézium-klorid; 0,1%, 5-10 μ g membrán-fehérjét tartalmazó marha-szérumalbumin (BSA); és 0,1 nM ^{125} I-peptid YY — végezzük. A nonspecifikus kötődés mértékét 1 μ M NPY jelenlétében határozzuk meg. A reakcióelegyeket 90 percig szobahőmérsékleten inkubáljuk, majd előzőleg 0,5%-os poli(etilén-imin)-oldatban áztatott, Millipore MAFC üvegszálás szűrőlapokon megszűrjük. A szűrőket foszfáttal pufferolt fiziológiás nátrium-klorid-oldattal mossuk, azután egy Packard TopCount szcintillációs számlálóban megmérjük a radioaktivitásukat.

A találmány szerinti vegyületek esetében azt találtuk, hogy azok kötődési aktivitása a neuropeptid Y5-receptorokkal szemben hozzávetőleg a 0,5 nM és 1000 nM közötti tartományba esik. A találmány szerinti vegyületek kötődési aktivitása azonban előnyösen 0,5-500 nM, még előnyösebben 0,5-100 nM, és a legelőnyösebb vegyületek esetében 0,5-10 nM.

A találmány szerinti vegyületek közül kiválasztottunk néhányat, és a vizsgálati eredményeket, amelyeket a neuropeptid Y Y5-receptorokkal szemben mutatott kötődési aktivitás vizsgálata során ezekre vonatkozóan kaptunk, az alábbi táblázatban adjuk meg.

A példa száma r/h Y5 K_i (nM)

1A	3
1B	52
2A	315
3	17
5A	1,4
6A	2,1
10A	63
19	1,7
21C	2
26	1,4

Gyógyszerkészítményeket az (I) általános képletű vegyületekből úgy állíthatunk elő, hogy a hatóanyagokat gyógyszerészetileg elfogadható inert hordozókkal kombináljuk. A gyógyszerészetileg elfogadható hordozók lehetnek folyadékok vagy szilárd halmazállapotúak. Szilárd gyógyszerformák például a por, a tablettá, a diszpergálható granulátum, a kapszula, az ostyátok és a kúp. A por és a tablettá hozzávetőleg 5%-tól 95%-ig terjedő mennyiségű hatóanyagot tartalmazhat. Megfelelő szilárd hordozók például a magnézium-karbonát, a magnézium-sztearát, a talkum, a cukor és a laktóz. A tablettá, a por, az ostyátok és a kapszula orális beadásra szánt szilárd gyógyszerkészítmény. A gyógyszerészetileg elfogadható hordozókra és egyéb gyógyszerészeti segédanyagokra,

valamint a különféle gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozóan a szakirodalomból [lásd például az A. Gennaro szerkesztette Remington's Pharmaceutical Sciences 18. kiadását, (1990)), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania] juthatunk adatokhoz.

A folyékony gyógyszerforma lehet például oldat, szuszpenzió vagy emulzió. Példaként említhetjük többek között a parenterális beadásra szánt, vízzel vagy víz és propilénglikol elegyével készített injekciós oldatokat, továbbá az édesítőszeres és zavarosítóanyagok felhasználásával készült, orális beadásra szánt oldatokat, szuszpenziókat és emulziókat. A folyékony gyógyszerkészítmények lehetnek azonfelül intranazális alkalmazásra szánt oldatok is.

Az inhalációs alkalmazásra szánt, úgynevezett aeroszol készítmények oldatként vagy finom porrá őrölt szilárd anyagként gyógyszerészetileg elfogadható hordozókkal, például valamilyen sűrített inert gázzal, így nitrogéngázzal kombinált formában tartalmazhatják a hatóanyagot.

Ismereteseek olyan szilárd gyógyszerkészítmények, amelyeket közvetlenül a felhasználás előtt alakíthatunk át orális vagy parenterális beadásra szánt folyékony gyógyszerformává. Az így készített folyékony gyógyszerforma szintén lehet oldat, szuszpenzió vagy emulzió.

A találmány szerinti vegyületeket transzdermális készítmények formájában is alkalmazhatjuk. A transzdermális készítmény gyógyszerformája lehet krém, borogatószer, aeroszol és/vagy emulzió, de ide soroljuk a transzdermális tapaszokat, amelyeknek kétféle típusa is ismert a szakterület művelői előtt, az egyik a

hatóanyagot valamilyen beágyazóanyagban eloszlatva tartalmazza, a másikon pedig kis tartályban található a hatóanyag.

Előnyösen a találmány szerinti vegyületeket orálisan adjuk be a páciensnek.

Előnyösen a gyógyszerkészítmények egységnyi dózisok beadására alkalmas gyógyszerformában vannak kisserelve, vagyis a készítmény olyan egységekből áll, amelyek a hatóanyagnak éppen a megfelelő, a kívánt cél eléréséhez szükséges dózisait tartalmazzák.

Az egységnyi dózis beadására szánt készítményekben a hatóanyag mennyisége változó, így hozzávetőleg 0,01 és 1000 mg, előnyösen 0,01 mg és 750 mg, még előnyösebben 0,01 mg és 500 mg, de különösen előnyösen 0,01 mg és 250 mg között lehet, az alkalmazás módjától függően.

A ténylegesen alkalmazandó dózisok tág határok között változhatnak a páciens egyéni szükségleteinek és a kezelendő állapot súlyosságának megfelelően. A helyes adagolási séma kialakítása az adott helyzetben mindig a szakember köteles tudásához tartozik. Kényelmi szempontból a teljes napi adagot több részre osztva, a nap folyamán különböző időpontokban kaphatja a beteg.

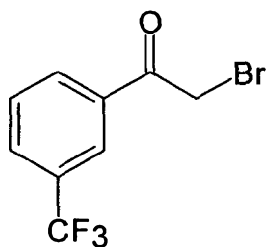
A találmány szerinti vegyületek és/vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik esetében a dózisok nagyságát és a beadás gyakoriságát a kezelőorvos határozza meg olyan tényezők figyelembevételével, mint a páciens kora, állapota és testtömege, valamint a kezelendő tünetek súlyossága. Orális alkalmazásnál a tipikus napi dózis hozzávetőleg a 0,04 mg és 4000 mg közötti tartományba esik, és ezt 2-4 részletben adagolva kaphatja a beteg.

Az itt következő részben a találmányt példákkal szemléltet-

jük, ezek a példák azonban semmiképpen nem lehetnek korlátozó érvényűek az oltalmi kör tekintetében. Természetesen a példákban megadottaktól csupán mechanisztikusan eltérő, más előállítási módok és analóg szerkezetek is létezhetnek, azonban ezek a szakértő köteles tudásához tartoznak.

A leírásban előforduló rövidítések jelentése a következő: Ph = fenilcsoport; Ac = acetylcsoport; E₂O = dietil-éter; EtOAc = etil-acetát; DMF = N,N-dimetil-formamid; TBAF = tetrabutyl-ammónium-fluorid; THF = tetrahidrofurán; EtOH = etanol; LAH = lítium-[tetrahydrido-aluminát]; DMAP = 4-(dimetil-amino)-piridin; dppf = 1,1'-bisz(difenil-foszfino)-ferrocén; LHMDS = lítium-bisz(trimetil-szilil)-amid; EDCI = 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid.

1. előkészületi példa:

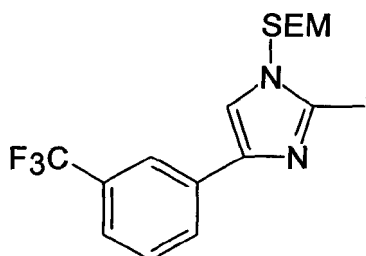


4,0 ml (26 mmol) 3'-(trifluor-metil)-acetofenont feloldunk 26 ml dietil-éterben, és keverés közben, nitrogéngáz atmoszférában, 1 óra alatt, cseppenként beadagolunk 1,4 ml (26 mmol) brómot. A reakcióelegyet még 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, utána lassan telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatra öntjük. A szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mosuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk,

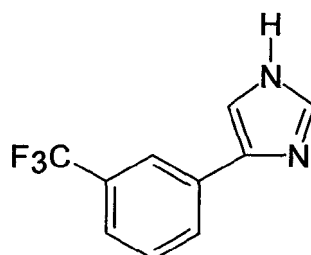
metilén-diklorid és hexán 2:3 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott termék a képlet szerinti vegyület, a tömege 4,3 g, a kitermelés 61%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,31 (s, 1H); 8,24 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,93 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,72 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 4,52 (s, 2H).

2. előkészületi példa:



1. lépés:



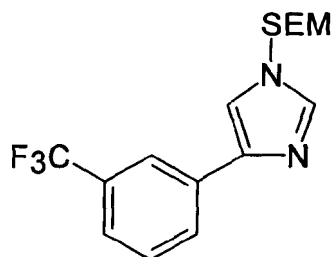
5,53 g (20,7 mmol), az 1. előkészületi példában leírtak szerint előállított vegyülethez 32 ml formamidot adunk. Az elegyet zárt, nyomásálló csőben 3 óra hosszáig 185 °C-on reagáltatjuk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, azután 120 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatra öntjük, és a vizes keveréket kétszer 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves oldószeres extraktumot 60 ml vízzel és 60 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az oszlopot kezdetben metilén-dikloriddal, később

gradienst képezve, melynek során a metanol mennyiségét 5:95 arányig növeljük, metanolt és metilén-dikloridot tartalmazó oldószereleggyel eluáljuk. Az így kapott 3,83 g fehér, szilárd anyag a képlet szerinti vegyület, a kitermelés 87%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,09 (széles s, 1H); 8,01 (m, 1H); 7,90 (széles s, 1H); 7,57 (m, 2H); 7,49 (széles s, 1H).

Tömegspektrum: $m/e = 213$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2. lépés:



0,70 g (3,3 mmol), a fenti 1. lépésben leírtak szerint előállított vegyület 13 ml tetrahidrofuránnal készített, és nitrogéngáz atmoszférában jéggel hűtött oldatához előbb 0,10 g (4,3 mmol) 95%-os nátrium-hidridet adunk, majd 20 perc múlva, csepenként, mintegy 5 perc alatt beadagolunk 0,70 ml (4,0 mmol) [2-(trimetil-szilil)-etoxi]-metil-kloridot. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, 2 óra elteltével dietil-éterrel meghígítjuk, azután vízzel osszerázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, etil-acetát és hexán kezdetben 20:80, később 40:60 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott termék a képlet szerinti vegyület, a tömege 0,69 g, a kitermelés 61%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,11 (széles s, 1H); 8,03 (m, 1H); 7,74 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz); 7,56 (m, 2H); 7,47 (d, 1H, J

= 1,3 Hz); 5,38 (s, 2H); 3,60 (t, 2H, $J = 8,2$ Hz); 1,00 (t, 2H, $J = 8,2$ Hz); 0,07 (s, 9H).

Nagyfelbontású tömegspektrum (HRMS): 343,1452 ($M+H$)⁺; a $C_{16}H_{21}N_2OF_3Si$ összegképletre számított érték: 343,1454.

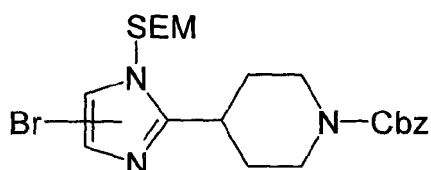
3. lépés:

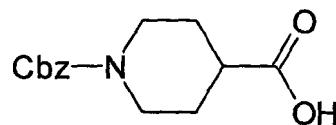
0,52 g (1,5 mmol), a fenti 2. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 15 ml tetrahidrofuránban, nitrogéngáz alatt, -78 °C-on, keverés közben, cseppenként beadagolunk 1,4 ml (2,3 mmol) 1,6 M hexános butil-lítium-oldatot, és közvetlenül az adagolás befejeztével cseppenként, mintegy 10 perc alatt 0,58 g (2,3 mmol) jód 4,5 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk az elegyhez. A reakcióelegyet 1 óra alatt hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, utána metilén-diklorid és víz között megoszlatjuk, majd a szerves fázist telített, vizes nátrium-tioszulfát-oldattal és vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, végül vákuumban bepároljuk. Az így kapott terméket, amely a cím szerinti vegyület, és a tömege 0,71 g, minden további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő reakciólépéshez.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 8,07 (széles s, 1H); 7,99 (m, 1H); 7,56 (m, 3H); 5,34 (s, 2H); 3,65 (t, 2H, $J = 8,2$ Hz); 1,02 (t, 2H, $J = 8,2$ Hz); 0,07 (s, 9H).

Tömegspektrum: $m/e = 469$ ($M+H$)⁺.

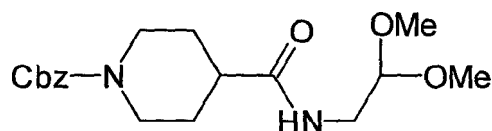
3. előkészületi példa:



1. lépés:

5,118 g (39,63 mmol) izonipekotinsavat és 12,94 g (93,63 mmol) kálium-karbonátot feloldunk 52 ml vízben, az oldatot jeges-vizes fürdővel hűtjük, és cseppenként beadagolunk 7,3 ml (51 mmol) benzil-(klór-formiát)-ot. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, 16 órán át keverjük, és egymás után háromszor 30 ml etil-acetáttal összerázzuk. A vizes fázist 15 ml tömény sósavval 1 és 2 közötti pH-ra savanyítjuk, majd háromszor 60 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószeret elpárologtatjuk, aminek eredményeképpen 10,306 g, a képlet szerinti terméket kapunk, a kitermelés 99%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,32 (5H, m); 5,11 (2H, s); 4,09 (2H, m); 2,93 (2H, m); 2,50 (1H, m); 1,90 (2H, m); 1,67 (2H, m).

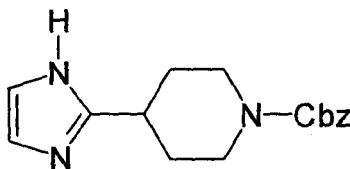
2. lépés:

10,306 g (39,186 mmol), a fenti 1. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 100 ml metilén-dikloridban, az oldathoz 5,138 g (39,67 mmol) oxalil-dikloridot és 1 csepp N,N-dimetil-formamidot adunk, azután az elegyet 16 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióidő leteltével újabb 50 ml metilén-dikloridot adunk az elegyhez, majd jeges hűtés mellett

beadagolunk 11,99 g (118,5 mmol) trietil-amint, és 4,183 g (39,79 mmol) amino-acetaldehid-dimetil-acetált, utána további 16 órán át szobahőmérsékleten folytatjuk a kevertetést. Ezt követően a reakcióelegyet 200 ml vízzel, 150 ml telített ammónium-klorid-oldattal, 200 ml 1 M nátrium-hidroxid-oldattal és 200 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, kálium-karbonáton szárítjuk, bepároljuk, és a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Kezdetben metilén-dikloriddal, később metanolt és metilén-dikloridot tartalmazó oldószereleggyel eluáljuk az oszlopot, melynek során gradienst képezve, a metanol mennyiségét 1,5:98,5 oldószerarányig növeljük. Az így kapott termék tömege 10,096 g, a kitermelés 74%.

Tömegspektrum (ES): $m/e = 351 (M+H)^+$.

3. lépés:

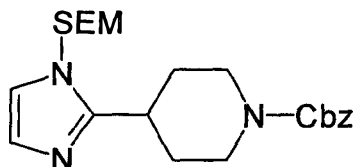


5,09 g (14,5 mmol), a fenti 2. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet és 32,0 g (415 mmol) ammónium-acetátot feloldunk 25 ml tömény, vízmentes ecetsavban, az oldatot 5 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, és az illékony komponenseket vákuumban elpárologtatjuk. A párlási maradékot kétszer 100 ml metilén-diklorid és 80 ml vizes ammónium-hidroxid között megoszlatjuk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a visszamaradó nyesterméket flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az eluálást hexánnal indítjuk, hexán és etil-acetát elegyével folytatjuk, és közben gradi-

enst képezve 100%-ig növeljük az etil-acetát arányát. Az így kapott termék tömege 1,909 g, a kitermelés 46%.

Tömegspektrum (ES): $m/e = 286 (M+H)^+$.

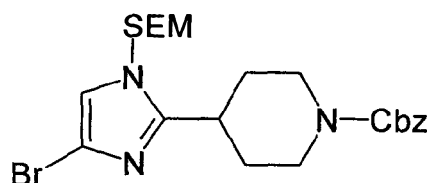
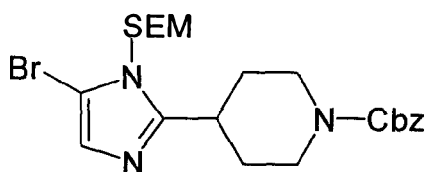
4. lépés:



1,844 (6,471 mmol), a 3. lépésben leírtak szerint előállított vegyület, 0,355 g (8,875 mmol) 60%-os, ásványolajban diszpergált nátrium-hidrid és 20 ml vízmentes N,N-dimetil-formamid elegyét 1 óra hosszáig keverjük, majd beadagolunk 1,396 g (7,643 mmol) [2-(trimetil-szilil)-etoxil]-metil-kloridot, és folytatjuk a kevertetést további 3 napon át. A reagáltatás végeztével az N,N-dimetil-formamidot vákuumban elpárologtatjuk, azután a párlási maradékot 100 ml etil-acetát és háromszor 100 ml víz között megoszlatjuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a visszamaradó nyersteget flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, kezdetben metanol és metilén-diklorid 1:99 arányú elegyével, később 2:98 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott termék tömege 2,420 g, a kitermelés 90%.

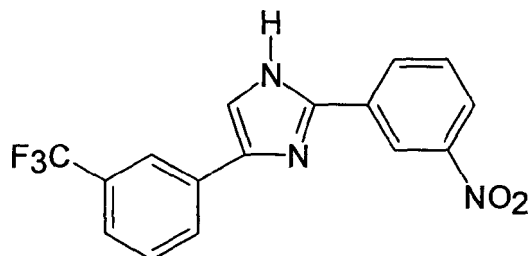
Tömegspektrum (ES): $m/e = 416 (M+H)^+$.

5. lépés:



1,601 g (3,858 mmol), a 4. lépésben leírtak szerint kapott vegyületet feloldunk 15 ml N,N-dimetil-formamidban, az oldatot jéggel hűtjük, és hozzáadunk előbb 0,383 g (2,15 mmol), majd 0,5 óra múlva további 0,313 g (1,76 mmol) N-bróm-szukcinimidet. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, 3 óra hosszáig keverjük, és ezt követően az N,N-dimetil-formamidot vákuumban elpárologatjuk. A párlási maradékot 200 ml etil-acetát és 80 ml 0,5 M nátrium-hidroxid-oldat között megoszlatjuk, azután a szerves fázist 100 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó nyersterméket flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, melynek során az eluálást tiszta metilén-dikloriddal indítjuk, majd metanol és metilén-diklorid elegyével folytatjuk, és közben gradienst képezve 1:99 arányú oldószerkelegynek megfelelő mértékig növeljük a metanol mennyiségét. Az így kapott termék a 4-bróm és 5-bróm regioizomerek keveréke. A polárisabb többségi izomer tömege 1,042 g (54%), a kisebbségi izomer tömege 0,339 g (18%).
Tömegspektrum (ES): $m/e = 496 (M+H)^+$.

1. példa:



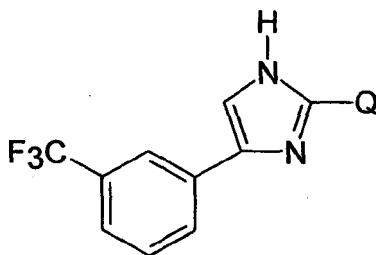
5,4 g (33 mmol) 3-nitro-benzamidint feloldunk 80 ml N,N-dimetil-formamidban, az oldathoz keverés közben előbb 2,8 g (26 mmol) nátrium-karbonátot, majd 3,4 g (13 mmol), az 1. előkészü-

leti példában leírtak szerint előállított vegyületet adunk, és az elegyet 5 óra hosszáig 80 °C-on reagáltatjuk. Ezt követően a reakcióelegyet etil-acetáttal meghígítjuk, néhányszor vízzel mossuk, azután a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 1:99 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott termék a képlet szerinti vegyület, a tömege 3,73 g, a kitermelés 86%.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,74 (1H, széles s); 8,41 (1H, d, J = 7,7 Hz); 8,28 (1H, d, J = 8,2 Hz); 8,14 (s, 1H); 8,07 (m, 1H); 7,70 (1H, t, J = 7,9 Hz); 7,59 (m, 3H).

Nagyfelbontású tömegspektrum (HRMS, FAB): 334,0815 (M+H)⁺; a C₁₆H₁₀N₃O₂F₃ összegképletre számított érték: 334,0803.

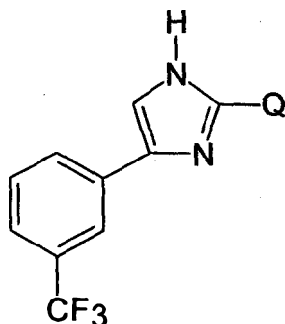
Lényegében azonos módon eljárva, a megfelelő kiindulási vegyületekből állítjuk elő a következő vegyületeket:



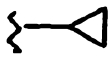
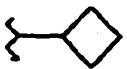
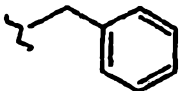
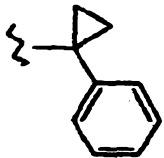
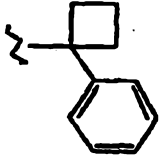
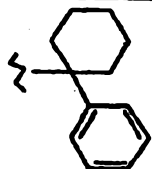
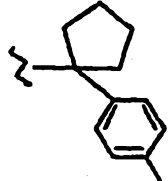
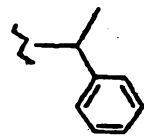
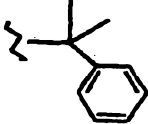
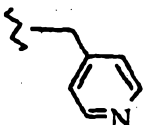
Pld.	Q	Összegképlet	HRMS számított	HRMS talált
1A		C ₂₀ H ₂₁ N ₂ F ₃	347,1735	347,1738
1B		C ₁₈ H ₁₃ N ₂ O ₂ F ₃	347,1007	347,1012
1C	-CH ₃	C ₁₁ H ₉ N ₂ F ₃	227,0796	227,0797

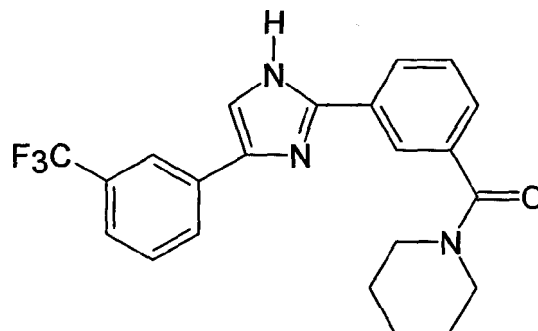
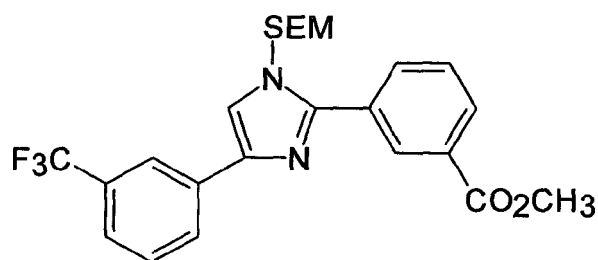
1D		$C_{17}H_{13}N_2OF_3$	319,1058	319,1055
1E	$-C(CH_3)_3$	$C_{14}H_{15}N_2F_3$	269,1266	269,1261
1F	$-CF_3$	$C_{11}H_6N_2F_6$	281,0513	281,0510
1G		$C_{17}H_{13}N_2SF_3$	335,0830	335,0829
1H		$C_{20}H_{19}N_2OF_3$	361,1528	361,1531

Hasonlóképpen, lényegében azonos módon eljárva, az 1. előkészületi példában leírtak szerint kapott termék és a megfelelő amidin kondenzációjával állítjuk elő a következő vegyületeket, azonban itt a szükséges amidin előállítása úgy történik, hogy a megfelelő nitrilt a 7. példa 2. lépésében megadottak szerint klór-metil-alumínium-amiddal $[CH_3Al(Cl)NH_2]$, előállítását lásd a 7. példa 1. lépésénél] reagáltatjuk.

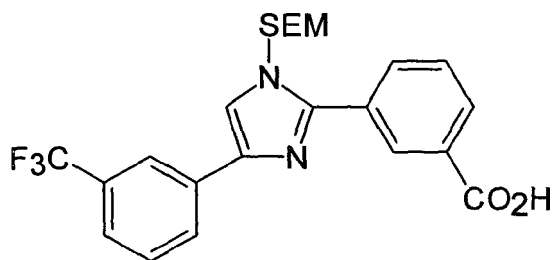


Pld.	Q	Fizikai adatok
1I		HRMS: szám.: 295,1422 mért: 295,1431
1J		MS: 309 (M+H) ⁺

1K		HRMS: szám.: 253,0953 mért: 253,0944
1L		HRMS: szám.: 267,1109 mért: 267,1100
1M		HRMS: szám.: 281,1266 mért: 281,1266
1N		HRMS: szám.: 303,1109 mért: 303,1110
1O		MS: 329 (M+H) ⁺
1P		MS: 343 (M+H) ⁺
1Q		MS: 371 (M+H) ⁺
1R		MS: 371 (M+H) ⁺
1S		MS: 317 (M+H) ⁺
1T		MS: 331 (M+H) ⁺
1U		MS: 304 (M+H) ⁺

2. példa:**1. lépés:**

0,98 g (2,8 mmol) 1B. példa szerinti vegyületet a 2. előkészületi példa 2. lépésében leírtak szerint eljárva nátrium-hidriddel és [2-(trimetil-szilil)-etoxi]-metil-kloriddal reagáltatunk. Az így kapott termék tömege 1,1 g, a kitermelés 85%.

