P04 00531

76.774/BE

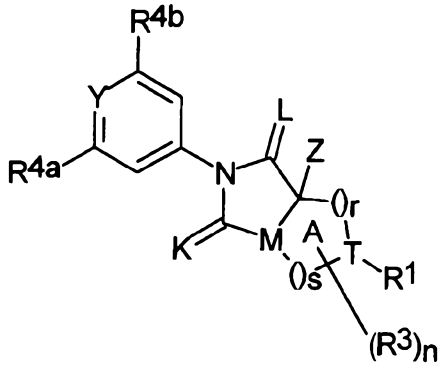
A2

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Gyulladásgátló szerekként alkalmazható hidantoin-vegyületek és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány tárgyát gyulladásos vagy immunbetegségek kezelésére alkalmazható



(I)

általános képletű vegyületek — ahol

A heterociklusos vagy karbociklusos telített gyűrű;

L és K oxigén- vagy kénatom;

M nitrogénatom vagy =CH- csoport;

Y nitrogénatom vagy =CH- csoport;

Z hidrogénatom, alkil- vagy szubsztituált alkilcsoport;

R^1-R^4 a szerves kémiában ismert egyszerű vagy összetett csoport;

n = 0, 1 vagy 2;

r = 1, 2 vagy 3; és

s = 0, 1 vagy 2 —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik, valamint ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik.

PK

P04 00531

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

Gyulladásgátló szerekként alkalmazható hidantoin-vegyületek és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát hidantoin-vegyületek, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és az ilyen vegyületeket gyulladásos- vagy immunbetegségek kezelésre alkalmazó módszerek képezik.

A sejtek más sejtekhez és szubsztrátumokhoz specifikus, szabályozott eljárásokkal kapcsolódnak, amelyek kritikusak a különböző biológiai funkciókhoz. Az immunrendszer megfelelő működése, például függ az adhéziós kölcsönhatásoktól és sejtvándorlástól. Az immunválaszban kulcsfontosságú esemény többek között a leukociták vándorlása a betegség helyére. A gyulladásos válasz alatt a leukociták elszaporodnak a sérülés helyén és sejt-sejt és sejt-szubsztrátum adhézióval járó sejtkölcsönhatások sorozataival kisziválognak.

Egy fontos adhéziós funkciót szolgáló molekulák egy családja az integrinek. Az integrinek a sejtfelületeken jelennek meg és sejt-sejt és sejt-szubsztrátum adhézióban van szerepük. Az integrinek alfa-beta heterodimerek: mindegyik integrin rendelkezik alfa (α) alegységgel, amely nem-kovalensen kötődik a béta (β) alegységhez. Amennyiben aktiváltak, az integrinek extracelluláris ligandumokhoz kötődnek és adhéziót indukálnak (az integrinek megjelenése a sejtfelületen önmagában nem elég az adhézióhoz - aktiválva kell, hogy legyenek, hogy adhézióssá váljanak). Az integrin aktiválási állapota átmeneti, így egy gyors folyamatos átmenet van az adhéziós és nem-adhéziós állapotok között, amely fontos a sejt mozgásokban, például a sejt képessé válik, hogy gyorsan kötődjön különböző sejtfelületekhez és a mátrixokhoz és

vándoroljon a sejtek és szövetek között.

A β_2 vagy CD18 alegységgel rendelkező CD11/CD18 integrin alcsaládban négy ismert integrin van, nevezetesen a Limfocita Funkció-társított Antigén 1 (LFA-1) (CD11a/CD18 vagy $\alpha_L\beta_2$); Makrofág Antigén 1 (Mac-1) (CD11b/Cd18 vagy $\alpha_M\beta_2$); p150,95 (CD11c/CD18 vagy $\alpha_X\beta_2$); és $\alpha_D\beta_2$. Az integrinek CD11/CD18 családját leukocitaintegrineknek is nevezik, mivel a különböző leukocita sejtek felületén jelennek meg, és számos gyulladással kapcsolatos sejtkölcsönhatásban közvetítenek [Diamond *et al.*, „The Dynamic Regulation of Integrin Adhesiveness", Current Biology, 4, 506-532 (1994)].

Az (LFA-1) és (Mac-1) ligandumai közé tartozik az (ICAM) ICAM-1 sejtközi adhéziós molekula. Az LFA-1, az elsődleges CD11/CD18 integrin ugyancsak kötődik az (ICAM-2)-vel és (ICAM-3)-mal. Az ICAM-ok az endotélium sejteken, leukocitákon és más sejttípusokon találhatók, és kölcsönhatásuk a CD11/CD18 integrinekkel kritikus az immunrendszer működésében. A CD11/CD18 integrinek, különösen az LFA-1, és az ICAM-ok közötti kölcsönhatás közvetíti az antigén bemutatást, a T-sejt poliferációt és az adhéziót az endotélium és az aktivált leukociták között, amely szükséges a leukociták keringési rendszerből a