2. lépés:

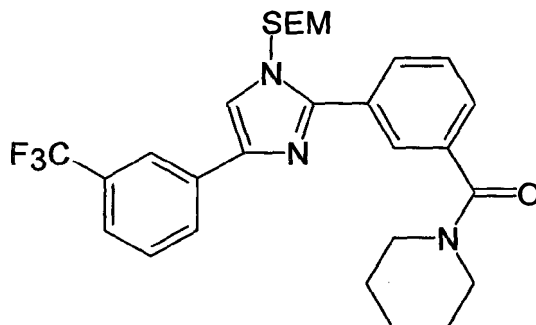
1,1 g (2,3 mmol), az 1. lépésben leírtak szerint előállított észtert feloldunk 30 ml metanol és 10 ml víz elegyében, majd 0,49 g (12 mmol) lítium-hidroxid—víz (1/1) hozzáadása után az elegyet 15 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően 1 M sósavval megsavanyítjuk a reakcióelegyet, a vizes keveréket metilén-dikloriddal extraháljuk, és a szerves oldószeres

extraktumot bepároljuk. Az így kapott termék tömege 0,98 g, a kitermelés 92%. A nyerste-terméket minden további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő reakciólépéshez.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,67 (m, 1H); 8,16 (m, 4H); 7,65 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz); 7,57 (m, 3H); 5,41 (s, 2H); 3,70 (t, 2H, $J = 8,3$ Hz); 1,04 (t, 2H, $J = 8,3$ Hz); 0,06 (s, 9H).

Tömegspektrum (CI): $m/e = 463$ ($M+H$) $^+$.

3. lépés:



50 mg (0,11 mmol), a 2. lépésben leírtak szerint előállított vegyület, 31 mg (0,16 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid és 14 mg (0,11 mmol) 4-(dimetil-amino)-piridin 1,0 ml metilén-dikloriddal készített oldatához 10 μl (0,13 mmol) piperidint adunk. A reakcióelegyet 17 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, ekkor újabb 17 mg (0,090 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot és 7,0 mg (0,055 mmol) 4-(dimetil-amino)-piridint adunk hozzá, és folytatjuk a kevertetést további 48 órán át. Ezt követően 1 M nátrium-hidroxid-oldattal összerázzuk az elegyet, metilén-dikloriddal extraháljuk, majd a szerves oldószeres extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, vákuumban bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 5:95 arányú elegyével.

ben kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék szilárd anyag, a tömege 41 mg, a kitermelés 70%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,16 (m, 1H); 8,07 (m, 1H); 7,95 (dd, 1H, $J = 1,6$ és $7,5$ Hz); 7,90 (m, 1H); 7,62-7,51 (m, 5H); 5,35 (s, 2H); 3,78 (széles s, 2H); 3,68 (t, 2H, $J = 8,2$ Hz); 3,43 (széles s, 2H); 1,59-1,74 (m, 6H); 1,01 (t, 2H, $J = 8,2$ Hz); 0,06 (s, 9H).

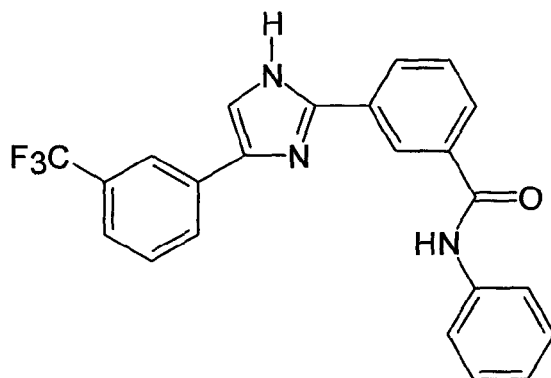
Nagyfelbontású tömegspektrum (HRMS, FAB): 530,2440 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; a $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_3\text{Si}$ összegképletre számított érték: 530,2451.

4. lépés:

41 mg (0,080 mmol), a 3. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 3,0 ml metanol és 3,0 ml 6 M sósav elegyében, és az oldatot 3 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, metilén-dikloriddal meghígítjuk, 1 M nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, majd a szerves fázist kálium-karbonáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A nyerste termék tömege 25 mg, a kitermelés 79%. A nyerste terméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 1:99 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot.

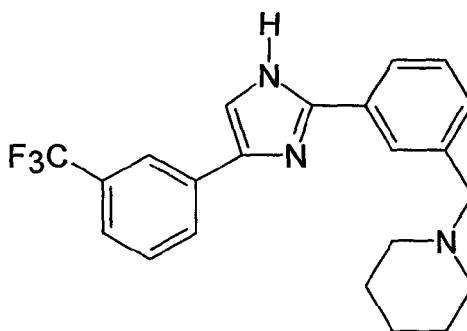
^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,14 (széles s, 1H); 8,01 (m, 2H); 7,85 (m, 1H); 7,54 (m, 2H); 7,49 (s, 1H); 7,36 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz); 7,22 (m, 1H); 3,82 (m, 2H); 3,41 (m, 2H); 1,76 (széles s, 4H); 1,59 (m, 2H).

Tömegspektrum (CI): $m/e = 400$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2A. példa:(2A) MS 408 (M+H)⁺

Alapvetően a 2. példában megadott eljárást követve, a megfelelő kiindulási vegyületekből állítjuk elő a vegyületet.

Tömegspektrum: $m/e = 408$ (M+H)⁺.

3. példa:

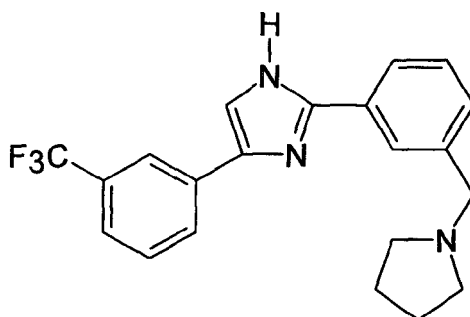
20 mg (0,050 mmol), a 2. példában leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 1,8 ml tetrahidrofuránban, és az oldathoz 3,0 mg (0,08 mmol) lítium-[tetrahidrido-aluminát]-ot adunk. A reakcióelegyet 15 órán át szobahőmérsékleten keverjük, utána beadagolunk további 6,0 mg (0,16 mmol) lítium-[tetrahidrido-aluminát]-ot, és még 5 óra hosszáig folytatjuk a kevertetést. Ezt követően 1 M nátrium-hidroxid-oldatot adunk az elegyhez, a vizes keveréket metilén-dikloriddal extraháljuk, majd a szerves oldószeres extraktumot kálium-karbonáton szárítjuk, szűrjük, vákuumban bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-

-diklorid 5:95 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 10 mg, a kitermelés 53%

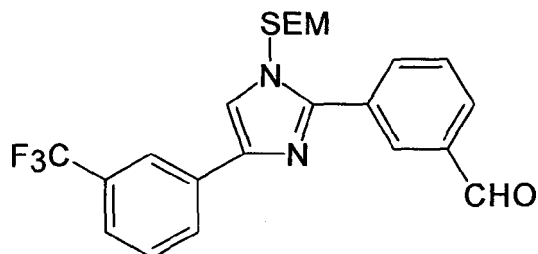
^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,96–8,17 (m, 2H); 7,81–7,96 (m, 2H); 7,51 (m, 2H); 7,30–7,47 (m, 3H); 3,54 (s, 2H); 2,46 (széles s, 4H); 1,63 (kvintett, 4H, $J = 5,2$ Hz); 1,49 (m, 2H).

Nagyfelbontású tömegspektrum (HRMS, FAB): 386,1836 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; a $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{F}_3$ összegképletre számított érték: 386,1844.

4. példa:



1. lépés:

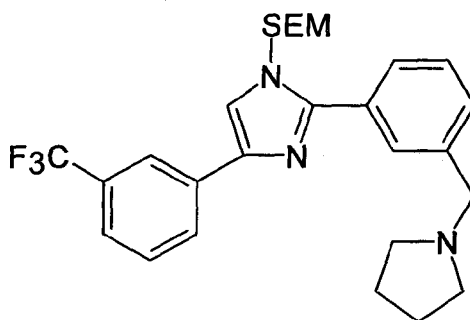


661 mg (1,41 mmol), a 2. előkészületi példában leírtak szerint előállított vegyület, 433 mg (2,88 mmol) 3-formil-fenil-bórsav, 120 mg (0,147 mmol) [{1,1'-bisz(difenil-foszfino)-ferrocén}-dikloro-palládium(II)] [$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$] és 11 ml etilén-glikol-dimetil-éter elegyét nitrogéngázzal átfúvatjuk, azután egy zárt reakcióedényben éjszakán át 95 °C-on reagáltatjuk. Másnap a reakcióelegyet hagyjuk lehűlni, 60 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk és megszűrjük. A szűrletet 30 ml vízzel osszerázzuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással

tisztítjuk, előbb metilén-dikloriddal, majd metanol és metilén-diklorid 1:99 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott termék tömege 492 mg, a kitermelés 78%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 10,09 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,2-7,9 (m, 4H); 7,67 (m, 1H); 7,52 (m, 3H); 5,33 (s, 2H); 3,66 (m, 2H); 0,98 (m, 2H); -0,02 (s, 9H).

2. lépés:



30 mg (0,067 mmol), az 1. lépésben leírtak szerint előállított vegyület, 15 μl (0,18 mmol) pirrolidin, 22 mg (0,10 mmol) nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát] és 2 ml etilén-diklorid elegyét éjszakán át keverjük, majd másnap 35 ml metilén-diklorid és 10 ml 1 M nátrium-hidroxid-oldat között megoszlatjuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 5:95 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 31 mg, a kitermelés 93%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,09 (s, 1H); 8,02 (m, 1H); 7,73 (m, 1H); 7,67 (m, 1H); 7,53-7,37 (m, 5H); 5,31 (s, 2H); 3,67 (s, 2H); 3,56 (m, 2H); 2,54 (széles m, 4H); 1,78 (széles m, 4H); 0,92 (m, 2H); -0,04 (s, 9H).

3. lépés:

31 mg (0,063 mmol), a 2. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet a 2. példa 4. lépésében megadott eljárást követ-

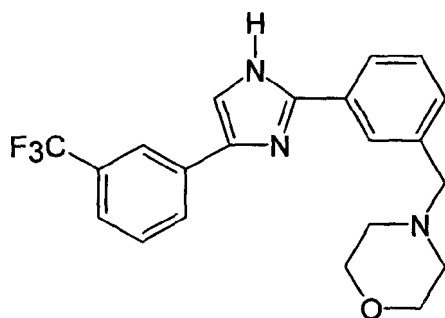
ve, vizes sósav és metanol elegyével reagáltatunk. Az így kapott termék tömege 19 mg, a kitermelés 81%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,13 (s, 1H); 8,03 (m, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,86 (m, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,60–7,40 (m, 4H); 3,72 (s, 2H); 2,60 (m, 4H); 1,82 (m, 4H).

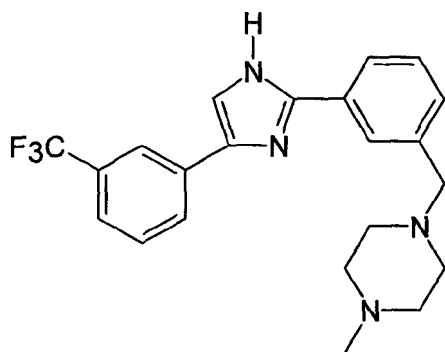
Tömegspektrum (CI): $m/e = 372$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

4A. és 4B. példa:

Alapvetően a 2. példában megadott eljárást követve, a megfelelő kiindulási vegyületekből állítjuk elő a következő vegyületeket:

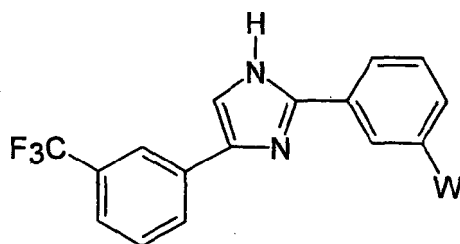


(4A) MS (FAB) m/e 388 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$



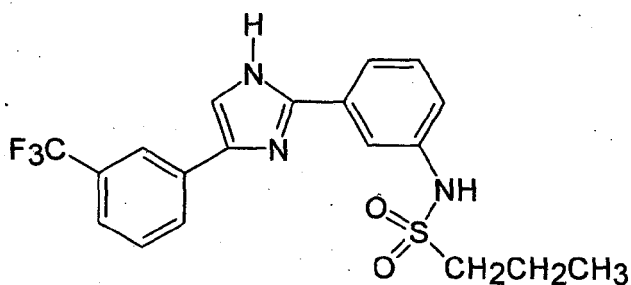
(4B) MS (FAB) m/e 401 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

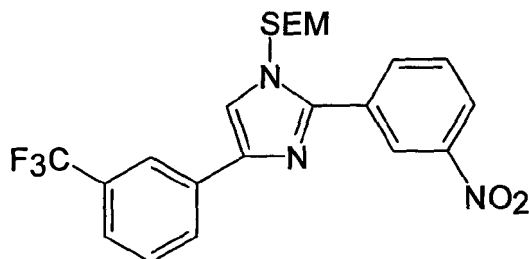
A megfelelő aminokból és a 4. példa 1. lépésében leírtak szerint kapott termékből indulunk ki, majd a 4. példában megadott eljárást követjük, azonban annyi változtatással, hogy 2. és a 3. lépést, a redukív aminálást és a [2-(trimetil-szilil)-etoxi]-metil-csoport lehasítását felcseréljük. Így állítjuk elő a következő vegyületeket:



Pld.	W	Adatok
4C	$-\text{CH}_2\text{NH}-$	MS (CI) 358 (M+H) ⁺
4D	$-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	MS (FAB) 362 (M+H) ⁺
4E	$-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	MS (CI) 389 (M+H) ⁺
4F	$-\text{CH}_2-\text{N}$	MS (FAB) 497 (M+H) ⁺
4G	$-\text{CH}_2-\text{N}$	MS (CI) 429 (M+H) ⁺
4H	$-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$	MS (CI) 408 (M+H) ⁺
4I	$-\text{CH}_2-\text{N}$	MS (CI) 476 (M+H) ⁺
4J	$-\text{CH}_2\text{NH}-$	MS (FAB) 400 (M+H) ⁺
4K	$-\text{CH}_2-\text{N}$	MS (CI) 416 (M+H) ⁺
4L	$-\text{CH}_2-\text{N}$	MS (CI) 434 (M+H) ⁺
4M	$-\text{CH}_2-\text{N}$	MS (CI) 473 (M+H) ⁺
4N	$-\text{CH}_2-\text{N}$	MS (CI) 484 (M+H) ⁺

5. példa:

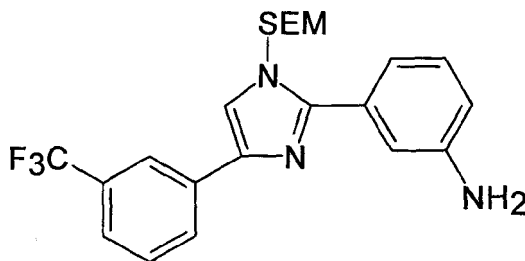


1. lépés:

3,70 g (11,1 mmol), az 1. példában leírtak szerint előállított vegyület 95 ml tetrahidrofuránnal készített, és jéggel hűtött oldatához keverés közben előbb 0,32 g (13 mmol) nátrium-hidridet, majd 10 perc múlva 2,2 ml (12 mmol) [2-(trimetilszilil)-etoxil]-metil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 6 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, utána dietil-éterrel meghígítjuk, vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, hexán és etil-acetát 4:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot, aminek eredményeképpen 4,08 g, a fenti képlet szerinti vegyületet kapunk, a kitermelés 79%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 9,86 (1H, t, $J = 2,0$ Hz); 8,35 (1H, m); 8,33 (1H, m); 8,14 (1H, m); 8,08 (1H, m); 7,72 (1H, t, $J = 8,0$ Hz); 7,56 (3H, m); 5,38 (2H, s); 3,76 (2H, t, $J = 8,6$ Hz); 1,08 (2H, t, $J = 8,6$ Hz); 0,06 (9H, s).

Nagyfelbontású tömegspektrum (HRMS, FAB): 464,1629 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; a $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3\text{Si}$ összegképletre számított érték: 464,1617.

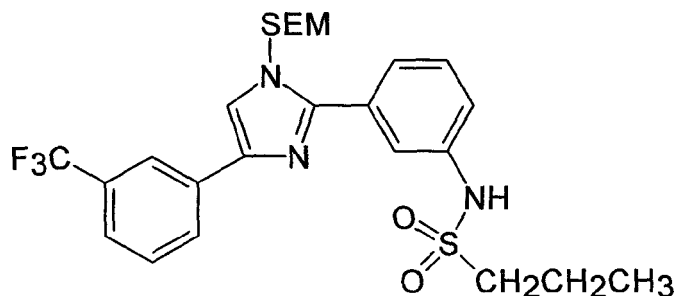
2. lépés:

3,91 g (8,40 mmol), az 1. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 100 ml etanolban, és az oldathoz 0,4 g 10%-os csontszemes palládiumkatalizátort adunk. Az elegyet hidrogéngázzal átöblítjük, majd hidrogéngázzal töltött ballont helyezzünk a lombikra. 8 óra múlva az elegyet Celite-ből készített szűrőágyon megsűrjük, a szűrőt etanollal mossuk, azután a szűrletet és a mosófolyadékot összeöntjük, és vákuumban bepároljuk. A párlási maradék tömege 3,47 g, a kitermelés 95%. Ezt a terméket minden további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő reakciólépéshez, csak analízis céljára tisztítunk meg egy kis mintát preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással, metanol és metilén-diklorid 1:99 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,15 (1H, s); 8,07 (1H, m); 7,53 (2H, m); 7,50 (1H, s); 7,29 (1H, m); 7,18 (2H, m); 6,81 (1H, m); 5,35 (2H, s); 3,63 (2H, t, $J = 8,2$ Hz); 0,97 (2H, t, $J = 8,2$ Hz); 0,04 (9H, s).

Tömegspektrum (CI): $m/e = 434$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

3. lépés:



123 mg (0,29 mmol), a 2. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 5 ml metilén-dikloridban, nitrogéngáz alatt 400 μl piridint és 160 μl (1,4 mmol) propánszulfonil-kloridot adunk az oldathoz, azután az elegyet 16 órán át szoba-

hőmérsékleten keverjük. Ezt követően víz és metilén-diklorid között megoszlatjuk a reakcióelegyet, majd a szerves fázist kálium-karbonáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 2:98 arányú elegyében kifejtve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 114 mg, a kitermelés 73%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,15 (1H, s); 8,06 (1H, m); 7,78 (2H, m); 7,48–7,59 (3H, m); 7,41 (1H, m); 6,79 (1H, széles s); 5,38 (2H, s); 3,69 (2H, t, $J = 8,2$ Hz); 3,16 (2H, m); 1,92 (2H, m); 1,08 (3H, t, $J = 7,4$ Hz); 1,02 (2H, t, $J = 8,2$ Hz); 0,06 (9H, s).

Nagyfelbontású tömegspektrum (HRMS, FAB): 540,1937 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; a $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3\text{SF}_3\text{Si}$ összegképletre számított érték: 540,1963.

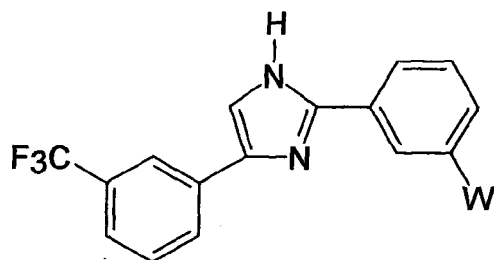
4. lépés:

114 mg (0,21 mmol), a 3. lépésben leírtak szerint előállított vegyület, 5 ml 5 M sósav és 5 ml metanol elegyét 3 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd hagyjuk lehűlni, és óvatosan telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. Ezt követően a vizes keveréket metilén-dikloriddal extraháljuk, azután a szerves oldószeres extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az így kapott termék tömege 84 mg, a kitermelés 95%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,07 (s, 1H); 7,96 (1H, d, $J = 7,3$ Hz); 7,80 (1H, d, $J = 7,7$ Hz); 7,76 (1H, m); 7,65–7,46 (3H, m); 7,38 (1H, t, $J = 7,9$ Hz); 7,28 (1H, m); 3,15 (2H, m); 1,89 (2H, m); 1,03 (3H, t, $J = 7,4$ Hz).

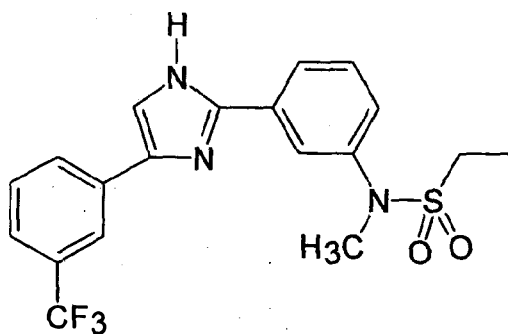
Nagyfelbontású tömegspektrum (HRMS, FAB): 410,1160 (M+H)⁺; a C₁₉H₁₈N₃O₂SF₃ összegképletre számított érték: 410,1150.

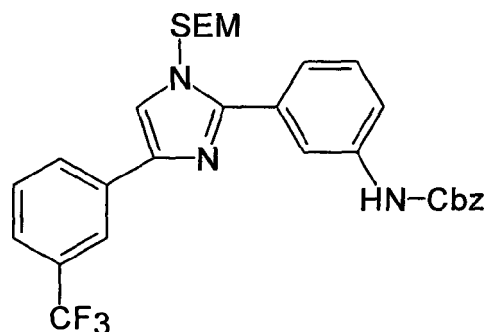
Lényegében azonos módon eljárva, a megfelelő kiindulási anyagokból állítjuk elő a következő vegyületeket:



Pld.	W	Adatok
5A		MS (FAB) 382 (M+H) ⁺
5B		MS (FAB) 396 (M+H) ⁺
5C		MS (CI) 512 (M+H) ⁺
5D		MS (FAB) 458 (M+H) ⁺
5E		MS (FAB) 410 (M+H) ⁺
5F		MS (FAB) 444 (M+H) ⁺

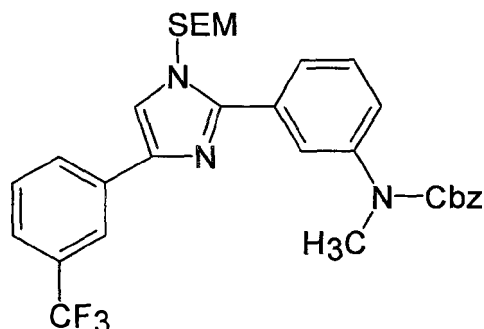
6. példa:



1. lépés:

581 mg (1,34 mmol), az 5. példa 2. lépésében leírtak szerint előállított vegyületet 0,30 ml (1,7 mmol) diizopropil-aminnal együtt feloldunk 10 ml metilén-dikloridban, és 0 °C-on beadagolunk 0,22 ml (1,5 mmol) benzil-(klór-formiát)-ot. A reakcióelegyet 60 órán át szobahőmérsékleten keverjük, utána 75 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk, majd 25 ml 1 M sósavval és 25 ml 1 M nátrium-hidroxid-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az eluálást metilén-dikloriddal indítjuk, azután gradienst képezve metanol és metilén-diklorid elegyével folytatjuk, 6:1000 arányú oldószerkeveréknek megfelelő mértékig növelve a metanol mennyiségét. Az így kapott termék tömege 732 mg, a kitermelés 96%.

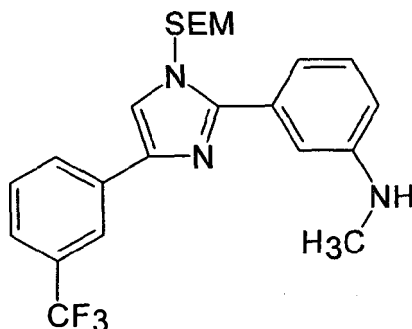
Tömegspektrum (ES): $m/e = 568$ $(M+H)^+$.

2. lépés:

732 mg (1,29 mmol), az 1. lépésben leírtak szerint előállított vegyület, 94 mg (2,4 mmol) 60%-os, ásványolajban diszpergált nátrium-hidrid és 6 ml vízmentes N,N-dimetil-formamid elegyét 1 óra hosszáig keverjük, utána beadagolunk 0,15 ml (2,4 mmol) metil-jodidot, és éjszakán át folytatjuk a kevertetést. Másnap a reakcióelegyet 50 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk, kétszer 40 ml vízzel mossuk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az eluálást hexánnal kezdjük, azután gradienst képezve etil-acetát és hexán elegyével folytatjuk, 1:5 arányú etil-acetát-hexán oldószerelegynek megfelelő mértékig növelve a metanol mennyiségét. Az így kapott termék tömege 723 mg, a kitermelés 97%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,08 (s, 1H); 8,00 (m, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,68 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,27-7,50 (m, 10H); 5,23 (s, 2H); 5,16 (s, 2H); 3,59 (t, 2H, $J = 8$ Hz); 3,36 (s, 3H); 0,92 (t, 2H, $J = 8$ Hz); -0,02 (s, 9H).

3. lépés:

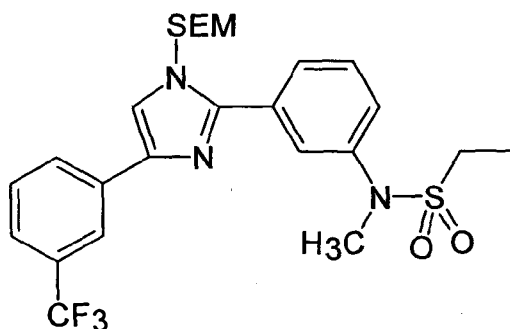


732 mg (1,25 mmol), a 2. lépésben leírtak szerint előállított vegyület, 112 mg 10%-os csontszenes palládiumkatalizátor és 25 ml 100%-os etanol elegyét 24 órán át légköri nyomású hidrogéngáz atmoszférában keverjük, majd megsűrjük, és a szűrletet

szárazra pároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk, melynek során az eluálást hexánnal kezdjük, azután gradienst képezve etil-acetát és hexán elegyével folytatjuk, 1:9 arányú etil-acetát-hexán oldószer elegyének megfelelő mértékig növelve az etil-acetát mennyiségét. Az így kapott termék tömege 434 mg, a kitermelés 78%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,11 (s, 1H); 8,01 (m, 1H); 7,47 (m, 3H); 7,27 (m, 3H); 7,04 (m, 2H); 6,67 (m, 1H); 5,31 (s, 2H); 3,85 (széles, 1H); 3,56 (t, 2H, $J = 8$ Hz); 2,87 (s, 3H); 0,91 (t, 2H, $J = 8$ Hz); -0,02 (s, 9H).

4. lépés:



49 mg (0,11 mmol), a fenti 3. lépésben leírtak szerint előállított vegyület, 78 mg (0,61 mmol) etánszulfonil-klorid, 0,24 ml (3,0 mmol) piridin és 6 ml vízmentes metilén-diklorid elegyét 7 napon át keverjük, azután 45 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk, majd 15 ml 1 M nátrium-hidroxid-oldattal, 20 ml vízzel és 20 ml telített ammónium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 1:99 arányú elegyében kifejtve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 51 mg, a kitermelés 86%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,11 (s, 1H); 8,02 (m, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,50 (m, 5H); 5,32 (s, 2H); 3,66 (t, 2H, $J = 8$ Hz); 3,41 (s, 3H); 3,09 (q, 2H, $J = 7,4$ Hz); 1,39 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz); 0,97 (t, 2H, $J = 8$ Hz); -0,01 (s, 9H).

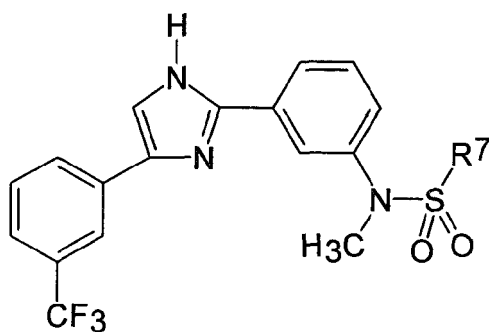
5. lépés:

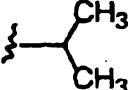
51 mg (0,095 mmol), a fenti 4. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 7 ml metanol és 5 ml 5 M sósav elegyében, az oldatot 90 °C-ra melegítjük, és ezen a hőmérsékleten tartjuk 4 óra hosszáig. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, 50 ml metilén-diklorid és 20 ml vizes ammóniaoldat között megoszlatjuk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 1:66 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 38 mg, a kitermelés 98%.

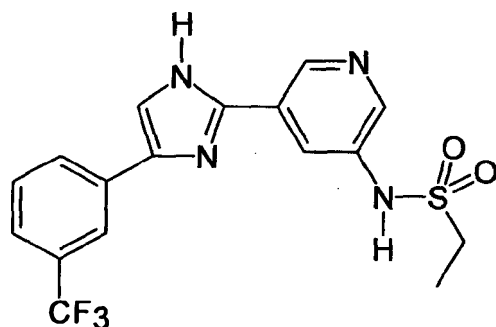
^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,02 (s, 1H); 7,91 (m, 2H); 7,72 (m, 1H); 7,32-7,47 (m, 5H); 3,33 (s, 3H); 3,05 (q, 2H, $J = 7,4$ Hz); 1,35 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

Tömegspektrum (ES): $m/e = 410$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

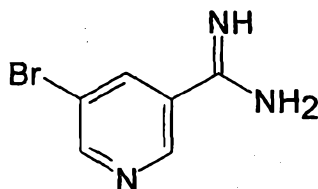
Lényegében azonos módon eljárva, a megfelelő kiindulási anyagokból állítjuk elő a következő vegyületeket:



Pld.	R ⁷	(M+H) ⁺
6A	-CH ₃	396
6B	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	424
6C		424

7. példa:**1. lépés:**

1,35 g (25,2 mmol) ammónium-kloridot felszuszpendálunk 15 ml vízmentes toluolban, és 0 °C-on 12,6 ml (25,2 mmol) 2,0 M toluolos trimetil-alumínium-oldatot adunk a szuszpenzióhoz. A beadagolás végeztével a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, azután 3 óra hosszáig keverjük. Az így kapott CH₃Al(Cl)NH₂ képletű reagenst közvetlenül felhasználjuk a következő reakciólépéshez.

2. lépés:

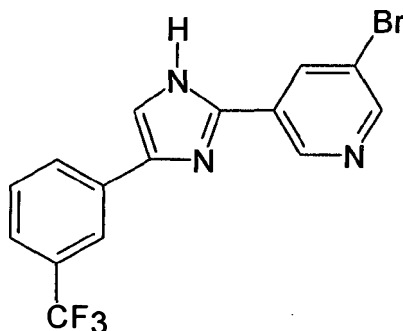
Bemérünk 22,6 ml (20,6 mmol), a fenti 1. lépésben leírtak szerint előállított reagensoldatot és 1,915 g (10,46 mmol) 5-brom-3-piridinkarbonitrilt, majd az elegyet egy lezárt csőben

95 °C-ra melegítjük, és ezen a hőmérsékleten tartjuk éjszakán át. Másnap a reakcióelegyet ráöntjük 40 g szilikagél 100 ml kloroformmal készített szuszpenziójára, a szuszpenziót 1 óra hosszat keverjük, utána megsűrjük, és a szűrőt 200 ml metanollal mossuk. A szűrletet bepárolva 2,65 g terméket kapunk, a kitermelés 65%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD , δ): 9,00 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz); 8,91 (d, 1H, $J = 2$ Hz); 8,45 (t, 1H, $J = 2,4$ Hz).

Tömegspektrum (CI): $m/e = 200$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

3. lépés:

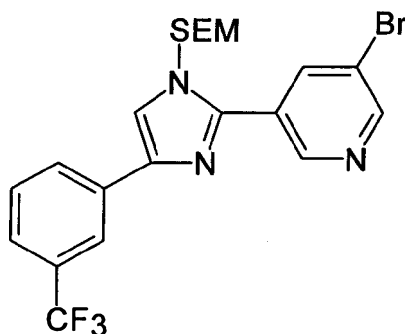


1,303 g (6,6 mmol), a 2. lépésben leírtak szerint kapott termék, 1,199 g (4,51 mmol), az 1. előkészületi példában közöltek szerint előállított vegyület, 20 ml aceton és 20 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 5 óra hosszáig visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, azután az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A párlási maradékot 50 ml víz és 100 ml metilén-diklorid között megoszlatjuk, majd a szerves fázist 50 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, vákuumban szárazra pároljuk, és a visszamaradó nyersterméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az eluálást metanol és metilén-diklorid 0,5:99,5 arányú elegyével indítjuk, és gradienst képezve, metanol és metilén-diklorid 1,5:98,5 arányú elegyével fejezzük be. Az így kapott 0,705 g világossárga, szilárd anyag a várt vegyület, a kitermelés 42%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD , δ): 9,10 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz); 8,66 (d, 1H, $J = 2$ Hz); 8,57 (t, 1H, $J = 2$ Hz); 8,14 (s, 1H); 8,06 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz); 7,75 (s, 1H); 7,57 (m, 2H).

Tömegspektrum (CI): $m/e = 368$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

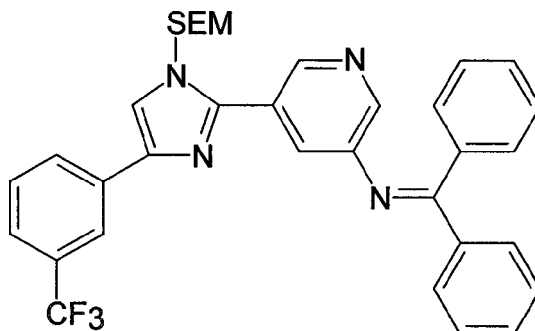
4. lépés:



Az 5. példa 1. lépésében megadott eljárást követve, 311 mg (0,845 mmol), a fenti 3. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet, 43 mg (1,1 mmol) 60%-os, ásványolajban diszpergált nátrium-hidridet és 0,21 ml (1,07 mmol) [2-(trimetil-szilil)-etoxil]-metil-kloridot reagáltatunk. A kapott termék tömege 292 mg, a kitermelés 69%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 9,05 (d, 1H, $J = 2$ Hz); 8,74 (d, 1H, $J = 2$ Hz); 8,42 (t, 1H, $J = 2$ Hz); 8,08 (s, 1H); 8,01 (m, 1H); 7,51 (m, 3H); 5,31 (s, 2H); 3,68 (t, 2H, $J = 8$ Hz); 0,99 (t, 2H, $J = 8$ Hz); 0,02 (s, 9H).

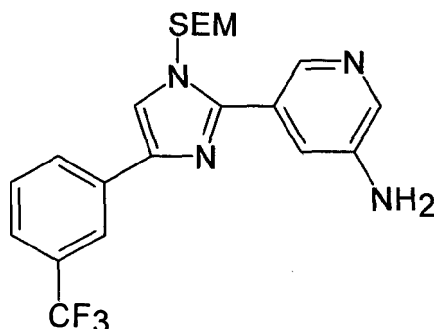
5. lépés:



114 mg (0,229 mmol), a fenti 4. lépésben leírtak szerint előállított vegyület, 52 mg (0,29 mmol) benzofenon-imin, 35 mg (0,36 mmol) nátrium-(terc-butylát), 13 mg (0,02 mmol) (R)-(+)-2,2'-bisz(difenil-foszfino)-1,1'-binaftil, 8 mg (0,009 mmol) [trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0)] és 3 ml vízmentes toluol elegyét 5 percig nitrogéngázzal fúvatjuk át, majd zárt csőben 80 °C-ra melegítjük, és ezen a hőmérsékleten tartjuk 18 órán át. Ezt követően lehűtjük a reakcióelegyet, 20 ml dietil-éterrel és 20 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk, megszűrjük, a szűrletet bepároljuk, és a visszamaradó nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 1,5:98,5 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott 127 mg olaj a várt vegyület, a kitermelés 93%.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,67 (s, 1H); 8,13 (d, 1H, J = 1,6 Hz); 8,06 (s, 1H); 7,97 (m, 1H); 7,77 (m, 2H); 7,5-7,2 (m, 10H); 7,15 (m, 2H); 5,06 (s, 2H); 3,52 (t, 2H, J = 8 Hz); 0,90 (t, 2H, J = 8 Hz); 0,03 (s, 9H).

6. lépés:

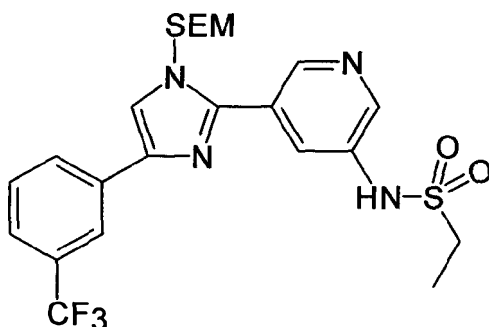


127,4 mg (0,213 mmol), a fenti 5. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet, 43 mg (0,52 mmol) nátrium-acetátot és 29 mg (0,42 mmol) hidroxil-ammónium-kloridot feloldunk 3 ml metanolban, az oldatot 40 percig keverjük, majd 30 ml 0,1 M vizes

nátrium-hidroxid-oldat és 50 ml metilén-diklorid között megoszlatjuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, szárazra pároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 2:98 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott 82 mg szilárd anyag a képlet szerinti vegyület, a kitermelés 89%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,43 (d, 1H, $J = 2$ Hz); 8,16 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz); 8,09 (s, 1H); 8,00 (m, 1H); 7,49 (m, 4H); 5,32 (s, 2H); 3,87 (széles s, 2H); 3,62 (t, 2H, $J = 8$ Hz); 0,95 (t, 2H, $J = 8$ Hz); 0,00 (s, 9H).

7. lépés:



37 mg (0,085 mmol), a fenti 6. lépésben leírtak szerint előállított vegyület, 13 mg (0,10 mmol) etánszulfonil-klorid, 0,1 ml (1,2 mmol) piridin és 5 ml vízmentes metilén-diklorid elegyét éjszakán át keverjük, másnap 40 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk, és 20 ml vízzel osszerázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, szárazra pároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 5:95 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott 28 mg olaj a képlet szerinti vegyület, a kitermelés 63%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,89 (széles s, 1H); 8,53 (széles s, 1H); 8,14 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,99 (m, 2H); 7,48 (m, 3H); 5,30 (s, 2H); 3,64 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz); 3,20 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 1,39 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 0,97 (t, 2H, $J = 8,4$ Hz); 0,02 (s, 9H).

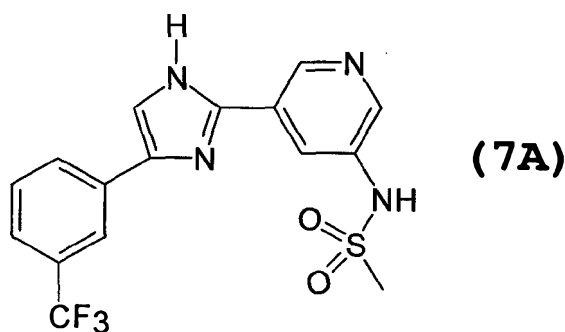
8. lépés:

28 mg (0,053 mmol), a fenti 7. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet az 5. példa 4. lépésében bemutatott eljárást követve 5 M vizes sósavval reagáltatunk. Az így kapott termék tömege 10,5 mg, a kitermelés 49%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,70 (széles s, 1H); 8,43 (széles s, 1H); 8,00 (t, 1H, $J = 2$ Hz); 7,94 (s, 1H); 7,86 (m, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,40 (s, 1H); 3,10 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 1,31 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

Tömegspektrum (CI): $m/e = 397$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

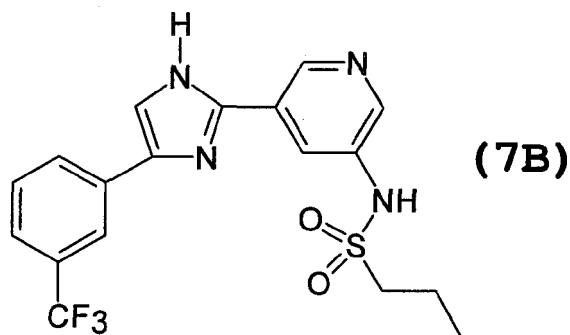
Lényegében azonos módon eljárva, a megfelelő kiindulási anyagokból állítjuk elő a következő vegyületeket:



^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,90 (széles s, 1H); 8,45 (széles s, 1H); 8,29 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,07 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz); 7,6 (m, 2H); 3,13 (s, 3H).

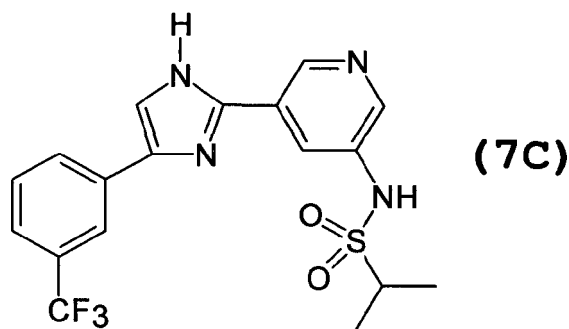
Tömegspektrum (ES): $m/e = 383,1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

P0301218



^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,84 (széles s, 1H); 8,42 (széles s, 1H); 8,26 (m, 1H); 8,14 (s, 1H); 8,05 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz); 7,75 (széles s, 1H); 7,59 (m, 2H); 3,23 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,05 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

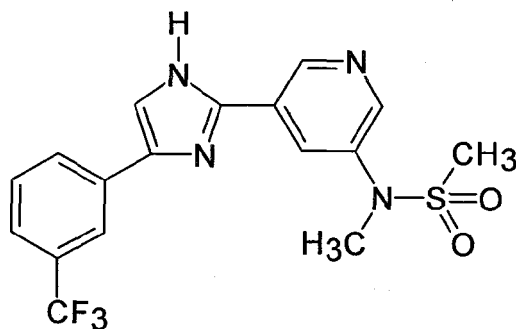
Tömegspektrum (ES): $m/e = 411,1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

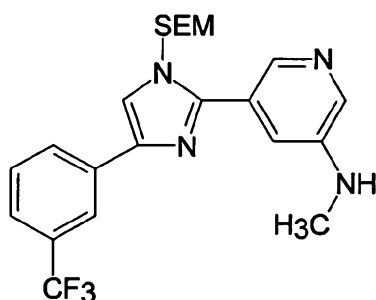


^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,83 (széles s, 1H); 8,45 (széles s, 1H); 8,28 (m, 1H); 8,14 (s, 1H); 8,06 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz); 7,75 (széles s, 1H); 7,59 (m, 2H); 3,43 (szept, 1H, 6,8 Hz); 1,40 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz).

Tömegspektrum (ES): $m/e = 411,1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

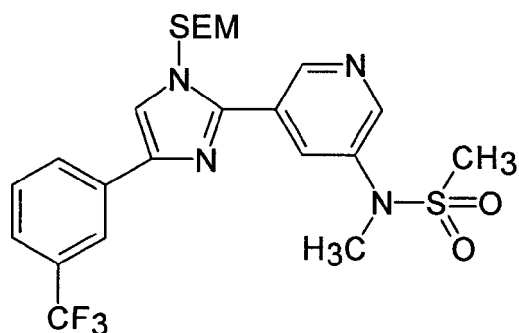
8. példa:



1. lépés:

146 mg (0,29 mmol), a 7. példa 4. lépésében leírtak szerint előállított vegyület, 16 mg (0,07 mmol) palládium-acetát, 67 mg (S)-(-)-2,2'-bisz(difenil-foszfino)-1,1'-binaftil, 320 mg (0,98 mmol) cézium-karbonát és 3 ml toluol elegyét 10 percig nitrogén-gázzal fúvatjuk át, azután hozzáadunk 4 ml 2 M tetrahidrofurános metil-amin-oldatot. A reakcióelegyet lezárt csőben 80 °C-ra melegítjük, ezen a hőmérsékleten tartjuk 16 órán át, majd lehűtjük, 60 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk, megszűrjük, és a szűrletet 20 ml vízzel összerázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfá-ton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot pre-paratív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 5:95 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 47 mg, a kitermelés 36%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,33 (1H, s); 8,10 (2H, m); 8,00 (1H, m); 7,48 (3H, m); 7,36 (1H, s); 5,31 (2H, s); 4,11 (1H, széles s); 3,59 (2H, t, $J = 8$ Hz); 2,91 (3H, s); 0,93 (2H, t, $J = 8$ Hz); -0,02 (9H, s).

2. lépés:

16 mg (0,04 mmol), a fenti 1. lépésben leírtak szerint előállított vegyület, 24 mg (0,21 mmol) metánszulfonil-klorid, 0,07 ml (0,9 mmol) piridin és 2,5 ml metilén-diklorid elegyét 4 napon át keverjük, majd 30 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk, azután 10 ml 1 M nátrium-hidroxid-oldattal és 20 ml vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfia eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 5:95 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 16 mg, a kitermelés 75%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 9,04 (1H, s); 8,72 (1H, s); 8,27 (1H, m); 8,08 (1H, s); 8,02 (1H, m); 7,52 (3H, m); 5,32 (2H, s); 3,68 (2H, t, $J = 8$ Hz); 3,42 (3H, s); 2,93 (3H, s); 0,98 (2H, t, $J = 8$ Hz); 0,00 (9H, s).

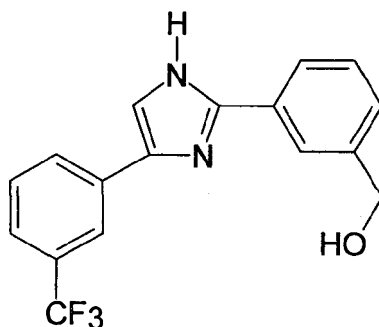
3. lépés:

16 mg (0,03 mmol), a 2. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet az 5. példa 4. lépésében bemutatott eljárást követve 5 M sósavval reagáltatunk. Az így kapott termék tömege 11 mg, a kitermelés 93%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD , δ): 9,02 (1H, s); 8,65 (1H, m); 8,45 (1H, m); 8,15 (1H, s); 8,06 (1H, d, $J = 8$ Hz); 7,77 (1H, s); 7,57 (2H, m); 3,43 (3H, s); 3,02 (3H, s).

Tömegspektrum (ES): $m/e = 397$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

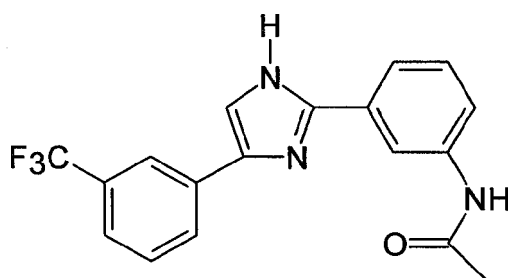
9. példa:



2,5 mg (0,066 mmol) lítium-[tetrahydrido-aluminát]-hoz nitrogéngáz atmoszférában, 0 °C-on 1,8 ml tetrahydrofuránt adunk, majd cseppenként, 5 perc alatt beadagoljuk 20 mg (0,058 mmol) 1B. példa szerinti vegyület 1,4 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát. 0,5 óra elteltével további 3,8 mg (0,10 mmol) lítium-[tetrahydrido-aluminát]-ot adunk az elegyhez, és 0 °C-on folytatjuk a kevertetést még 1,25 óra hosszáig. Ezt követően 0,1 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldatot, 2,0 ml etil-acetátot és magnézium-szulfátot adunk a reakcióelegyhez, azután a szuszpenziót még egy ideig keverjük, majd szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Az így kapott 16 mg fehér, szilárd anyag a képlet szerinti vegyület, a kitermelés 88%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,15 (széles s, 1H); 8,05 (m, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,86 (m, 1H); 7,72–7,39 (m, 5H); 4,70 (s, 2H).
Nagyfelbontású tömegspektrum (HRMS, FAB): 319,1059 ($\text{M}+\text{H}^+$); a $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OF}_3$ összegképletre számított érték: 319,1058.

10. példa:



1. lépés:

68 mg (0,16 mmol), az 5. példa 2. lépésében leírtak szerint előállított vegyület, 26 μl (0,28 mmol) ecetsavanhidrid, 0,13 ml (1,55 mmol) piridin és 4 ml metilén-diklorid elegyét 3 napon át keverjük, majd 40 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk, és kétszer

20 ml vizes ammónium-klorid-oldattal összerázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 3:97 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 62 mg, a kitermelés 84%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,09 (s, 1H); 8,00 (m, 2H); 7,85 (s, 1H); 7,77 (m, 1H); 7,49 (m, 3H); 7,40 (m, 1H); 5,33 (s, 2H); 3,61 (t, 2H, $J = 8$ Hz); 2,65 (széles s, 1H); 2,11 (s, 3H); 0,94 (t, 2H, $J = 8$ Hz); 0,01 (s, 9H).

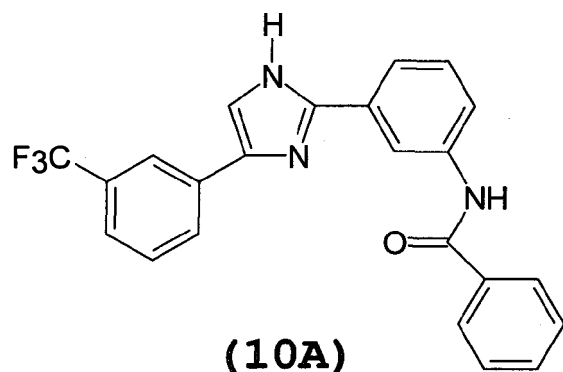
2. lépés:

Bemérünk 62 mg (0,13 mmol), a fenti 1. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet és 3,0 ml (3,0 mmol) 1,0 M tetrahidrofurános tetrabutil-ammónium-fluorid-oldatot, azután az elegyet szobahőmérsékleten addig keverjük, amíg a kiindulási vegyület teljes mennyisége elreagál. Ekkor a reakcióelegyet metilén-dikloriddal meghígítjuk, néhányszor vízzel mossuk, kálium-karbonáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 2:98 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 37 mg, a kitermelés 78%.

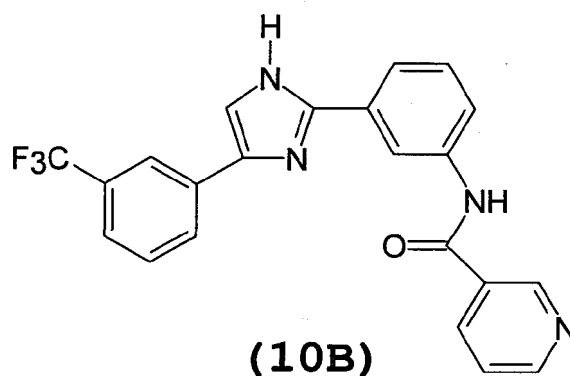
^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,01 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,85 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz); 7,55 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,42 (m, 2H); 7,32 (s, 1H); 7,29 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz); 7,19 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz); 2,10 (s, 3H).

Tömegspektrum (FAB): $m/e = 364$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Lényegében azonos módon eljárva, a megfelelő kiindulási anyagokból állítjuk elő a következő vegyületeket:

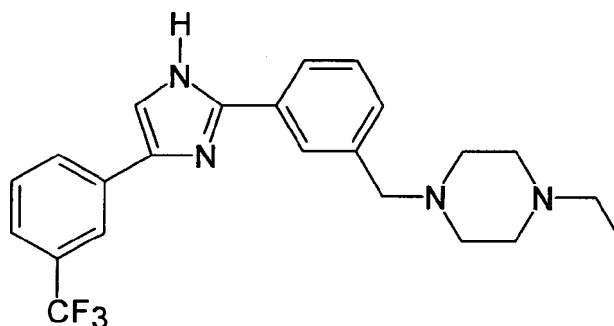


MS (CI) m/e 408 (M+H)⁺

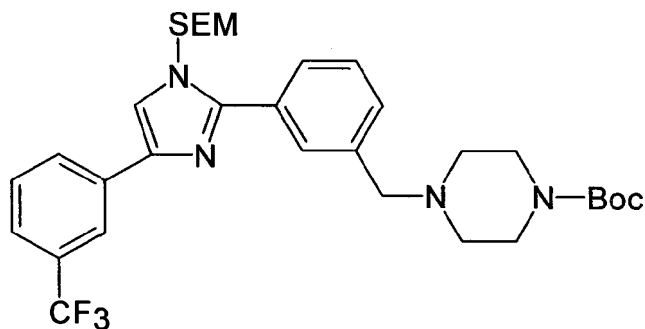


MS (CI) m/e 409 (M+H)⁺

11. példa:



1. lépés:



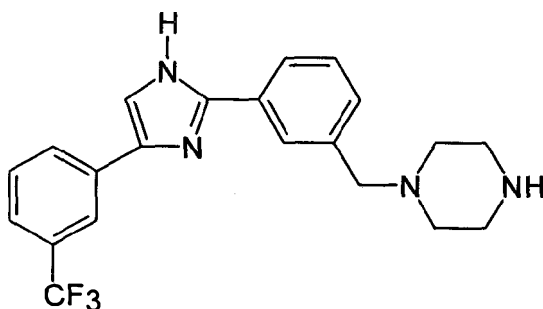
759 mg (1,70 mmol), a 4. példa 1. lépésében leírtak szerint előállított vegyület, 356 mg (1,91 mmol) (terc-butyl)-(1-piperazinkarboxilát), 565 mg (2,67 mmol) nátrium-[triacetoxi-hidridoborát] és 9 ml etilén-diklorid elegyét éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, másnap 100 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk, és 20 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal osszerázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepárol-

juk, és a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az eluálást metilén-dikloriddal indítjuk, és gradienst képezve, metanol és metilén-diklorid 1,5:98,5 arányú elegyével fejezzük be. Az így kapott termék a képlet szerinti vegyület, a tömege 902 mg, a kitermelés 86%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,09 (1H, s); 8,00 (1H, m); 7,76 (1H, széles s); 7,69 (1H, m); 7,23-7,48 (5H, m); 5,29 (2H, s); 3,58 (4H, m); 3,42 (4H, széles m); 2,40 (4H, széles m); 1,43 (9H, s); 0,92 (2H, t, $J = 8$ Hz); -0,02 (9H, s).

Tömegspektrum: $m/e = 617$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2. lépés:



701 mg (1,14 mmol), a fenti 1. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 5 ml metanol és 10 ml 5 M vizes sósav elegyében, és az oldatot 8 óra hosszáig visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyet 60 ml metilén-diklorid és 20 ml vizes ammónium-hidroxid között megoszlatjuk, azután a vizes részt 40 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, melynek során 2 M metanolos ammóniaoldat és metilén-diklorid elegyét használjuk eluensként. Az elegy összetétele az indulásnál 5:95, és ezt gradienst képezve 8:92 arányúra változtatjuk. Az így kapott termék tömege

451 mg, a kitermelés 100%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,14 (1H, s); 8,04 (1H, d, $J = 7,6$ Hz); 7,94 (1H, s); 7,86 (1H, d, $J = 7,6$ Hz); 7,66 (1H, s); 7,57 (2H, m); 7,44 (2H, m); 3,61 (2H, s); 2,87 (4H, t, $J = 5$ Hz); 2,51 (4H, széles m).

Tömegspektrum: $m/e = 387$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

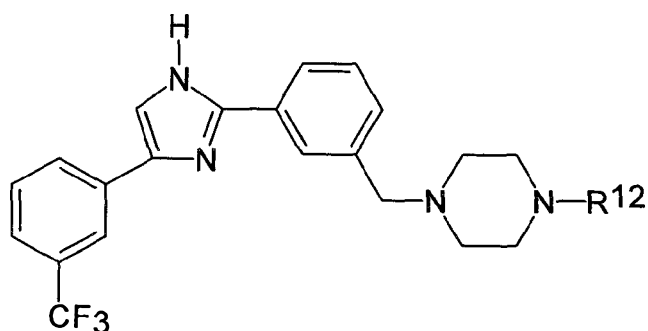
3. lépés:

12 mg (0,031 mmol), a 2. lépésben leírtak szerint előállított vegyület, 33 μl (0,033 mmol) 1,0 M etilén-dikloridos acetaldehyd-oldat, 15 mg (0,071 mmol) nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát] és 2 ml etilén-diklorid elegyét éjszakán át keverjük, majd szárazra pároljuk. A párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 2 M metanosos ammóniaoldat és metilén-diklorid 5:95 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 8,4 mg, a kitermelés 65%.

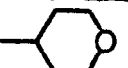
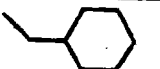
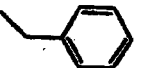
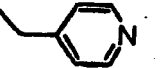
^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,14 (1H, s); 8,04 (1H, d, $J = 7,6$ Hz); 7,93 (1H, s); 7,86 (1H, d, $J = 7,6$ Hz); 7,65 (1H, széles s); 7,56 (2H, m); 7,44 (2H, m); 3,62 (2H, s); 2,57 (8H, széles m); 2,46 (2H, q, $J = 7,6$ Hz); 1,09 (3H, t, $J = 7,6$ Hz).

Tömegspektrum: $m/e = 415$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

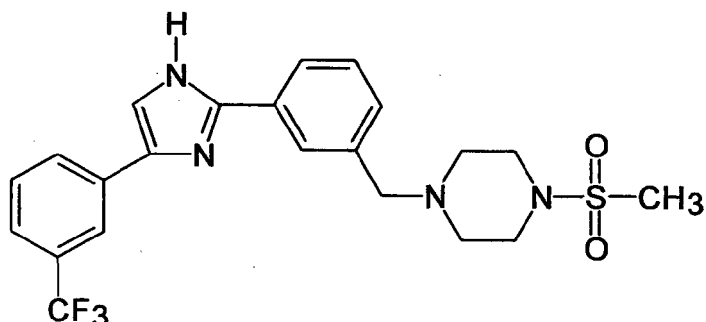
Lényegében azonos módon eljárva, a megfelelő kiindulási anyagokból állítjuk elő az



általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^{12} jelentése a következő táblázatban megadott:

Pld.	R^{12}	$(M+H)^+$
11A		429
11B		455
11C		469
11D		471
11E		483
11F		477
11G		478

12. példa:

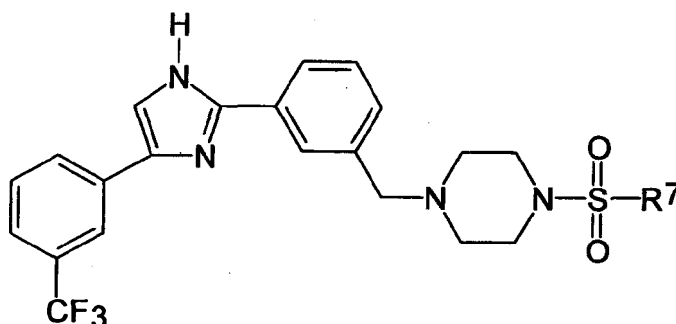


15 mg (0,039 mmol), a 11. példa 2. lépésében leírtak szerint előállított vegyület, 5 mg (0,04 mmol) metánszulfonil-klorid, 6 mg (0,08 mmol) piridin és 2,5 ml metilén-diklorid elegyét éjszán át keverjük, majd 30 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk, és 10 ml 1 M nátrium-hidroxid-oldattal osszerázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 2 M metanolos ammóniaoldat és metilén-diklorid 5:95 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 14 mg, a kitermelés 79%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,14 (1H, s); 8,04 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,96 (1H, s); 7,85 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,66 (1H, s); 7,56 (2H, m); 7,43 (2H, m); 3,66 (2H, s); 3,25 (4H, m); 2,83 (3H, s); 2,61 (4H, m).

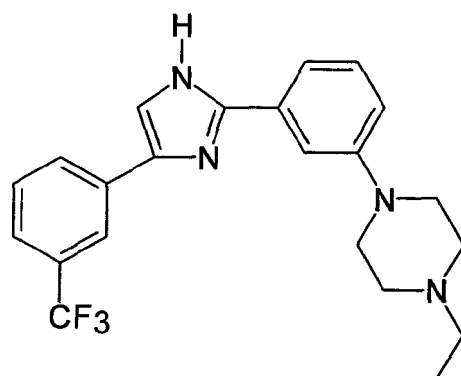
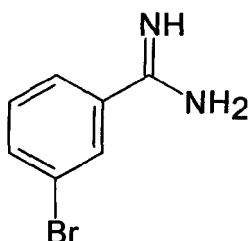
Tömegspektrum: $m/e = 465$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Lényegében a 12. példában leírtakkal módon eljárva, a megfelelő szulfonil-klorid reagáltatásával állítjuk elő az



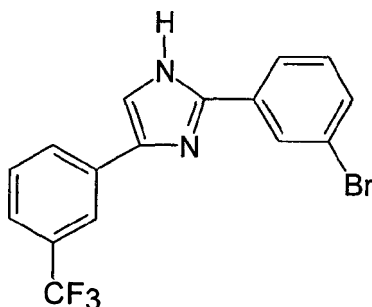
általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^7 jelentése a következő táblázatban megadott:

Pld.	R^7	($\text{M}+\text{H}$) $^+$
12A		479
12B		493
12C		541
12D		527
12E		569

13. példa:**1. lépés:**

6,0 g (33 mmol) 3-bróm-benzonitrilt feloldunk 20 ml tetrahidrofuránban, jeges hűtés mellett hozzáadunk 34,5 ml (34,5 mmol) 1,0 M tetrahidrofurános lítium-bisz(trimetil-szilil)-amid-oldatot, az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, 16 órán át keverjük, majd szárazra pároljuk. A párlási maradékot 50 ml 9:1 arányú kloroform-metanol elegy és 50 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldat között megoszlatjuk, azután a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert elpárologtatjuk. Az így kapott termék tömege 7,2 g.

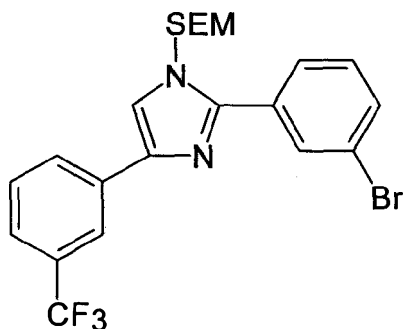
^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD , δ): 7,92 (1H, t, $J = 2$ Hz); 7,72 (2H, m); 7,40 (1H, t, $J = 8$ Hz).

2. lépés:

3,8 g (14 mmol), az 1. előkészületi példában megadottak szerint előállított vegyület, 7,2 g, a fenti 1. lépésben kapott termék, 2,96 g (27,9 mmol) nátrium-karbonát és 60 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 16 óra hosszáig keverjük, azután bepároljuk. A párlási maradékot felvesszük 150 ml metilén-dikloridban, háromszor 100 ml vízzel mossuk, majd a szerves oldószeres fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó nyersterméket flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, etil-acetát és hexán 3:2 arányú elegyével eluálva az oszlopot, így szilárd anyagként 4,74 g, a képlet szerinti vegyületet kapunk, a kitermelés 91%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 9,75 (1H, széles s); 8,00 (1H, s); 7,93 (2H, m); 7,71 (1H, d, $J = 8$ Hz); 7,43 (4H, m); 7,19 (1H, t, $J = 8$ Hz).

3. lépés:



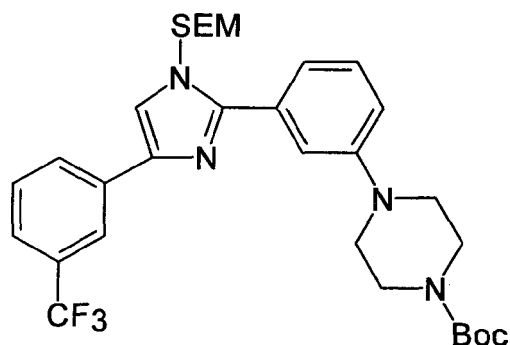
A 2. előkészületi példa 2. lépésében bemutatott eljárást követve, 4,74 g (12,9 mmol), a fenti 2. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet 2,7 ml (15 mmol) [2-(trimetil-szilil)-etoxi]-metil-kloriddal reagáltatunk. Az így kapott termék tömege 5,31 g, a kitermelés 82%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,07 (1H, s); 8,02 (2H, m); 7,79 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,58 (1H, d, $J = 8,8$ Hz); 7,48 (3H,

m); 7,35 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 5,29 (2H, s); 3,63 (2H, t, $J = 8,3$ Hz); 0,96 (2H, t, $J = 8,3$ Hz); -0,01 (9H, s).

Tömegspektrum: $m/e = 499$ (M+H)⁺.

4. lépés:

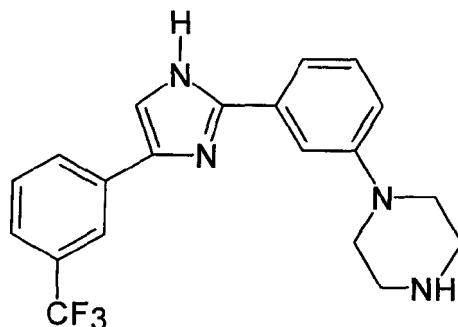


1,275 g (2,56 mmol), a fenti 3. lépésben leírtak szerint kapott vegyület, 63 mg (0,28 mmol) palládium-acetát, 328 mg (0,52 mmol) (S)-(-)-2,2'-bisz(difenil-foszfino)-1,1'-binaftil, 1,025 g (5,503 mmol) (terc-butyl)-(1-piperazinkarboxilát), 2,53 g (7,75 mmol) cézium-karbonát és 35 ml toluol elegyét 10 percig nitrogéngázzal fúvatjuk át, majd 80 °C-ra melegítjük, és ezen a hőmérsékleten tartjuk 16 óra hosszáig. Ezt követően a reakcióelegyet hagyjuk lehűlni, a szilárd részekről megszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A párlási maradékot 50 ml víz és 100 ml metilén-diklorid között megoszlatjuk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, az oldószert elpárologtatjuk, és a visszamaradó nyersterméket flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, etil-acetát és hexán 1:9 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott termék tömege 1,07 g, a kitermelés 69%.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,10 (1H, s); 8,02 (1H, széles s); 7,47 (3H, m); 7,35 (2H, m); 7,26 (1H, m); 7,00 (1H, m); 5,30 (2H, s); 3,57 (6H, m); 3,20 (4H, m); 1,46 (9H, s); 0,92 (2H, m); -0,03 (9H, s).

Tömegspektrum: $m/e = 603 (M+H)^+$.

5. lépés:



1,07 g (1,78 mmol), a fenti 4. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet a 11. példa 2. lépésében megadott eljárást követve 5 M sósavval reagáltatunk. Az így kapott termék tömege 584 mg, a kitermelés 88%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,12 (1H, s); 8,03 (1H, d, $J = 7,6$ Hz); 7,63 (1H, s); 7,56 (3H, m); 7,40 (1H, m); 7,34 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,01 (1H, m); 3,23 (4H, m); 3,00 (4H, m).

Tömegspektrum: $m/e = 373 (M+H)^+$.

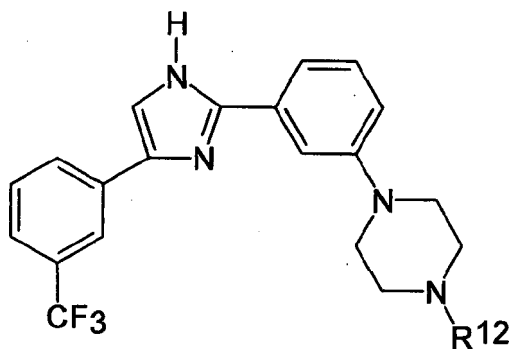
6. lépés:

10 mg (0,027 mmol), a fenti 5. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet a 11. példa 3. lépésében megadott eljárást követve acetaldehiddel reagáltatunk. Az így kapott termék tömege 6,6 mg, a kitermelés 61%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,13 (1H, s); 8,03 (1H, d, $J = 7,6$ Hz); 7,58 (4H, m); 7,40 (1H, m); 7,35 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,03 (1H, m); 3,33 (4H, m); 2,70 (4H, m); 2,53 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 1,17 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

Tömegspektrum: $m/e = 401 (M+H)^+$.

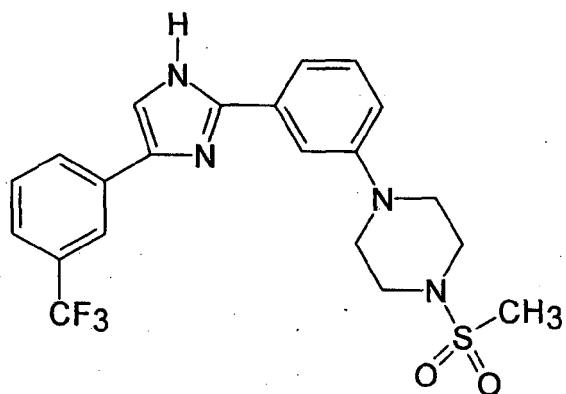
Lényegében azonos módon eljárva állítjuk elő az



általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^{12} jelentése a következő táblázatban megadott:

Pld.	R^{12}	$(M+H)^+$
13A	$-\text{CH}_3$	387
13B		415
13C		415
13D		455
13E		429
13F		469
13G		463
13H		464

14. példa:

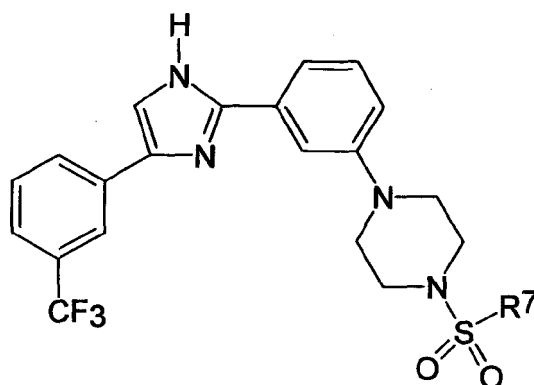


15 mg (0,040 mmol), a 13. példa 5. lépésében leírtak szerint előállított vegyületet a 12. példában megadott eljárást követve 7,2 mg (0,063 mmol) metánszulfonil-kloriddal reagáltatunk. Az így kapott termék tömege 15,4 mg, a kitermelés 85%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,02 (1H, s); 7,95 (1H, m); 7,57 (1H, s); 7,48 (2H, m); 7,41 (1H, s); 7,34 (1H, m); 7,27 (1H, m); 6,87 (1H, m); 3,27 (8H, m); 2,77 (3H, s).

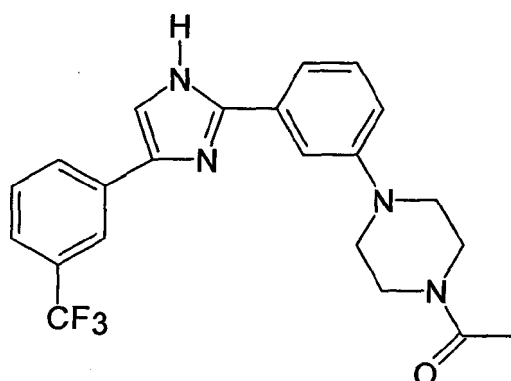
Tömegspektrum: $m/e = 451$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Lényegében azonos módon eljárva, a megfelelő szulfonil-klorid reagáltatásával állítjuk elő az



általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^7 jelentése a következő táblázatban megadott:

Pld.	R^7	($\text{M}+\text{H}$) $^+$
14A		465
14B		479
14C		479
14D		527
14E		513

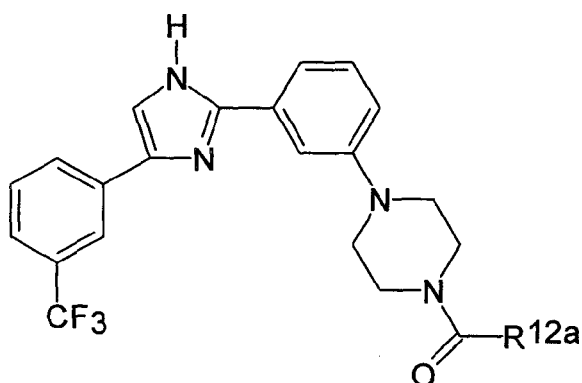
15. példa:

12 mg (0,032 mmol), a 13. példa 5. lépésében leírtak szerint előállított vegyület, 3,6 mg (0,035 mmol) ecetsavanhidrid, 3,4 mg (0,034 mmol) trietil-amin és 1,5 ml metilén-diklorid elegyét éjszakán át keverjük. A nyersterméket vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 1:20 arányú elegyében kifejtve a kromatogramot, aminek eredményeképpen 13,4 g fenti képletű vegyületet kapunk, a kitermelés 100%.

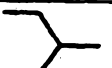
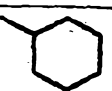
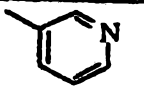
$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,04 (1H, s); 7,97 (1H, m); 7,60 (1H, s); 7,47 (3H, m); 7,43 (1H, s); 7,28 (1H, t, $J = 8$ Hz); 6,89 (1H, m); 3,73 (2H, t, $J = 5,2$ Hz); 3,57 (2H, t, $J = 5$ Hz); 3,19 (2H, t, $J = 5,2$ Hz); 3,11 (2H, t, $J = 5$ Hz); 2,08 (3H, s).

Tömegspektrum: $m/e = 415$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

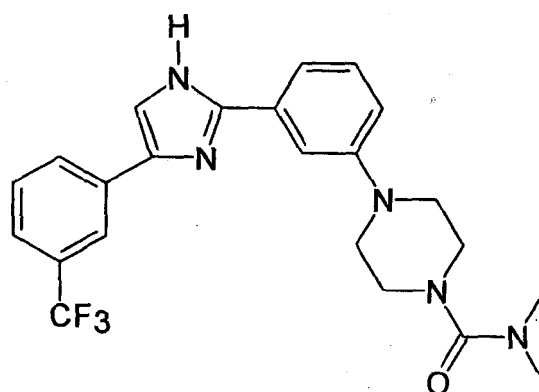
Lényegében azonos módon eljárva, a megfelelő savklorid reagáltatásával állítjuk elő az



általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^{12} jelentése a következő táblázatban megadott:

Pld.	R^{12a}	$(M+H)^+$
15A		429
15B		443
15C		443
15D		457
15E		441
15F		483
15G		491
15H		477
15I		478

16. példa:



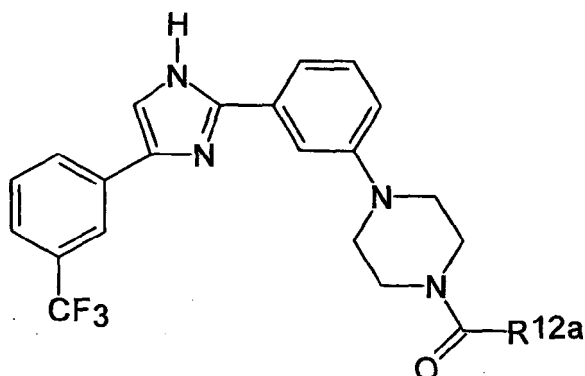
12 mg (0,032 mmol), a 13. példa 5. lépésében leírtak szerint előállított vegyület, 0,4 ml (0,04 mmol) 1,0 M etilén-dikloridos N,N-dimetil-karbamoil-klorid-oldat, 5 mg (0,05 mmol) trietil-

-amin és 1,5 ml metilén-diklorid elegyét éjszakán át keverjük, majd a nyersterméket vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 1:20 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 10,6 mg, a kitermelés 75%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,03 (1H, s); 7,93 (1H, m); 7,52 (1H, s); 7,44 (2H, m); 7,41 (1H, s); 7,37 (1H, d, $J = 7,6$ Hz); 7,24 (1H, t, $J = 7,2$ Hz); 6,83 (1H, m); 3,28 (4H, m); 3,06 (4H, m); 2,80 (6H, s).

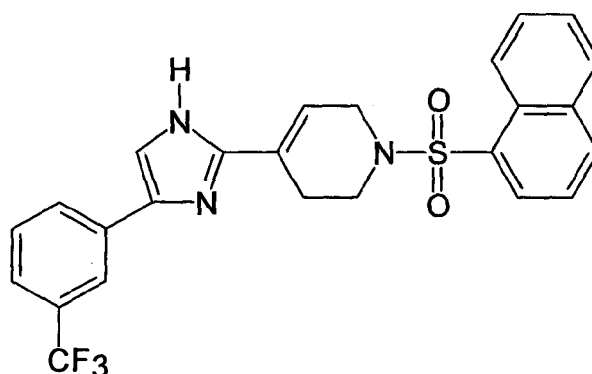
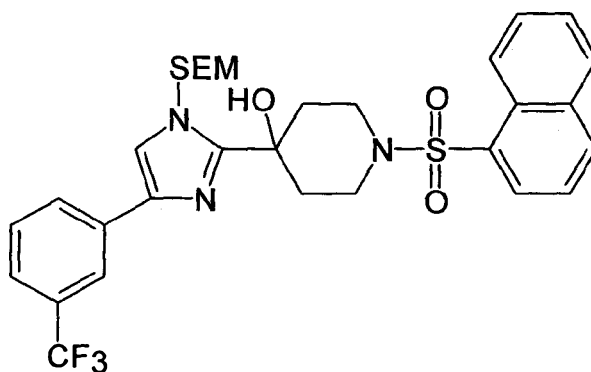
Tömegspektrum: $m/e = 444$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Lényegében a 16. példában leírtakkal azonos módon eljárva, a megfelelő karbamoil-klorid reagáltatásával állítjuk elő az



általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^{12a} jelentése a következő táblázatban megadott:

Pld.	R^{12a}	($\text{M}+\text{H}$) $^+$
16A		500
16B		472

17. példa:1. lépés:

0,18 g (0,51 mmol), a 2. előkészületi példa 2. lépésében leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 5 ml tetrahidrofuránban, és nitrogéngáz alatt, -78°C -on, cseppenként beadagolunk 0,48 ml (0,77 mmol) butil-lítium-oldatot. A reakcióelegyet 10 percig keverjük, utána cseppenként hozzáadjuk 0,11 g (0,56 mmol) N-[(terc-butoxi)-karbonil]-4-piperidon 2 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát, és további 2,5 óra hosszáig folytatjuk a kevertetést. Ezt követően vízzel megbontjuk a reakcióelegyet, a vizes keveréket etil-acetáttal extraháljuk, és a szerves oldószeres extraktumot kálium-karbonát felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A párlási maradék tömege 0,28 g, a kitermelés 100%. A terméket minden további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő reakciólépéshez.

A fent leírtak szerint kapott 0,28 g (0,51 mmol) párlási maradékot feloldjuk 7 ml metilén-dikloridban, és az oldathoz nitrogéngáz alatt 0,6 ml trifluor-ecetsavat adunk. Az elegyet 40 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd vízzel összerázzuk, 1 M nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és a vizes részt metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves oldószeres extraktumot kálium-karbonáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk, így 0,19 g nyerstermék marad vissza, a kitermelés 80%. A nyersterméket minden további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő reakciólépéshez.

A fent leírtak szerint kapott 0,13 g (0,29 mmol) párlási maradékot feloldjuk 3 ml metilén-dikloridban, nitrogéngáz alatt 80 μ l (0,58 mmol) trietil-amint adunk az oldathoz, majd cseppenként beadagoljuk 0,079 g (0,34 mmol) 1-naftalinszulfonil-klorid 1 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. Az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, utána 1 M nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, és a vizes keveréket metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves oldószeres extraktumot kálium-karbonáton szárítjuk, szűrjük, vákuumban bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, etil-acetát és hexán 40:60 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 0,15 g, a kitermelés 84%.
Tömegspektrum (CI): $m/e = 632$ $(M+H)^+$.

2. lépés:

0,15 g (0,24 mmol), a fenti 1. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 4,5 ml metanolban, és nitrogéngáz alatt 4 ml 6 M metanolos hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá. Az

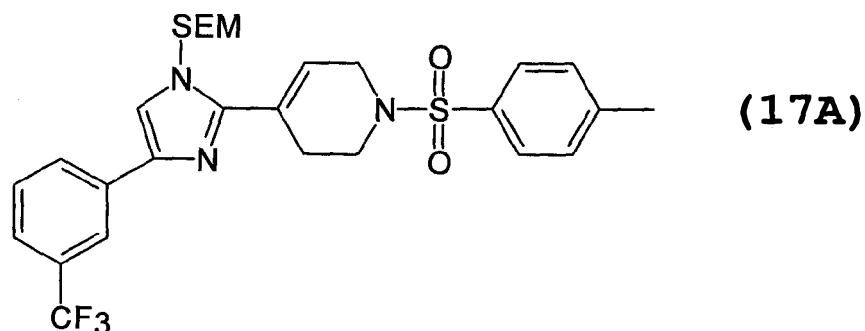
elegyet zárt csőben 80 °C-ra melegítjük, majd 15 percnyi kevertetés után hozzáadunk 1 M nátrium-hidroxid-oldatot, és a vizes keveréket metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves oldószeres extraktumot kálium-karbonáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így visszamarad a szabad imidazol, amelynek a tömege 0,092 g, a kitermelés 77%. A terméket minden további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő reakciólépéshez.

0,092 g (0,18 mmol) fenti imidazol, 3 ml ecetsav és 90 µl (0,90 mmol) ecetsavanhidrid elegyét 2,25 óra hosszáig 140 °C-on reagáltatjuk. Ezt követően az ecetsavat vákuumban elpárologtatjuk, a párlási maradékhoz vizet és pár csepp etil-acetátot adunk, néhány percnyi kevertetés után kálium-karbonáttal meglúgosítjuk az elegyet, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves oldószeres extraktumot kálium-karbonáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk, és a visszamaradó nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 2 M metanolos ammóniaoldat és metilén-diklorid 4:96 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 0,059 g, a kitermelés 68%.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,76 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 8,30 (dd, 1H, J = 1,2 és 7,4 Hz); 8,14 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 8,03-7,91 (m, 3H); 7,73-7,58 (m, 3H); 7,54-7,46 (m, 2H); 7,35 (s, 1H); 6,41 (széles s, 1H); 4,00 (m, 2H); 3,56 (t, 2H, J = 5,7 Hz); 2,79 (m, 2H).

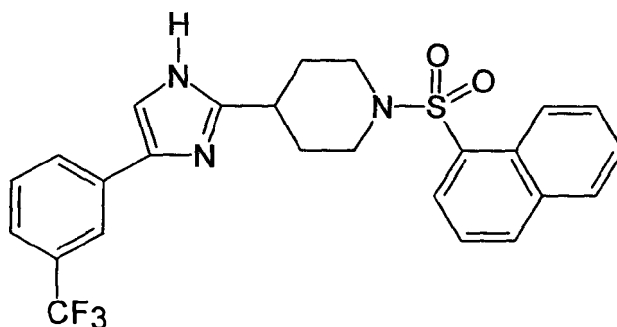
Nagyfelbontású tömegspektrum (HRMS): 484,1317 (M+H)⁺; a C₂₅H₂₀N₃O₂SF₃ összegképletre számított érték: 484,1307.

Lényegében azonos módon eljárva, a megfelelő kiindulási anyagokból állítjuk elő a következő vegyületet:



Nagyfelbontású tömegspektrum (HRMS): 448,1308 (M+H)⁺; a C₂₂H₂₀N₃O₂SF₃ összegképletre számított érték: 448,1307.

18. példa:



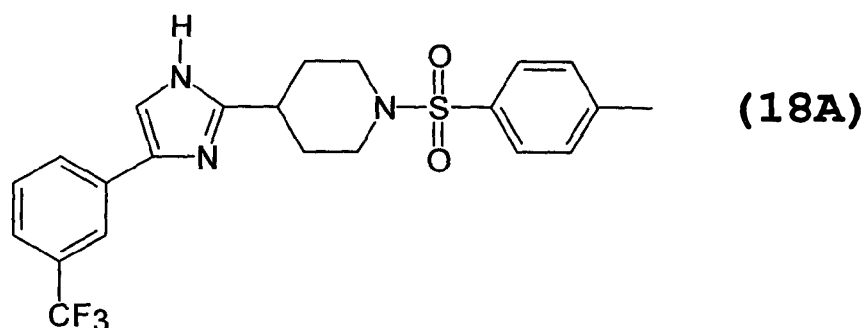
0,037 g (0,077 mmol), a 17. példában leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 2,5 ml etanolban, az oldathoz 10%-os csontszemes palládiumkatalizátort adunk, és az elegyet hidrogéngázzal töltött ballonnal felszerelt készülékben 16 órán át keverjük. Ezt követően Celite-rétegen megszűrjük a reakcióelegyet, a szűrőt etanollal mossuk, majd a szűrletet és mosófolyadékot összeöntjük, vákuumban bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 2 M metanolos ammóniaoldat és metilén-diklorid 4:96 arányú elegyében kifejtve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 0,019 g, a kitermelés 50%.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,77 (d, 1H, J = 8,8 Hz);

8,27 (dd, 1H, $J = 1,2$ és $7,4$ Hz); 8,14 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz); 8,03–7,92 (m, 2H); 7,86 (széles d, 1H, $J = 7,0$ Hz); 7,74–7,58 (m, 3H); 7,51–7,42 (m, 2H); 7,30 (s, 1H); 4,01 (m, 2H); 2,90 (m, 2H); 2,78 (m, 2H); 2,20–2,08 (m, 2H); 2,01–1,86 (m, 2H).

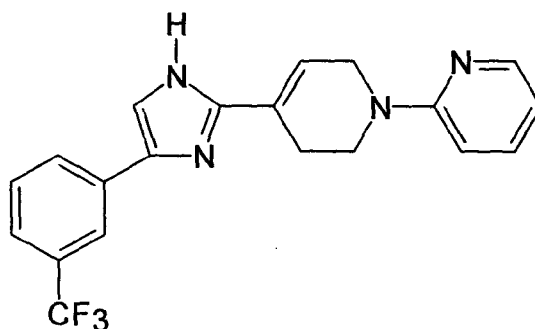
Nagyfelbontású tömegspektrum (HRMS): 486,1466 (M+H)⁺; a C₂₅H₂₂N₃O₂SF₃ összegképletre számított érték: 486,1463.

Lényegében azonos módon eljárva, a megfelelő kiindulási anyagokból állítjuk elő a következő vegyületet:

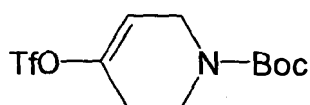


Nagyfelbontású tömegspektrum (HRMS): 450,1457 (M+H)⁺; a C₂₂H₂₂N₃O₂SF₃ összegképletre számított érték: 450,1463.

19. példa:



1. lépés:

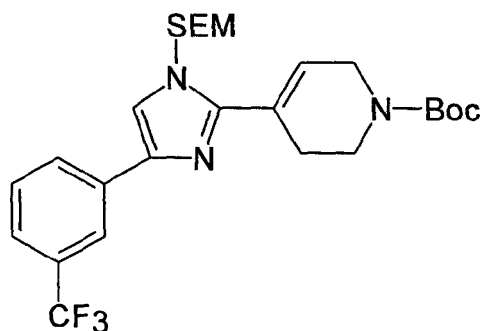


2,629 g (13,19 mmol) 1-[(terc-butoxi)-karbonil]-4-piperidont

feloldunk 7,5 ml tetrahidrofuránban, és az oldatot cseppenként hozzáadjuk 15 ml tetrahidrofuránban frissen készített lítium-diizopropil-amid (9,3 ml 1,6 M hexános butil-lítium-oldat és 1,54 g diizopropil-amin) acetonos szárazjégfürdővel hűtött oldatához. 1 órával később beadagoljuk 4,851 g (13,58 mmol) N-fenil-trifluor-metánszulfonamid 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát, utána a reakcióelegyet hagyjuk 0 °C-ra melegedni, és jeges vízfürdőbe merítve 4 óra hosszáig keverjük. Ezt követően az illékony komponenseket elpárologtatjuk, és a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással neutrális alimínium-oxidon tisztítjuk. Az eluálást hexánnal indítjuk, majd etil-acetát és hexán elegyével folytatjuk, melynek során gradienst képezve 4:96 arányú etil-acetát-hexán oldószerkelegynek megfelelő mértékig növeljük az etil-acetát koncentrációját. Az így kapott termék tömege 1,440 g, a kitermelés 33%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 5,74 (1H, széles); 4,02 (2H, m); 3,61 (2H, m); 2,42 (2H, m); 1,45 (9H, s).

2. lépés:

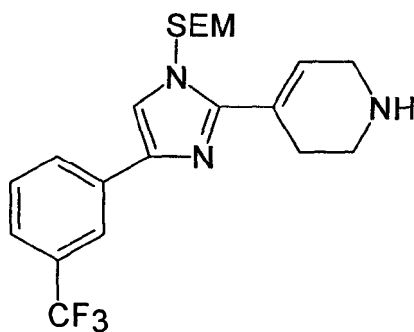


359 mg (1,05 mmol), a 2. előkészületi példa 2. lépésében leírtak szerint előállított vegyület 5 ml tetrahidrofuránnal készített és acetonos szárazjégfürdővel hűtött oldatához 0,80 ml (1,3 mmol) 1,6 M hexános butil-lítium-oldatot adunk. Az elegyet

15 percig keveredni hagyjuk, utána 3 ml tetrahidrofuránban oldva 442 mg (3,25 mmol) cink-kloridot adunk hozzá, és még 10 percig -78 °C-on folytatjuk a kevertetést. Ezt követően 30 perc alatt hagyjuk az elegyet szobahőmérsékletre melegedni, beadagolunk 68 mg (0,083 mmol) [1,1'-bisz(difenil-foszfino)-ferrocén]-dikloro-palládium(II)] komplexet és 480 mg (1,45 mmol), a fenti 1. lépésben kapott terméket, a reakcióelegyet 5 percig nitrogéngázzal fúvatjuk át, azután 90 °C-ra melegítjük, és ezen a hőmérsékleten tartjuk 16 órán át. A reakcióidő leteltével lehűtjük az elegyet, 50 ml 10%-os, vizes ammónium-hidroxid-oldatra öntjük, és a vizes keveréket kétszer 50 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, majd a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, etil-acetát és hexán 1:4 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 114 mg, a kitermelés 21%.

Tömegspektrum (ES): $m/e = 524$ ($M+H$)⁺.

3. lépés:

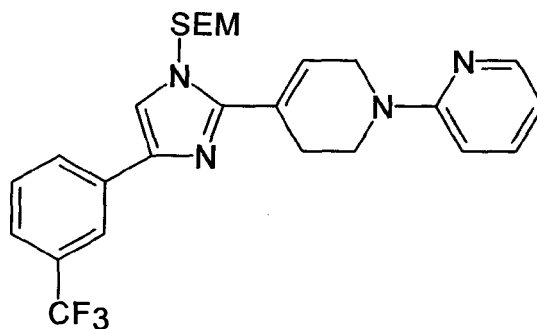


114 mg (0,218 mmol), a fenti 2. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 5 ml, 10% trifluor-ecetsavat tartalmazó metilén-dikloridban, és az oldatot 10 percig jeges-vizes fürdőbe merítve, majd 2 óra hosszáig szobahőmérsékleten

keverjük. Ezt követően az elegyet 30 ml metilén-diklorid és 20 ml 1 M nátrium-hidroxid-oldat között megoszlatjuk, a vizes részt 20 ml metilén-dikloriddal extraháljuk, azután az egyesített szerves oldószeres extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 2 M metanolos ammóniaoldat és metilén-diklorid 8:92 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 67 mg, a kitermelés 73%.

Tömegspektrum (ES): $m/e = 424$ $(M+H)^+$.

4. lépés:



67 mg (0,16 mmol), a fenti 3. lépésben kapott termék, 61 mg (0,38 mmol) 2-bróm-piridin, 53 mg (0,55 mmol) nátrium-(terc-butylát) 16 mg (0,039 mmol) bisz(difenil-foszfino)-propán, 7 mg (0,03 mmol) palládium(II)-acetát és 4 ml toluol elegyét egy zárt csőben, 100 °C-on reagáltatjuk 16 órán át. Ezt követően a reakcióelegyet 40 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk, szűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk, és párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 3:97 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 36 mg, a kitermelés 45%.

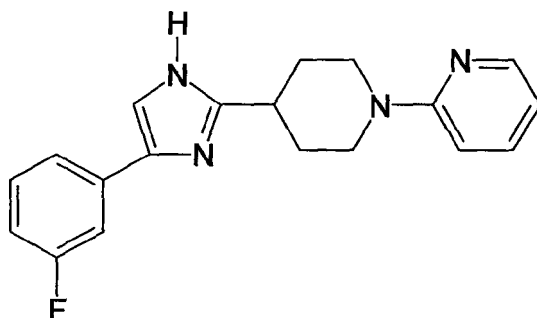
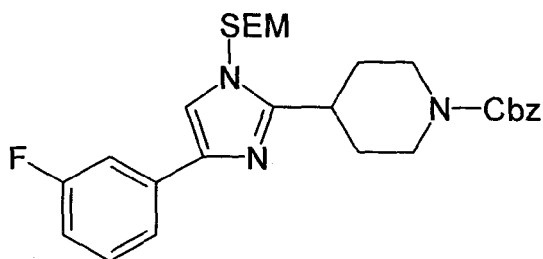
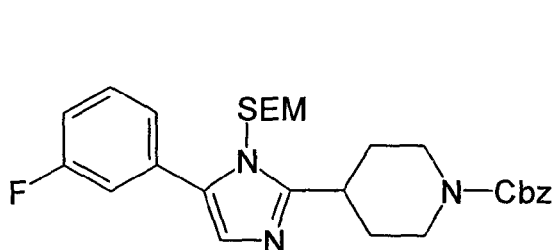
Tömegspektrum (ES): $m/e = 501$ $(M+H)^+$.

5. lépés:

A fenti 4. lépésben kapott terméket az 5. példa 4. lépésében leírtak szerint eljárva metanol és sósav elegyével reagáltatjuk, így megkapjuk a kívánt vegyületet, amelynek a tömege 13 mg, a kitermelés 48%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,16 (1H, m); 7,99 (1H, s); 7,90 (1H, m); 7,53 (1H, m); 7,47 (2H, m); 7,34 (1H, s); 6,68 (1H, m); 6,63 (1H, m); 6,51 (1H, m); 4,17 (2H, m); 3,83 (2H, m); 2,79 (2H, m).

Tömegspektrum (ES): $m/e = 371$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

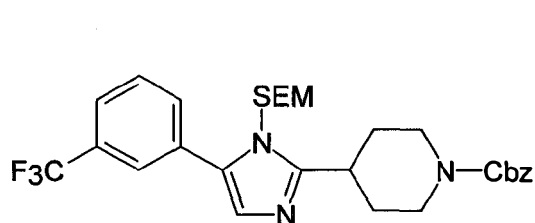
20. példa:**1. lépés:****(20-1-1)**

0,693 g (1,40 mmol), a 3. előkészületi példában leírtak szerint előállított vegyület, 0,410 g (2,93 mmol) 3-fluor-fenil-bórsav, 0,650 g (3,07 mmol) kálium-foszfát, 0,064 g (0,078 mmol) [{1,1'-bisz(difenil-foszfino)-ferrocén}-dikloro-palládium(II)] és 5 ml dietilénglikol-dimetil-éter elegyét zárt csőben, 80 °C-on

reagáltatjuk 16 óra hosszáig. Ezt követően a reakcióelegyet 50 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk, szűrjük, majd a szűrletet 30 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 2,5:97,5 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott A izomer tömege 0,214 g, a kitermelés 30%, a B izomer tömege 0,263 g, a kitermelés 37%.

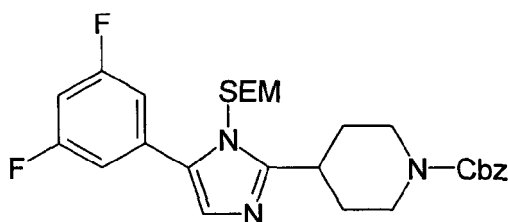
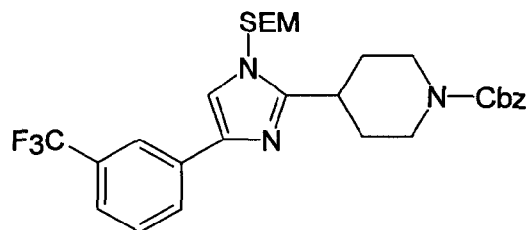
Tömegspektrum (ES): $m/e = 510 (M+H)^+$.

Lényegében azonos módon eljárva, a 3. előkészületi példában leírtak szerint előállított vegyület és a megfelelő bórsav összekapcsolásával állítjuk elő a következő vegyületeket:



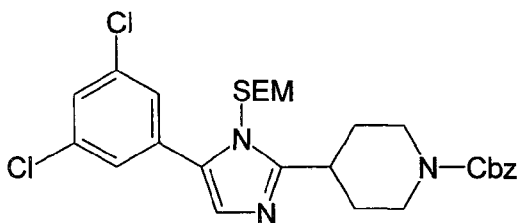
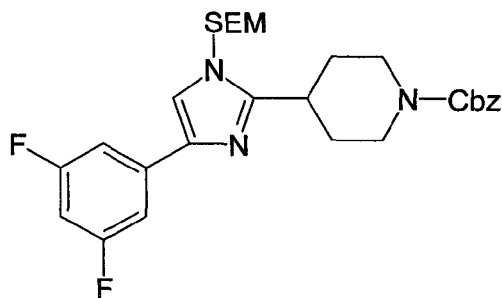
(20-1-2)

MS (ES) m/e 560 $(M+H)^+$



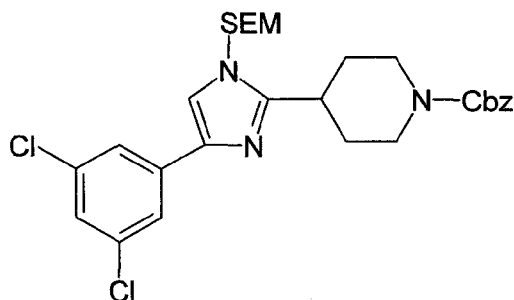
(20-1-3)

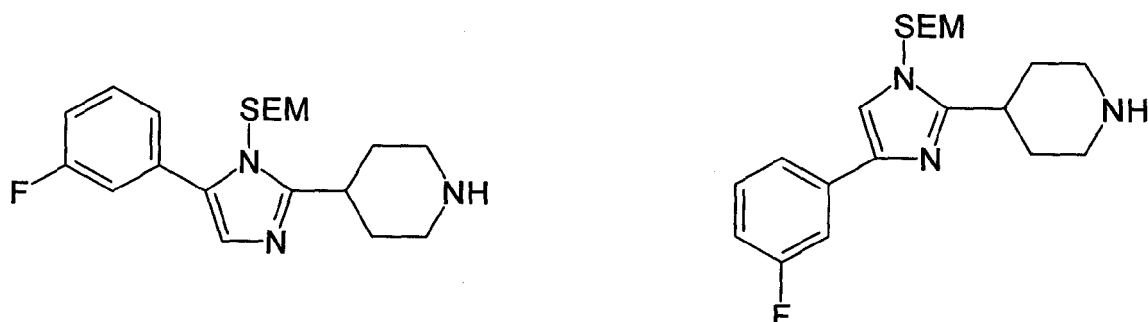
MS (ES) m/e 528 $(M+H)^+$



(20-1-4)

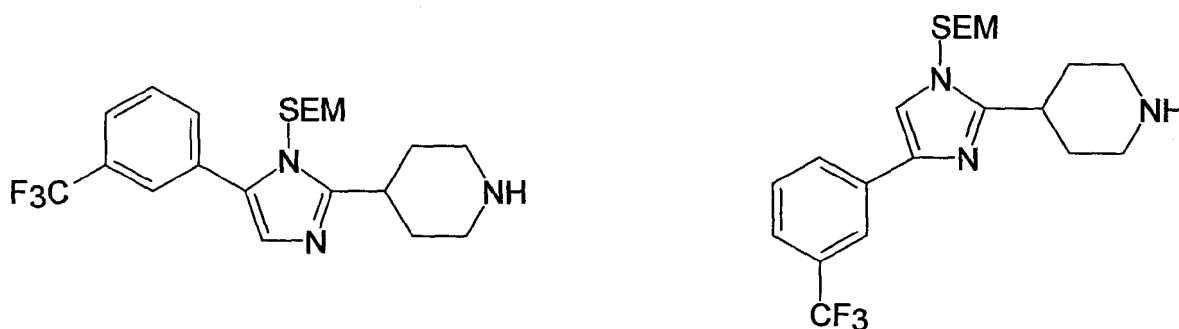
MS (ES) m/e 560 $(M+H)^+$



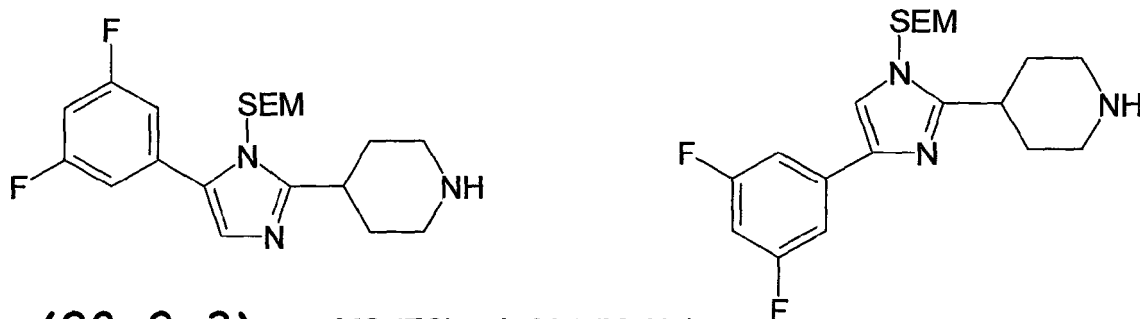
2. lépés:**(20-2-1)**

0,214 g (0,421 mmol) (20-1-1) jelű vegyület, 0,023 g 10%-os csontszén-palládiumkatalizátor és 8 ml etanol elegyét 1 bar nyomású hidrogéngáz alatt 16 óra hosszáig keverjük, majd megszűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk. Az így kapott termék tömege 0,158 g, a kitermelés 100%.

Tömegspektrum (ES): $m/e = 376 (M+H)^+$.

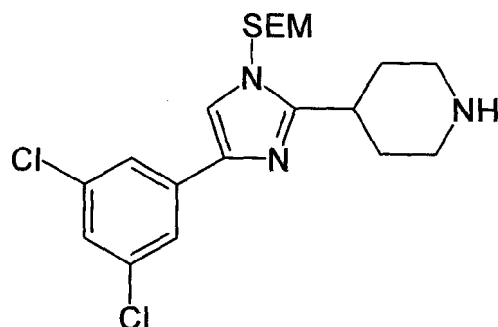
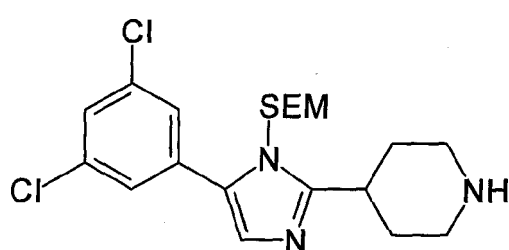
**(20-2-2)**

MS (ES) m/e 426 $(M+H)^+$

**(20-2-3)**

MS (ES) m/e 394 $(M+H)^+$

A (20-1-4) jelű vegyületből további piperidinszármazékokat az itt következő eljárást követve állítunk elő:

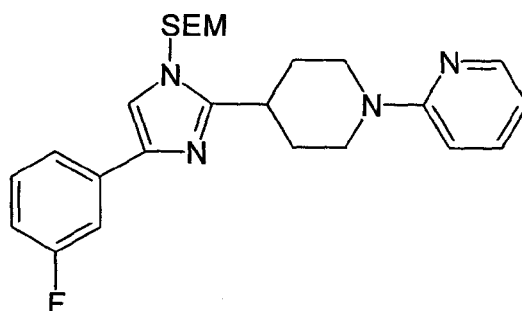
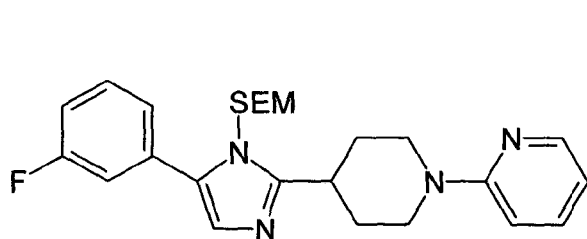


(20-2-4)

179 mg (0,319 mmol) (20-1-4) jelű vegyület, 6 ml 50%-os, vizes kálium-hidroxid-oldat és 6 ml etanol elegyét 100 °C-on reagáltatjuk 3 óra hosszáig. Ezt követően a reakcióelegyet bepároljuk, a párlási maradékot 50 ml metilén-diklorid és 20 ml víz között megoszlatjuk, és a vizes részt 20 ml metilén-dikloriddal extra-háljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, az oldószeret elpárologtatjuk, és az így kapott 164 mg nyersterméket minden további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő reakciólépéshez.

Tömegspektrum (ES): $m/e = 426 (M+H)^+$.

3. lépés:



(20-3-1)

81 mg (0,21 mmol) (20-2-1) jelű vegyület, 88 mg (0,56 mmol) 2-bróm-piridin, 10 mg (0,045 mmol) palládium(II)-acetát, 26 mg (0,063 mmol) bisz(difenil-foszfino)-propán, 88 mg (0,92 mmol) nátrium-(terc-butilát) és 4 ml vízmentes toluol elegyét egy zárt reakcióedényben, 110 °C-on reagáltatjuk 16 óra hosszáig. Ezután

40 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk a reakcióelegyet, megszűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 2:98 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 58 mg, a kitermelés 61%.

Tömegspektrum (ES): $m/e = 453$ $(M+H)^+$.

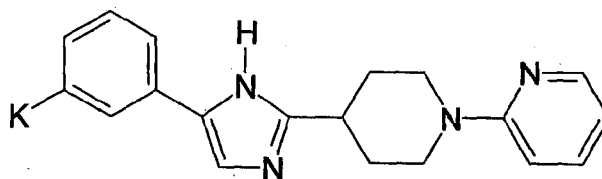
4. lépés:

A (20-3-1) jelű vegyületet az 5. példa 4. lépésében leírtak szerint eljárva metanol és sósav elegyével reagáltatjuk. Az így kapott termék tömege 43 mg, a kitermelés 100%.

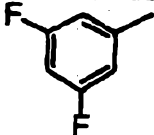
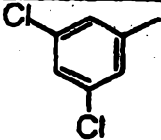
^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,16 (1H, m); 7,45 (3H, m); 7,28 (1H, m); 7,19 (1H, s); 6,88 (1H, m); 6,67 (1H, m); 6,59 (1H, m); 4,35 (2H, m); 3,04 (1H, m); 2,95 (2H, m); 2,11 (2H, m); 1,81 (2H, m).

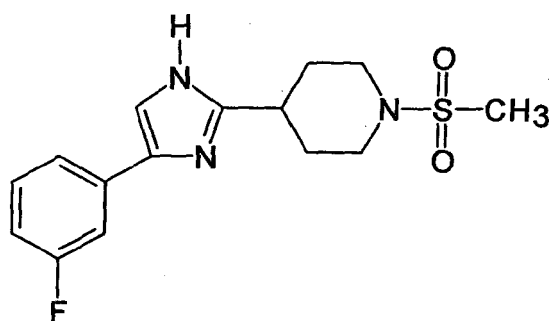
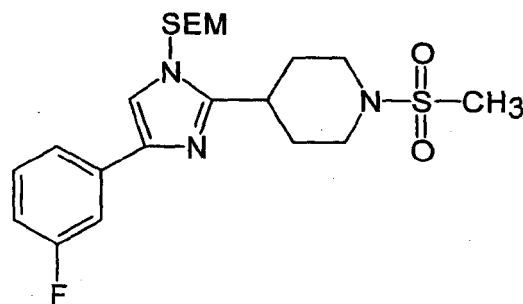
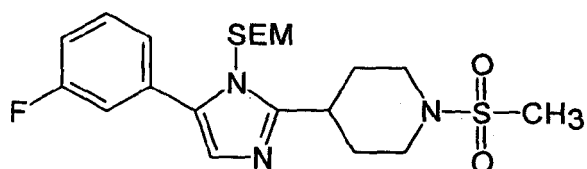
Tömegspektrum (ES): $m/e = 323$ $(M+H)^+$.

Lényegében a fenti 3. és 4. lépésben bemutatott eljárást követve, a 2. lépésben leírtak szerint kapott megfelelő köztitermékekből állítjuk elő a következő vegyületeket:



Pld.	K	$(M+H)^+$
20A		373

20B		341
20C		373

21. példa:**1. lépés:**

40 mg (0,11 mmol) (20-2-1) jelű vegyület, 14 mg (0,12 mmol) metánszulfonil-klorid, 20 mg (0,20 mmol) trietil-amin és 4 ml metilén-diklorid elegyét 16 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, majd 40 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk, azután 10 ml 1 M nátrium-hidroxid-oldattal osszerázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 2:98 arányú elegyében kifejlesztve a kroma-

togramot. Az így kapott termék tömege 34 mg, a kitermelés 68%.

Tömegspektrum (ES): $m/e = 454 (M+H)^+$.

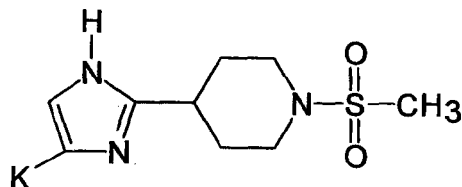
2. lépés:

Az 1. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet az 5. példa 4. lépésében megadott eljárást követve metanol és sósav elegyével reagáltatjuk. Az így kapott termék tömege 23 mg, a kitermelés 96%.

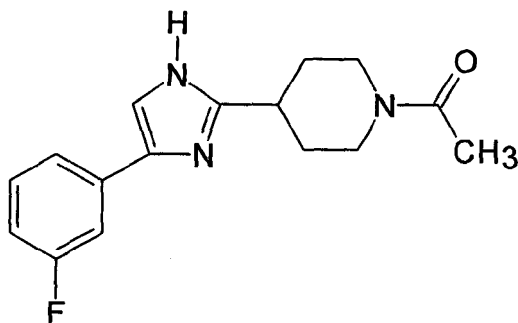
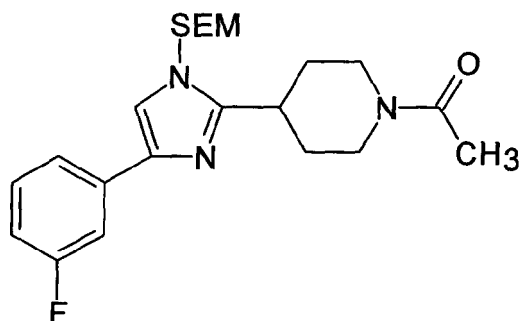
^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,42 (2H, m); 7,29 (1H, m); 7,22 (1H, s); 6,90 (1H, m); 3,86 (2H, m); 2,96 (1H, m); 2,82 (5H, m); 2,14 (2H, m); 1,91 (2H, m).

Tömegspektrum (ES): $m/e = 324 (M+H)^+$.

Lényegében a fenti 1. és 2. lépésben bemutatott eljárást követve, a 20. példa 2. lépésében leírtak szerint kapott megfelelő köztitermékekből állítjuk elő a következő vegyületeket:



Pld.	K	$(M+H)^+$
21A		374
21B		342
21C		374

22. példa:**1. lépés:**

40 mg (0,11 mmol) (20-2-1) jelű vegyület, 12 mg (0,12 mmol) ecetsavanhidrid, 24 mg (0,24 mmol) trietil-amin és 4 ml metilén-diklorid elegyét 16 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, majd 40 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk, azután 10 ml 1 M nátrium-hidroxid-oldattal összerázzuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 2:98 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 30 mg, a kitermelés 69%.

Tömegspektrum (ES): $m/e = 418$ ($M+H$)⁺.

2. lépés:

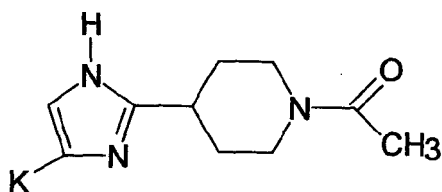
30 mg (0,072 mmol), az 1. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 1 ml metanol és 3 ml 5 M sósav elegyében, majd az oldatot 4 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyet 30 ml metilén-diklorid

és 15 ml vizes ammóniaoldat között megoszlatjuk, a szerves fázist bepároljuk, és a párlási maradékhoz 5 ml metilén-dikloridot és 8 mg (0,08 mmol) ecetsavanhidridet adunk. Az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, utána 30 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk, 10 ml 1 M nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert elpárologtatjuk, és a visszamaradó nyerstermékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 5:95 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 14 mg, a kitermelés 66%.

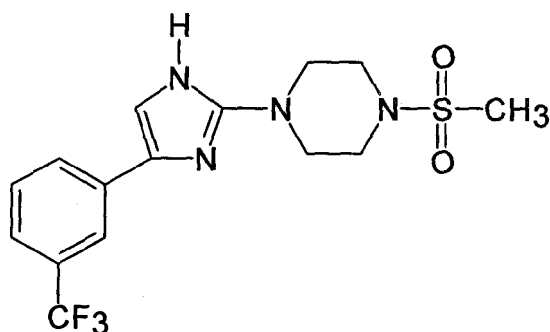
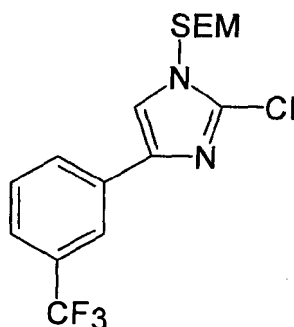
^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,42 (2H, m); 7,29 (1H, m); 7,23 (1H, s); 6,88 (1H, m); 4,66 (1H, m); 3,91 (1H, m); 3,21 (1H, m); 3,09 (1H, m); 2,73 (1H, m); 2,14 (1H, m); 2,11 (3H, s); 2,01 (1H, m); 1,74 (2H, m).

Tömegspektrum (ES): $m/e = 288$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Lényegében a fenti 1. és 2. lépésben bemutatott eljárást követve, a 20. példa 2. lépésében leírtak szerint kapott megfelelő köztitermékekből állítjuk elő a következő vegyületeket:

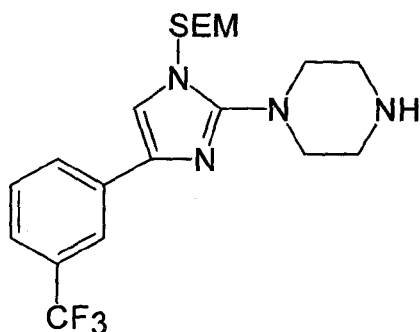


Pld.	K	($\text{M}+\text{H}$) $^+$
22A		306
22B		338

23. példa:**1. lépés:**

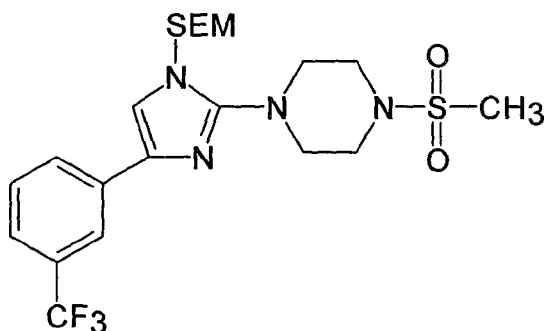
8,734 g (18,65 mmol) a 2. előkészületi példában leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 35 ml vízmentes tetrahidrofuránban, és $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on beadagolunk 9,50 ml (23,8 mmol) 2,5 M hexános butil-lítium-oldatot. Az elegyet 40 percig $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on keverjük, és ezt követően egy fecskendő segítségével hozzáadjuk 9,69 g (40,9 mmol) hexaklór-etán 25 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, 16 órán át keverjük, majd szárazra pároljuk. A párlási maradékot 300 ml metilén-diklorid és 200 ml víz között megoszlatjuk, azután a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert elpárologtatjuk, és a visszamaradó nyersterméket kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az oszlopot kezdetben hexánnal, később etil-acetátot és hexánt tartalmazó oldószerkeleggyel eluáljuk, és gradienst képezve, az etil-acetát mennyiségét fokozatosan a 4:96 oldószerarány eléréséig növeljük. Az így kapott termék tömege 6,189 g, a kitermelés 88%.

Tömegspektrum (ES): $m/e = 377\text{ (M+H)}^+$.

2. lépés:

5,142 g (13,64 mmol), az 1. lépésben leírtak szerint előál-
lított vegyület, 53.06 g (615,9 mmol) piperazin, 9,05 g (56,7
mmol) réz(II)-szulfát és 10 ml dietilénglikol-dimetil-éter ele-
gyét egy zárt reakcióedényben 170 °C-ra melegítjük, 48 óra hosz-
záig ezen a hőmérsékleten tartjuk, azután szobahőmérsékletre
hűtjük. Ezt követően 600 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk a
reakcióelegyet, szűrjük, a szűrletet kétszer 350 ml vízzel mos-
suk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk és be-
pároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással tisztít-
juk, melynek során az oszlopot kezdetben metilén-dikloriddal,
később metanolt és metilén-dikloridot tartalmazó oldószerelegy-
gyel eluáljuk, és gradienst képezve, a metanol mennyiségét foko-
zatosan az 1:9 oldószerarány eléréséig növeljük. Az így kapott
termék tömege 4,116 g, a kitermelés 71%.

Tömegspektrum (ES): $m/e = 427$ $(M+H)^+$.

3. lépés:

75 mg (0,18 mmol), a 2. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet 29 mg (0,26 mmol) metánszulfonil-kloriddal és 38 mg (0,38 mmol) trietil-aminnal együtt feloldunk 5 ml metilén-dikloridban, az elegyet 16 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, majd 50 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk, azután 20 ml 1 M nátrium-hidroxid-oldattal és 20 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 2:98 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 73 mg, a kitermelés 81%.

Tömegspektrum (ES): $m/e = 505$ (M+H)⁺.

4. lépés:

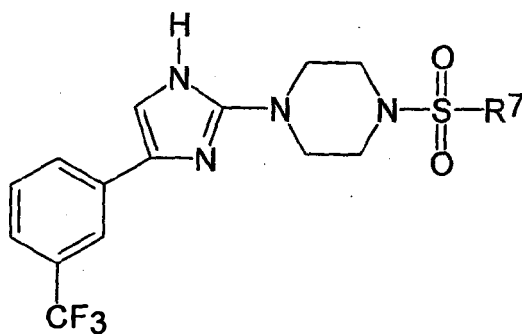
73 mg (0,14 mmol), a 3. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 3 ml metanol és 7 ml 5 M sósav elegyében, az oldatot 4 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, azután 40 ml metilén-diklorid és 20 ml vizes ammóniaoldat között megoszlatjuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, majd a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 5:95 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 52 mg, a kitermelés 97%.

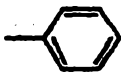
¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,87 (1H, s); 7,80 (1H, m); 7,42 (2H, m); 7,04 (1H, s); 3,50 (4H, t, J = 5 Hz); 3,34 (4H, t, J = 5 Hz); 2,80 (3H, s).

Tömegspektrum (ES): $m/e = 375$ (M+H)⁺.

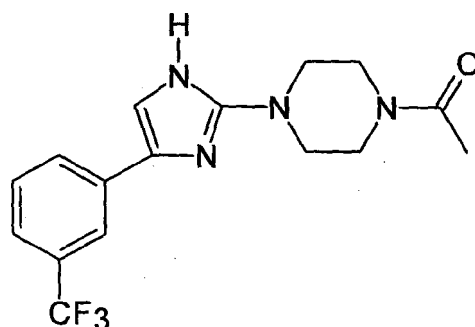
Lényegében azonos módon eljárva, a megfelelő kiindulási

anyagokból állítjuk elő a következő vegyületeket:

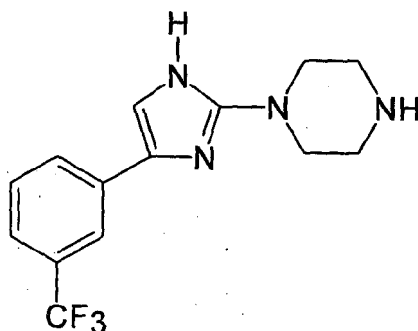


Pld.	R ⁷	(M+H) ⁺
23A	-CH ₂ CH ₃	389
23B	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	403
23C		403
23D		437
23E	-CF ₃	429

24. példa:



1. lépés:



602 mg (1,41 mmol), a 23. példa 2. lépésében leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 5 ml metanol és 9 ml 5 M sósav elegyében, az oldatot 3 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, azután háromszor 60 ml metilén-diklorid és 50 ml vízes ammóniaoldat között megoszlatjuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 2 M metanolos ammóniaoldat és metilén-diklorid 16:84 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 343 mg, a kitermelés 82%.

Tömegspektrum (ES): $m/e = 297$ (M+H)⁺.

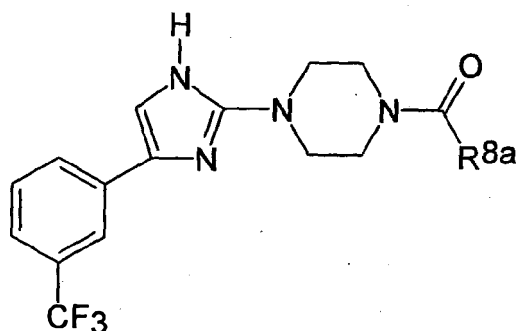
2. lépés:

31 mg (0,11 mmol), az 1. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet 8 mg (0,1 mmol) acetil-kloriddal és 11 mg (0,11 mmol) trietil-aminnal együtt feloldunk 2 ml metilén-dikloridban, az elegyet 16 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, majd 25 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk, és 20 ml vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 5:95 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 17 mg, a kitermelés 47%.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,75 (1H, széles); 7,85 (2H, m); 7,41 (2H, m); 7,05 (1H, s); 3,73 (2H, m); 3,60 (2H, m); 3,47 (2H, m); 3,29 (2H, m); 2,13 (3H, s).

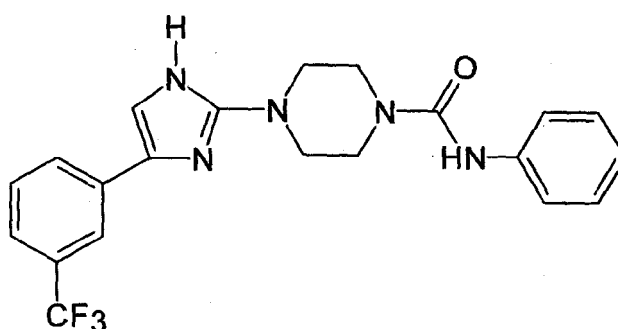
Tömegspektrum (ES): $m/e = 339$ (M+H)⁺.

Lényegében azonos módon eljárva, a megfelelő kiindulási anyagokból állítjuk elő a következő vegyületeket:



Pld.	R8 ^a	(M+H) ⁺
24A		365
24B		401
24C		402
24D		402
24E		402

25. példa:



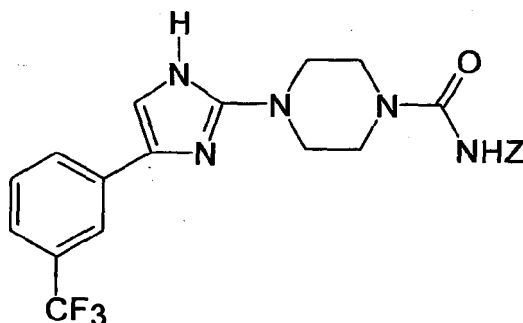
31 mg (0,10 mmol), a 24. példa 1. lépésében leírtak szerint előállított vegyületet és 11 mg (0,11 mmol) trietil-amint feloldunk 2 ml metilén-dikloridban, majd cseppenként beadagoljuk 13 mg (0,11 mmol) fenil-izocianát 1 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakcióelegyet 16 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, azután szárazra pároljuk, és a párlási maradékot preparatív

vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 5:95 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 23 mg, a kitermelés 54%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,86 (1H, széles); 7,75 (1H, széles); 7,2-7,4 (6H, m); 7,07 (1H, m); 6,72 (2H, széles); 3,53 (4H, m); 3,38 (4H, m).

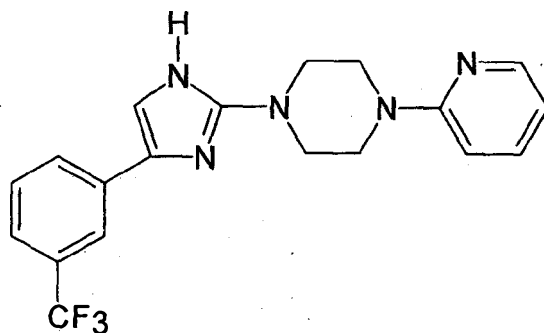
Tömegspektrum (ES): $m/e = 416$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

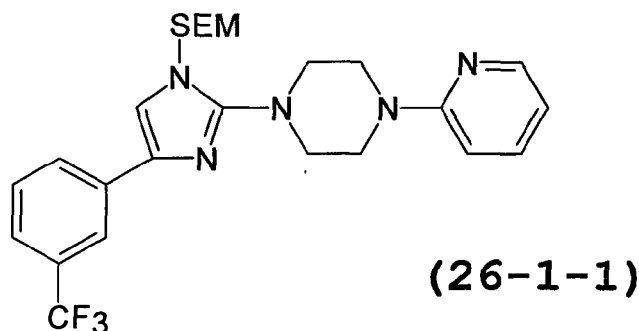
Lényegében azonos módon eljárva, a megfelelő kiindulási anyagokból állítjuk elő a következő vegyületeket:



Pld.	Z	($\text{M}+\text{H}$) $^+$
25A	-H	340
25B		396
25C		422

26. példa:

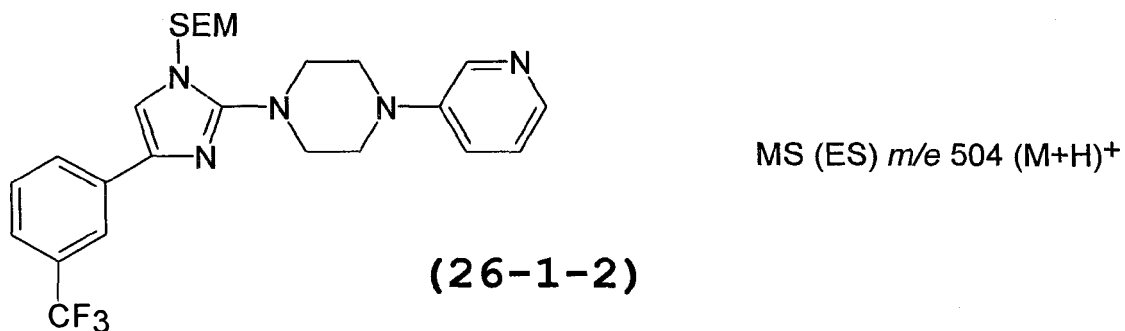


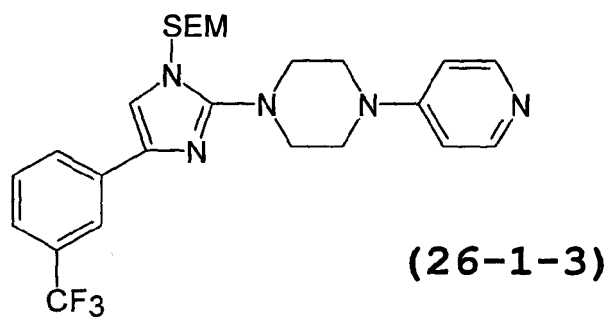
1. lépés:

123 mg (0,288 mmol), a 23. példa 2. lépésében leírtak szerint előállított vegyület, 7 mg (0,03 mmol) palládium(II)-acetát, 10 mg (0,024 mmol) bisz(difenil-foszfino)-propán, 87 mg (0,91 mmol) nátrium-(terc-butilát), 114 mg (0,722 mmol) 2-bróm-piridin és 2,5 ml vízmentes toluol elegyét egy zárt reakcióedényben, 80 °C-on reagáltatjuk 16 óra hosszáig. Ezután 50 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk a reakcióelegyet, megszűrjük, a szűrletet szárakra pároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 3:97 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 120 mg, a kitermelés 83%.

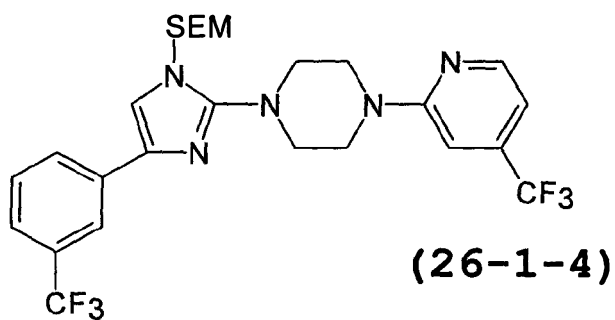
Tömegspektrum (ES): $m/e = 504$ ($M+H$)⁺.

Lényegében azonos módon eljárva, a 23. példa 2. lépésében leírtak szerint előállított vegyület és a megfelelő heteroaril-halogenid összekapcsolásával állítjuk elő a következő vegyületeket:

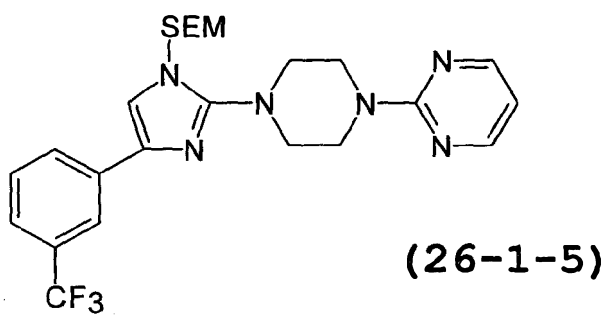




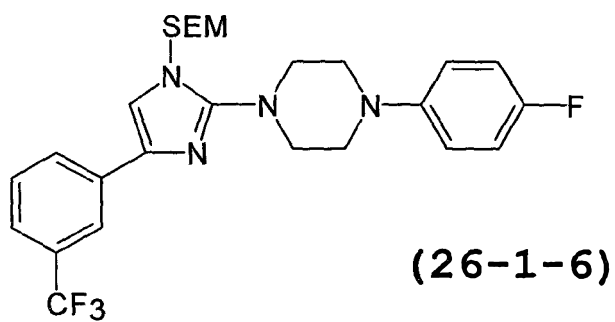
MS (ES) m/e 504 (M+H)⁺



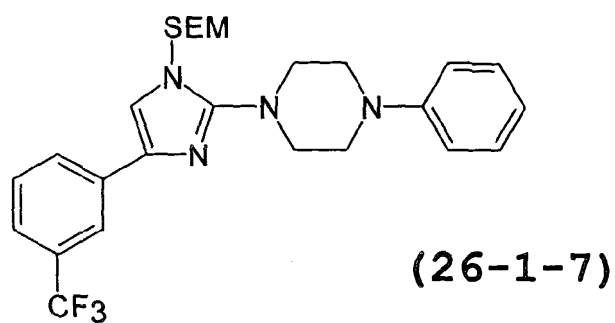
MS (ES) m/e 572 (M+H)⁺



MS (ES) m/e 505 (M+H)⁺

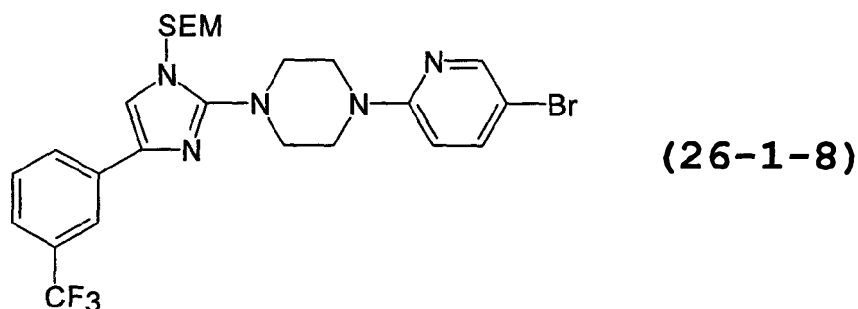


MS (ES) m/e 521 (M+H)⁺



MS (ES) m/e 503 (M+H)⁺

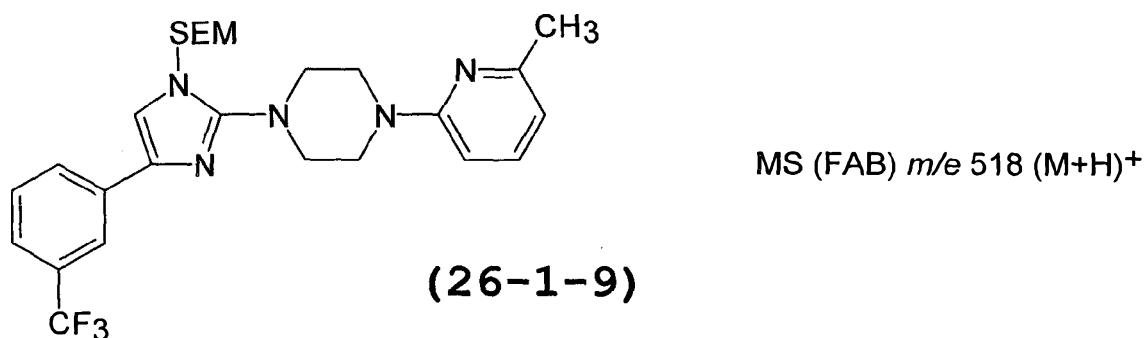
További (4-aryl- vagy 4-heteroaryl-piperazin-1-il)-imidazol-
-származékok előállítására szolgál a következő eljárás:

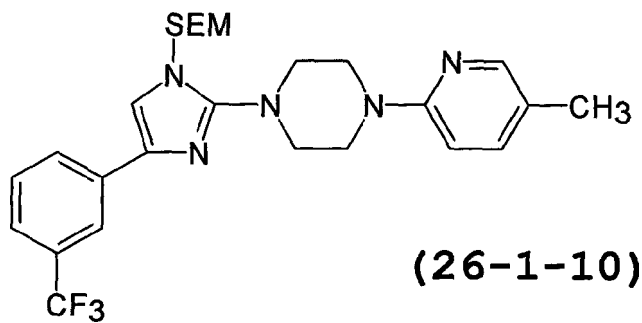


132 mg (0,309 mmol), a 23. példa 2. lépésében leírtak szerint előállított vegyület, 151 mg (0,637 mmol) 2,5-dibrómpiridin, 10 mg (0,017 mmol) [bisz(dibenzilidén-aceton)-palládium] 23 mg (0,037 mmol) ($\pm$)-2,2'-bisz(difenil-foszfino)-1,1'-binaftil, 85 mg (0,88 mmol) nátrium-(terc-butilát) és 2,5 ml vízmentes toluol elegyét egy zárt reakcióedényben, 110 °C-on reagáltatjuk 16 óra hosszáig. Ezt követően a reakcióelegyet 40 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk, szűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 1,5:98,5 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 118 mg, a kitermelés 65%.

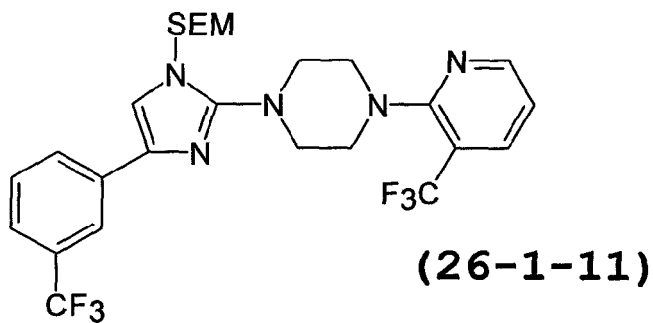
Tömegspektrum (ES): $m/e = 582 (M+H)^+$.

Lényegében azonos módon eljárva, a megfelelő heteroaryl-halogenid reagáltatásával állítjuk elő a következő vegyületeket:

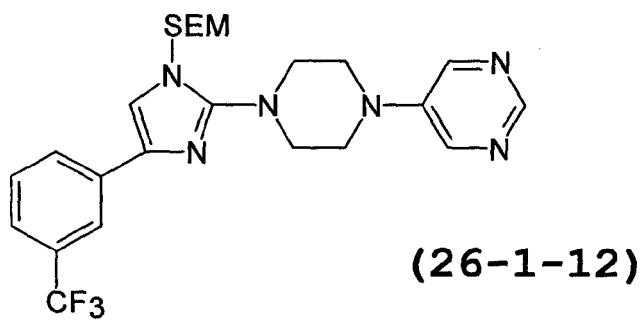




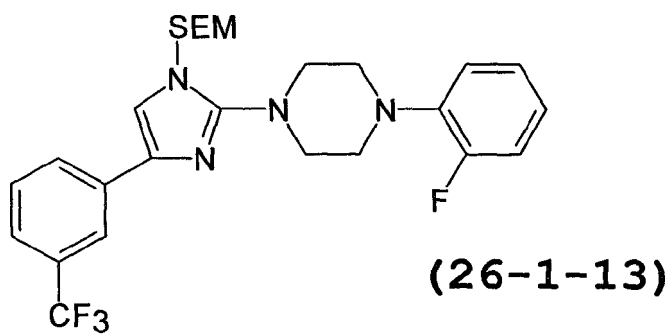
MS (ES) *m/e* 518 (M+H)⁺



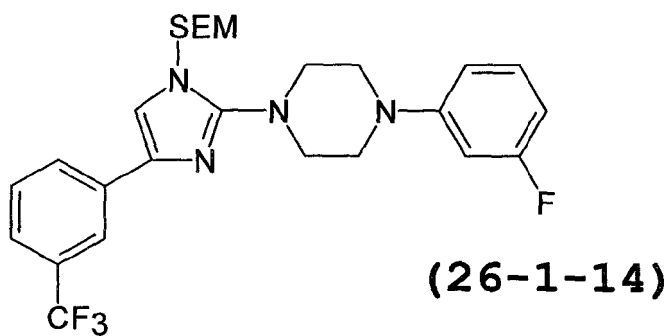
MS (ES) *m/e* 572 (M+H)⁺



MS (ES) *m/e* 505 (M+H)⁺



MS (ES) *m/e* 521 (M+H)⁺



MS (ES) *m/e* 521 (M+H)⁺

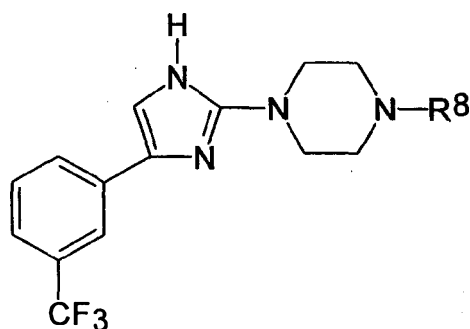
2. lépés:

120 mg (0,238 mmol) (26-1-1) jelű vegyületet feloldunk 3 ml metanol és 5 ml 5 M sósav elegyében, az oldatot 4 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd 50 ml metilén-diklorid és 20 ml vizes ammóniaoldat között megoszlatjuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 5:95 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 89 mg, a kitermelés 100%.

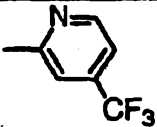
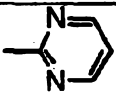
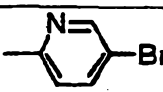
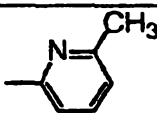
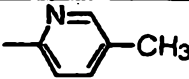
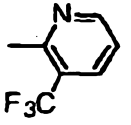
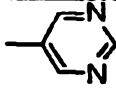
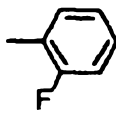
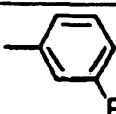
$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,18 (1H, m); 7,88 (1H, s); 7,80 (1H, m); 7,49 (1H, m); 7,40 (2H, m); 7,05 (1H, s); 6,66 (2H, m); 3,65 (4H, m); 3,48 (4H, m).

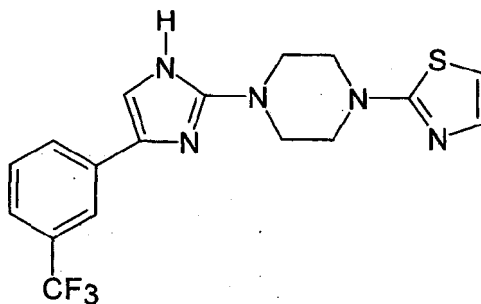
Tömegspektrum (ES): $m/e = 374$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

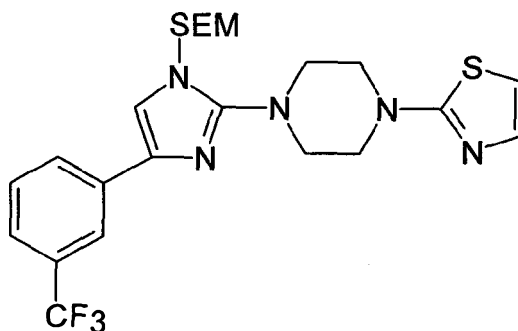
Lényegében azonos módon eljárva, az 1. lépésben leírtak szerint kapott megfelelő köztitermékekből állítjuk elő a következő vegyületeket:



Pld.	R8	(M+H) $^+$
26A		374
26B		374

26C		442
26D		375
26E		391
26F		373
26G		452
26H		388
26I		388
26J		442
26K		375
26L		391
26M		391

27. példa:

1. lépés:

107 mg (0,251 mmol), a 23. példa 2. lépésében leírtak szerint előállított vegyület, 93 mg (0,57 mmol) 2-bróm-tiazol, 98 mg (0,71 mmol) vízmentes kálium-karbonát és 2,5 ml vízmentes N,N-dimetil-formamid elegyét 16 óra hosszáig 160 °C-on reagáltatjuk, majd 50 ml metilén-diklorid és 20 ml 1 M nátrium-hidroxid-oldat között megoszlatjuk. A szerves fázist 30 ml vízzel és 20 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 2:98 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 71 mg, a kitermelés 55%.

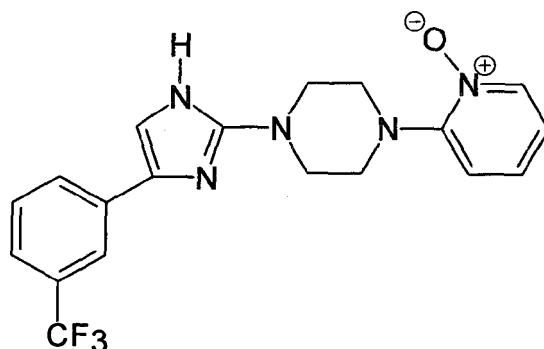
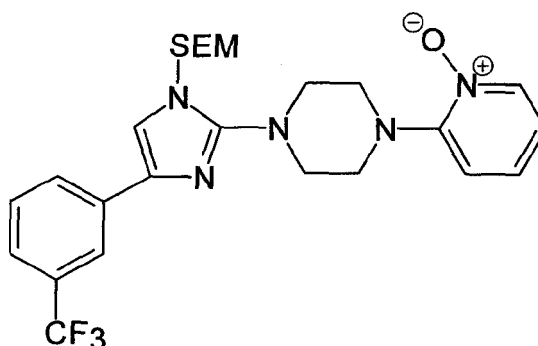
Tömegspektrum (ES): $m/e = 510$ ($M+H$)⁺.

2. lépés:

Az 1. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet az 5. példa 4. lépésében megadott eljárást követve metanol és sósav elegyével reagáltatjuk. Az így kapott termék tömege 52 mg, a kitermelés 99%.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,88 (1H, s); 7,81 (1H, m); 7,42 (2H, m); 7,20 (1H, d, $J = 3,6$ Hz); 7,05 (1H, s); 6,62 (1H, d, $J = 3,6$ Hz); 3,61 (4H, m); 3,51 (4H, m).

Tömegspektrum (ES): $m/e = 380$ ($M+H$)⁺.

28. példa:**1. lépés:**

129 mg (0,303 mmol), a 23. példa 2. lépésében leírtak szerint előállított vegyületet, 77 mg (0,46 mmol) 2-klór-piridin-N-oxid-hidrokloridot és 282 mg (2,78 mmol) trietil-amint feloldunk 5 ml etanolban, az oldatot 16 óra hosszáig visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, azután az illékony komponenseket elpárologtatjuk. A párlási maradékot 40 ml metilén-diklorid és 20 ml víz között megoszlatjuk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a visszamaradó nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 6:94 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 40 mg, a kitermelés 25%.

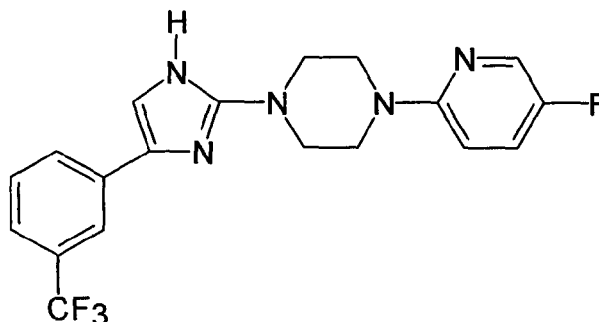
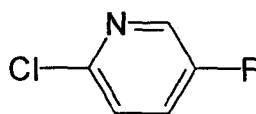
Tömegspektrum (ES): $m/e = 520 (M+H)^+$.

2. lépés:

Az 1. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet az 5. példa 4. lépésében megadott eljárást követve metanol és sósav elegyével reagáltatjuk. Az így kapott termék tömege 28 mg, a ki-termelés 94%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,22 (1H, m); 7,95 (1H, s); 7,87 (1H, m); 7,4-7,6 (3H, m); 7,22 (2H, m); 7,13 (1H, m); 3,60 (4H, m); 3,55 (4H, m).

Tömegspektrum (ES): $m/e = 390$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

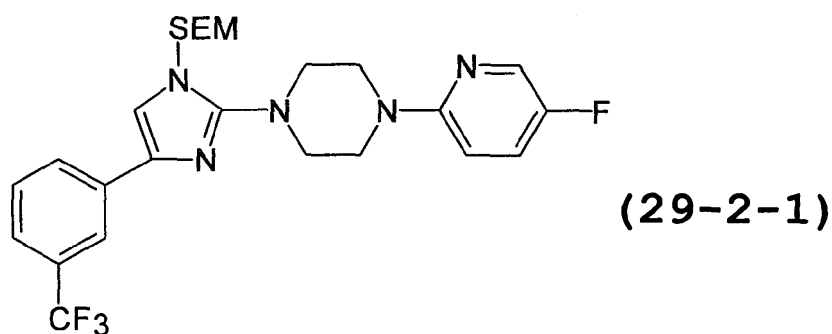
29. példa:**1. lépés:**

5,56 g (43,2 mmol) 5-amino-2-klór-piridint feloldunk 50 ml etanolban, majd keverés közben, jeges hűtés mellett hozzáadunk 16 ml (90 mmol) 50%-os, vizes hidrogén-[tetrafluoro-borát]-oldatot. A reakcióelegyet ezután -5 °C-ra hűtjük, cseppenként, mintegy 5 perc alatt beadagolunk 6,1 ml (45 mmol) izopentil-nitritet, és további 30 percig -5 °C-on folytatjuk a kevertetést. Ezt követően az elegyet megsűrjük, és a kiszűrt terméket vízmentes eta-

nollal és dietil-éterrel mossuk. Az így kapott 6,77 g halvány-sárga, szilárd anyaghoz 35 ml vízmentes heptánt adunk, az elegyet 3 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt gyengén forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, a felső réteget dekantáljuk, és a maradékot 60 ml dietil-éterrel elkeverjük. A dietil-étert vákuumban, 10 °C-on elpárologtatjuk, a párlási maradékhoz 1 ml tömény kénsavat adunk, és 16 órán keverjük az elegyet. A reakcióidő leteltével a felülúszót dekantáljuk, az alsó réteget háromszor 4 ml pentánnal mossuk, utána jeget, valamint 8 ml 5 M nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, és a vizes keveréket egyszer 50 ml és kétszer 20 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves oldószeres extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, aminek eredményeképpen 1,5 g, a képlet szerinti terméket kapunk.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,26 (1H, d, $J = 3,2$ Hz); 7,40 (1H, m); 7,32 (1H, dd, $J = 3,6$ és 8,8 Hz).

2. lépés:

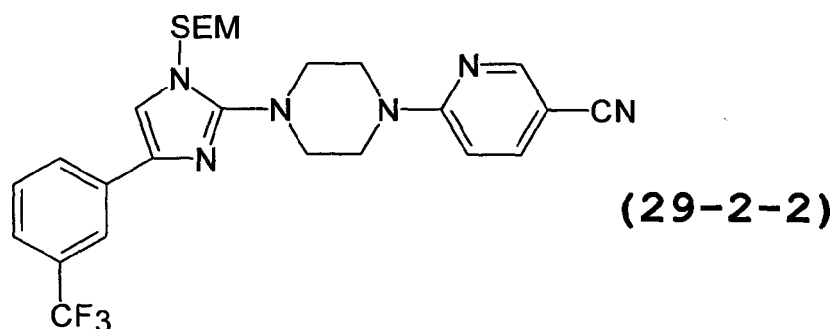


97 mg (0,23 mmol), a 23. példa 2. lépésében leírtak szerint előállított vegyület, 45 mg (0,34 mmol), a fenti 1. lépésben kapott termék, 6 mg (0,03 mmol) palládium(II)-acetát, 7 mg (0,02 mmol) 2-[di(terc-butyl)-foszfino]-bifenil, 69 mg (0,72 mmol)

nátrium-(terc-butilát) és 2 ml toluol elegyét egy zárt reakció-edényben, 100 °C-on reagáltatjuk 3 óra hosszáig. Ezt követően a reakcióelegyet 40 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk, megsűrjűk, a szűrletet szárazra pároljuk, és a párlási maradékot pre-paratív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 2:98 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 60 mg, a kitermelés 50%.

Tömegspektrum (ES): $m/e = 522$ $(M+H)^+$.

Lényegében azonos módon járunk el, azonban a 23. példa 2. lépésében leírtak szerint kapott vegyületet 2-klór-5-piridinkarbonitrillel reagáltatjuk, így állítjuk elő a



képletű vegyületet.

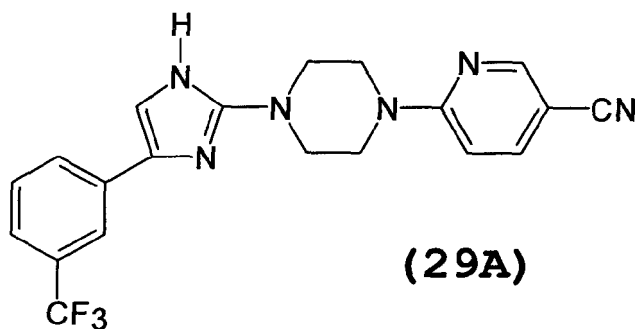
3. lépés:

59 mg (0,11 mmol) (29-2-1) jelű vegyületet feloldunk 2 ml metanol és 5 ml 5 M sósav elegyében, az oldatot 3 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd 50 ml metilén-diklorid és 25 ml vizes ammóniaoldat között megoszlatjuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 4:96 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 38 mg, a kitermelés 89%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,05 (1H, d, $J = 3,2$ Hz); 7,89 (1H, m); 7,81 (1H, m); 7,41 (2H, m); 7,26 (1H, m); 7,05 (1H, s); 6,66 (1H, dd, 3,6 és 9,2 Hz); 3,58 (4H, m); 3,48 (4H, m).

Tömegspektrum (ES): $m/e = 392$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

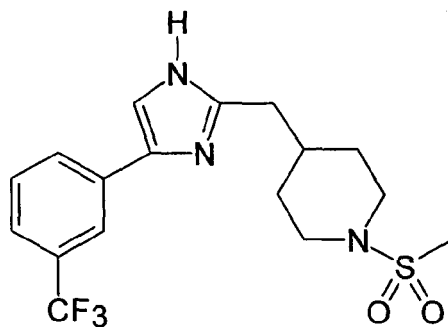
A (29-2-2) jelű vegyületből az 5. példa 4. lépésében leírtaknak megfelelően eljárva, a



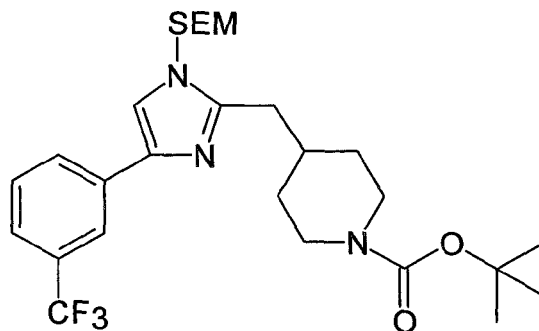
MS (ES) m/e 399 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

képletű vegyületet kapjuk.

30. példa:

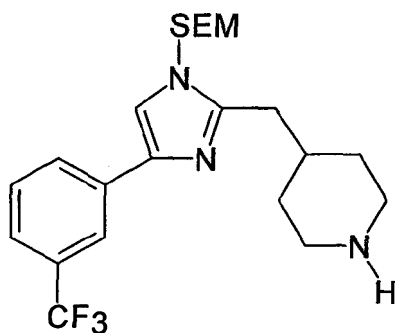


1. lépés:



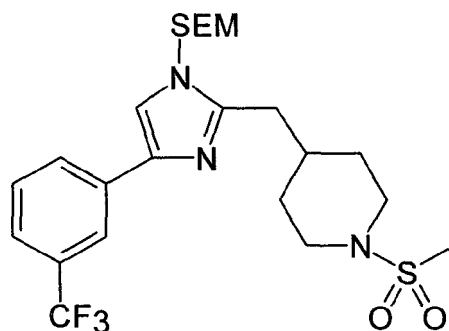
151 mg (0,77 mmol) N-[(terc-butoxi)-karbonil]-4-metilén-piperidint [Tetrahedron Letters **37**, 5233 (1996)] feloldunk 3 ml tetrahidrofuránban, és a jéggel hűtött oldathoz lassú ütemben 1,5 ml (5,7 mmol) 0,5 M tetrahidrofurános 9-bora-biciklo[3.3.1]nonán-oldatot (9-BBN) adunk. 5 perc múlva a hűtőfürdőt eltávolítjuk, szobahőmérsékleten folytatjuk a kevertetést 3 óra hosszáig, aztán egy fecskendő segítségével beadagoljuk 350 mg (0,75 mmol), a 2. előkészületi példában leírtak szerint előállított vegyület, 299 mg ((0,92 mmol) cézium-karbonát, 24 mg (0,08 mmol) trifenilarzin és 24 mg (0,03 mmol) [{1,1'-bisz(difenil-foszfino)-ferrocén}-dikloro-palládium(II)] [Pd(dppf)Cl₂] 5 ml N,N-dimetilformamid és 0,2 ml víz elegyével készített, előzőleg nitrogéngázzal átfúvatott oldatát. A reakcióelegyet éjszakán át keverjük, másnap jeges vízre öntjük, és a vizes keveréket 50 ml etil-acetáttal mossuk. Ezt követően a vizes fázist 10 és 11 közötti pH-ra lúgosítjuk, 50 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves oldószeres extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk 2 M metanolos ammóniaoldat és metilén-diklorid 1:99 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 177 mg, a kitermelés 49%.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CD₃OD, δ): 8,03 (s, 1H); 7,94 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,65 (s, 1H); 7,53 (m, 2H); 5,35 (s, 2H); 4,06 (m, 2H); 3,62 (t, 2H, J = 8,2 Hz); 2,77 (m, 4H); 2,07 (m, 1H); 1,67 (m, 2H); 1,42 (s, 9H); 1,22 (m, 2H); 0,93 (t, 2H, J = 8,2 Hz); -0,02 (s, 9H).

2. lépés:

558 mg (1,18 mmol), az 1. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 1,25 ml trifluor-ecetsav és 10 ml metilén-diklorid elegyében, majd jégfürdőbe merítve 5 percig, utána szobahőmérsékleten 45 percen át keverjük az oldatot. Ezt követően jéggel hűtjük a reakcióelegyet, azután 20 ml 1 M nátrium-hidroxid-oldat és 30 ml metilén-diklorid között megoszlatjuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 2 M metanolos ammóniaoldat és metilén-diklorid 6:94 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 215 mg, a kitermelés 42%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,99 (s, 1H); 7,93 (m, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,25 (s, 1H); 5,22 (s, 2H); 3,51 (t, 2H, $J = 8,2$ Hz); 3,09 (m, 2H); 2,70 (m, 2H); 2,62 (m, 2H); 2,04 (m, 1H); 1,93 (széles s, 1H); 1,75 (m, 2H); 1,27 (m, 2H); 0,93 (t, 2H, $J = 8,6$ Hz); -0,02 (s, 9H).

3. lépés:

51 mg (0,12 mmol), a fenti 2. lépésben kapott vegyületet az 5. példa 3. lépésében megadott eljárást követve metánszulfonil-kloriddal reagáltatunk. Az így kapott termék tömege 55 mg, a kitermelés 100%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,00 (s, 1H); 7,91 (m, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,25 (s, 1H); 5,23 (s, 2H); 3,81 (m, 2H); 3,54 (t, 2H, $J = 8,6$ Hz); 2,77 (s, 3H); 2,70 (m, 4H); 2,15 (m, 1H); 1,89 (m, 2H); 1,45 (m, 2H); 0,92 (t, 2H, $J = 8,6$ Hz); -0,02 (s, 9H).

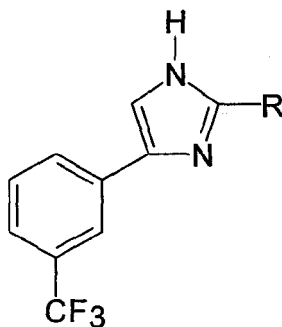
4. lépés:

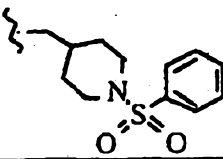
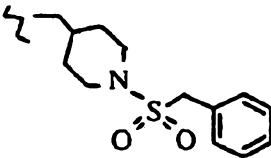
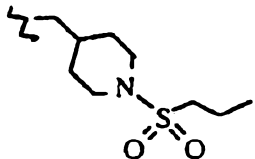
A 2. példa 4. lépésében bemutatott eljárást követve, 55 mg (0,12 mmol), a 3. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet metanol és sósav elegyével reagáltatunk. Az így kapott termék tömege 38 mg, a kitermelés 100%.

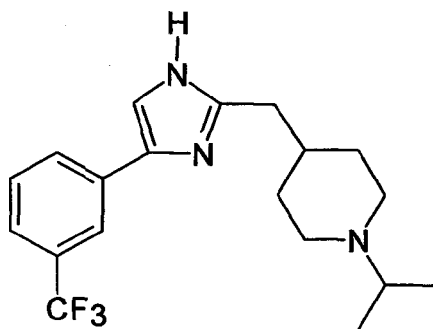
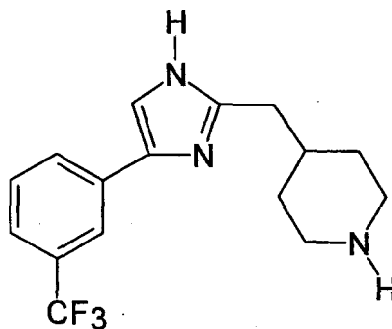
^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,00 (s, 1H); 7,91 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,50 (m, 3H); 3,70 (m, 2H); 2,79 (s, 3H); 2,71 (m, 4H); 1,90 (m, 1H); 1,77 (m, 2H); 1,37 (m, 2H).

Tömegspektrum (FAB): $m/e = 388$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Lényegében azonos módon eljárva, a megfelelő kiindulási anyagokból állítjuk elő a következő vegyületeket:



Pld.	R	Adatok
30A		MS (CI) m/e 450 (M+H) ⁺
30B		MS (CI) m/e 464 (M+H) ⁺
30C		MS (FAB) m/e 416 (M+H) ⁺

31. példa:**1. lépés:**

A 2. példa 4. lépésében megadott eljárást követve, 177 mg (0,40 mmol), a 30. példa 2. lépésében leírtak szerint előállított vegyületet 5 M sósav és metanol elegyével reagáltatunk. Az így kapott termék tömege 74 mg, a kitermelés 60%.

Tömegspektrum (CI): m/e = 310 (M+H)⁺.

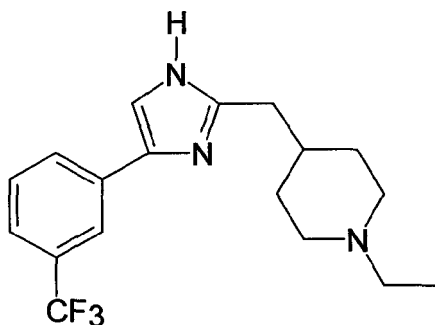
2. lépés:

A 4. példa 2. lépésében megadott eljárást követve, 33 mg (0,11 mmol), a fenti 1. lépésben leírtak szerint előállított vegyületet acetonnal redukív alkilezésnek vetünk alá. Az így kapott termék tömege 25 mg, a kitermelés 65%.

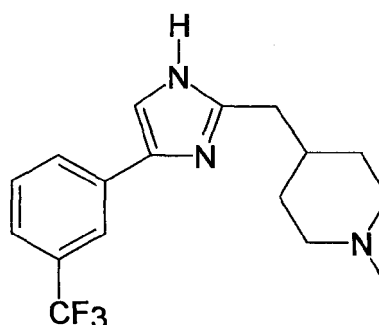
^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD , δ): 7,99 (s, 1H); 7,91 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz); 7,51 (m, 2H); 7,43 (s, 1H); 2,91 (m, 2H); 2,69 (m, 3H); 2,20 (m, 2H); 1,79 (m, 1H); 1,70 (m, 2H); 1,35 (m, 2H); 1,06 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz).

Tömegspektrum (CI): $m/e = 352$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

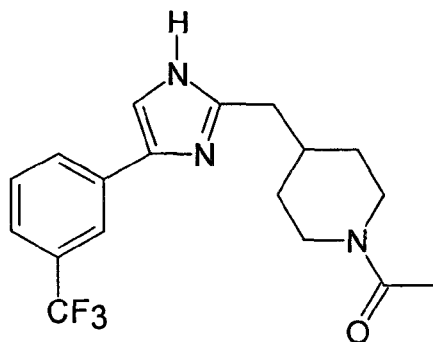
Lényegében azonos módon eljárva, a megfelelő kiindulási anyagokból állítjuk elő a következő vegyületeket:

**(31A)**

MS (CI) m/e 338 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

**(31B)**

MS (FAB) m/e 338 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

32. példa:

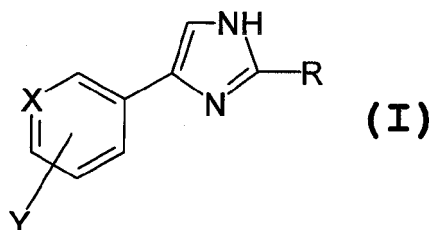
27 mg (0,087 mmol), a 31. példa 1. lépésében leírtak szerint előállított vegyületet, 15 μ l (0,16 mmol) ecetsavanhidridet, 45 μ l (0,32 mmol) trietil-amint és katalitikus mennyiségű 4-(dimetil-amino)-piridint feloldunk 5 ml metilén-dikloridban, és az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Másnap a reakcióelegyet 30 ml metilén-dikloriddal meghígítjuk, 20 ml telített ammónium-klorid-oldattal osszerázzuk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metanol és metilén-diklorid 5:95 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott termék tömege 14 mg, a kitermelés 46%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,00 (s, 1H); 7,93 (m, 1H); 7,65-7,50 (m, 3H); 4,51 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 3,10 (m, 1H); 2,74 (m, 1H); 2,63 (m, 1H); 2,08 (s, 3H); 2,04 (m, 1H); 1,73 (m, 1H); 1,35-1,10 (m, 3H).

Tömegspektrum (FAB): $m/e = 352$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Szabadalmi igénypontok

1. Az

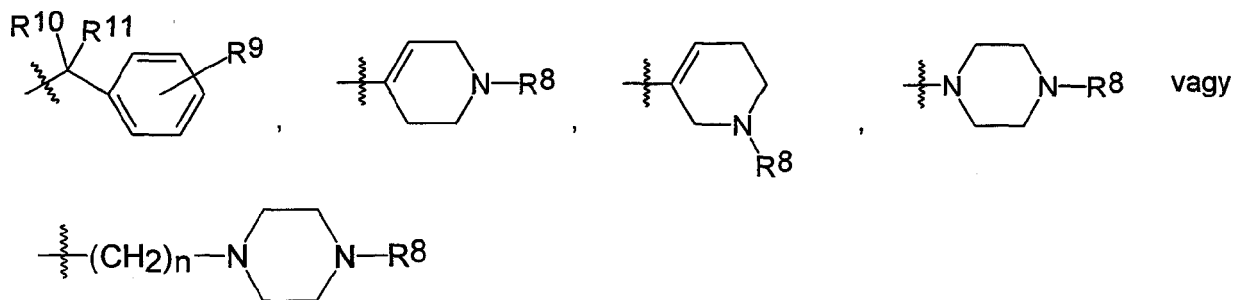


általános képletű vegyületek — amely képletben

X jelentése metincsoport ($=CH-$) vagy nitrogénatom;

Y jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül hidrogén- és halogénatom, valamint trihalogén-alkil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkenil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxil-, merkaptó-, 1-6 szénatomos alkil-tio- vagy cianocsoport közül kerülhetnek ki;

R jelentése R^1 -fenil- vagy R^1 -piridil- általános képletű csoport, adamantilcsoport, $-(CH_2)_n-O-(R^9\text{-fenil})$ vagy $-(CH_2)_n-S-(R^9\text{-fenil})$ általános képletű csoport, trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, 4-6-tagú, 3-5 szénatomot és az $-NR^8-$ általános képletű csoport, valamint oxigén- és kénatom közül választható 1-3 gyűrűtag heteroelemet tartalmazó heterocikloalkilcsoport, heterocikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, amelyben a heterocikloalkilcsoport a fenti meghatározás szerinti csoportok közül kerülhet ki, heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport vagy az



általános képletű csoportok valamelyike, azzal a megkötéssel, hogy olyan esetben, amikor R jelentése R¹-fenil- vagy R¹-piridil- általános képletű csoport, adamantilcsoport, $-(CH_2)_n-O-(R^9\text{-fenil})$ vagy $-(CH_2)_n-S-(R^9\text{-fenil})$ általános képletű csoport, trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, Y csak 3-helyzetű trifluor-metil-csoportot jelenthet;

n értéke 0, 1, 2 vagy 3;

R¹ jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-, nitro-, formil- vagy 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CH_2)_pNR^4R^5$, $-(CH_2)_pNR^4R^6$ vagy $-NR^4SO_2R^7$ általános képletű csoport, formil-amino-csoport, $-NR^4CONR^5$ vagy $-NHC(O)NR^4R^5$ általános képletű csoport és aril- vagy heteroarilcsoport közül kerülhetnek ki;

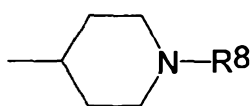
p értéke 0, 1, 2 vagy 3;

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

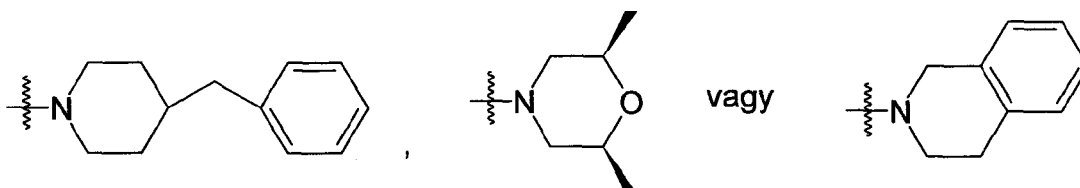
R⁵ jelentése 1-6 szénatomos alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy R⁴ és R⁵ egyike 1-6 szénatomos alkilcsoporttól eltérő jelentésű, továbbá azzal a megkötéssel, hogy olyan esetben, amikor R⁴ hidrogénatomot jelent, R⁵ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoporttól eltérő; vagy R⁴ és R⁵ együttes jelentése 3-6 szénatomos alkilcsoport,

amely a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódik, 4-7-tagú gyűrűt képez; vagy R^4 és R^5 együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrűt képez, amelyben egy vagy két gyűrűtag az oxigén- és kénatom, valamint $-NR^{12}-$ általános képletű csoport közül egymástól függetlenül választható heteroelem;

R^6 jelentése 3-7 szénatomos cikloalkil-, benzil- vagy difenil-metil-csoport vagy



általános képletű csoport; vagy R^4 és R^6 együttesen a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, egy



képletű csoportot képez;

R^7 jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, benzil-, aril- vagy heteroarilcsoport;

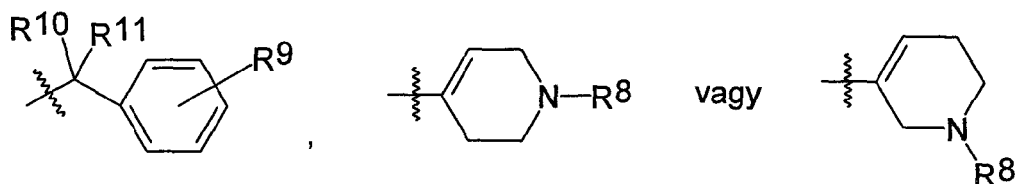
R^8 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkil-karbonil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-karbonil-, aroil- vagy heteroaroilcsoport, $-SO_2-R^7$ általános képletű csoport, aril- vagy heteroarilcsoport, $-CONR^4R^5$ általános képletű csoport vagy 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport;

R^9 jelentése 1-3 szubsztituens, amelyek egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport közül kerülhetnek ki;

R^{10} és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6

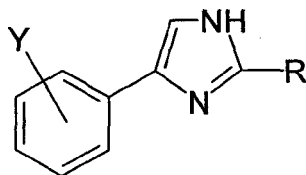
szénatomos alkilcsoport; vagy R^{10} és R^{11} együttesen a szén-
 atommal, amelyhez kapcsolódnak, 3-7-tagú gyűrűt képez; és
 R^{12} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szén-
 atomos alkil-karbonil-csoport, $-\text{SO}_2\text{-}R^7$, R^9 -fenil- vagy $-\text{CONR}^4R^5$
 általános képletű csoport, valamint 1-6 szénatomos alkoxi-
 -karbonil-, formil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 3-7 szén-
 atomos cikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)-, benzil-, benzoil-,
 3-7 szénatomos cikloalkil-karbonil-, [fenil-(1-6 szénatomos
 alkil)]-karbonil-, piridil-metil-, piridil-karbonil-, N,N-
 -di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil- vagy 4-tetrahidropi-
 ranil-csoport —
 és gyógyszerészetileg elfogadható sóik, szolvátjaik vagy N-
 -oxidjaik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében
 R jelentése adamantilcsoport, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-(}R^9\text{-fenil)}$ vagy $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-}$
 $-(R^9\text{-fenil})$ általános képletű csoport, trifluor-metil-, 1-6 szén-
 atomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-,
 heterocikloalkil-(1-6 szénatomos alkil)- vagy heteroaril-(1-6
 szénatomos alkil)-csoport vagy az



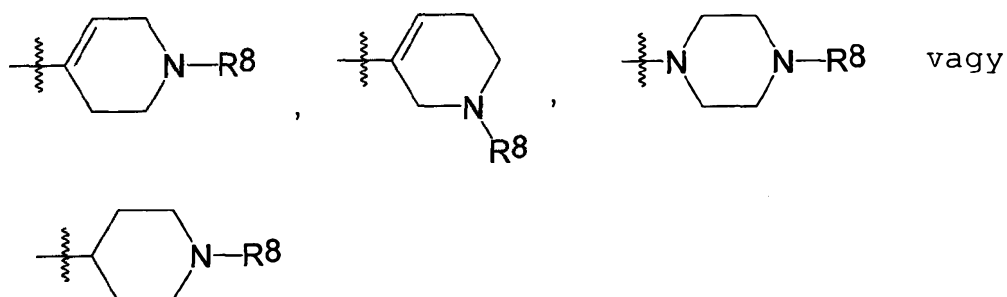
általános képletű csoportok valamelyike.

3. Az 1. igénypont szerinti



általános képletű vegyületek, amelyek képletében Y jelentése 1-3

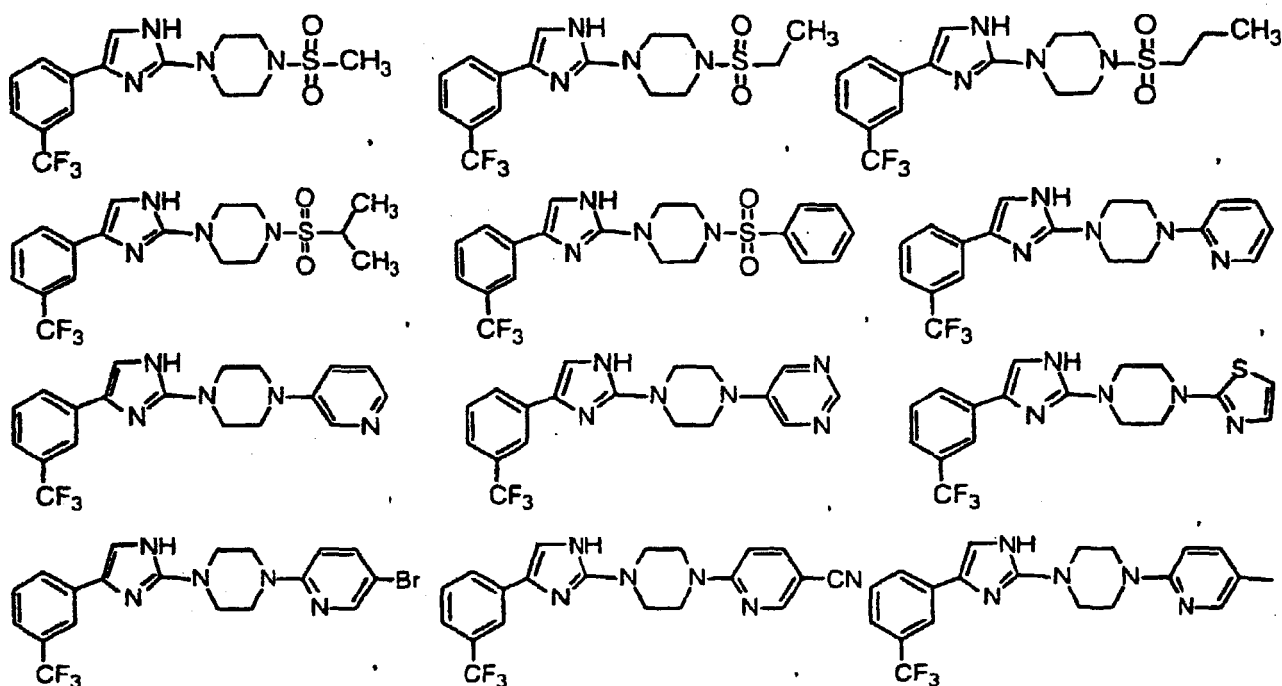
szubsztituens, amelyek hidrogén- és halogénatom vagy trihalogén-alkil- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport közül kerülhetnek ki, és R jelentése

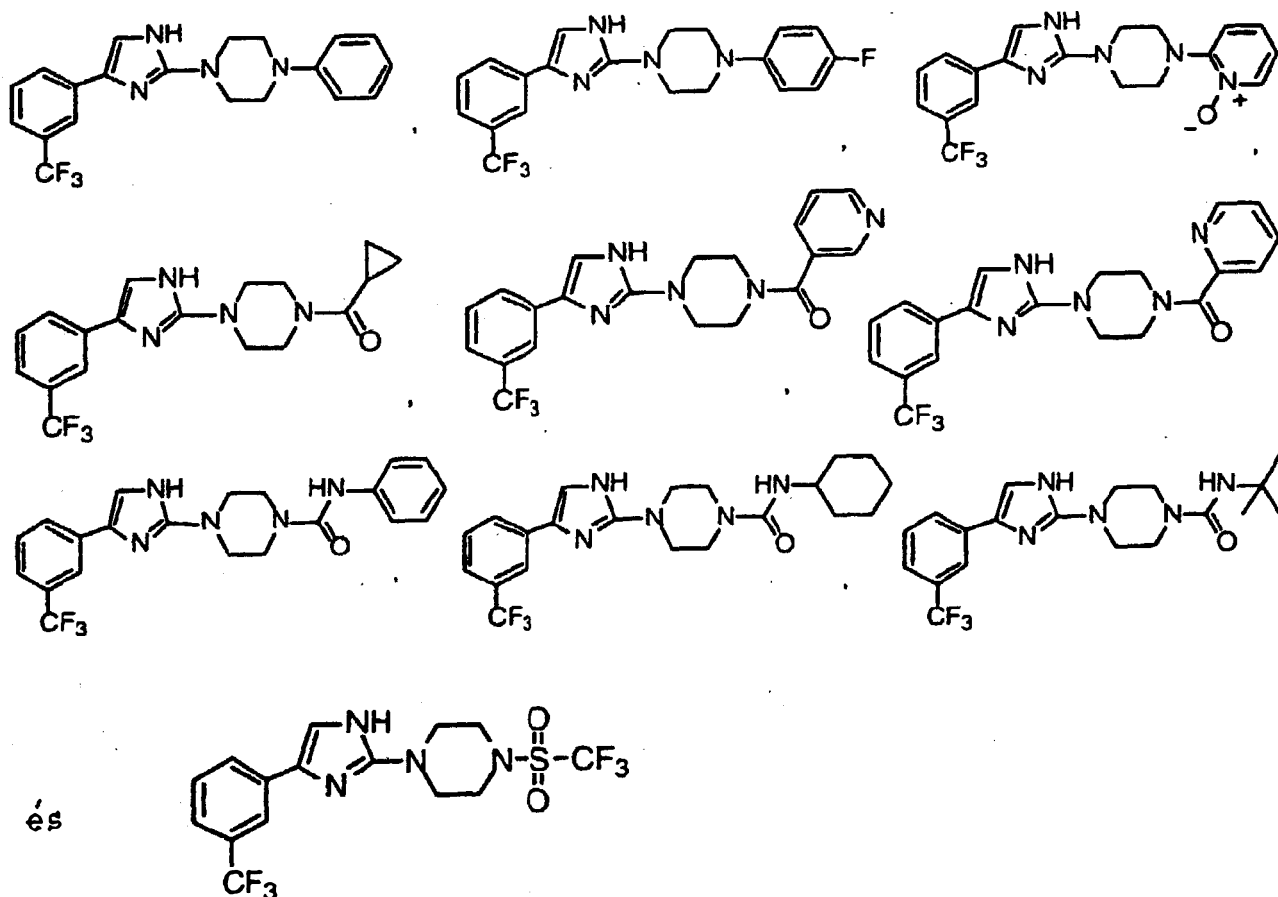


általános képletű csoport.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R^8 jelentése 1-6 szénatomos alkil-karbonil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-karbonil-, aroil- vagy heteroaroilcsoport, $-SO_2-R^7$ általános képletű csoport, aril- vagy heteroarilcsoport vagy $-CONR^4R^5$ általános képletű csoport.

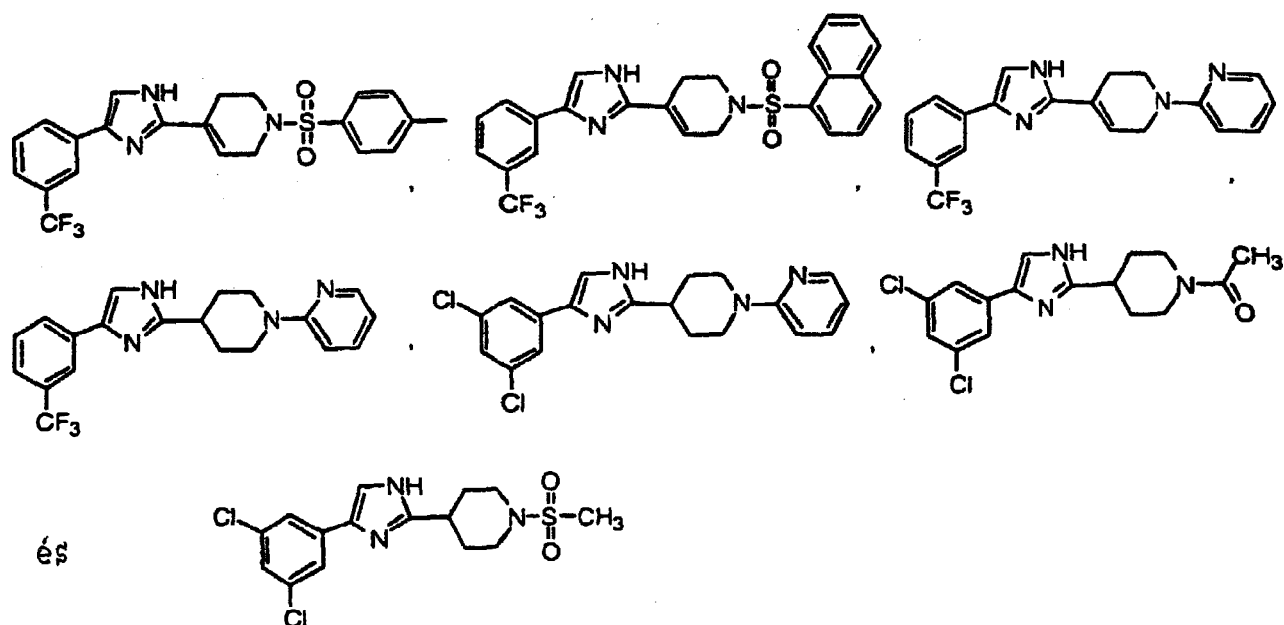
5. Az 1. igénypont szerinti





képletű vegyületek.

6. Az 1. igénypont szerinti



képletű vegyületek.

7. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálva.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása táplálkozási betegségekben vagy diabéteszben szenvedő páciensek kezelésére használható gyógyszerkészítmények előállítására.

A meghatalmazott:

Beliczay László

szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

rajz nélkül

2003.06.17. PK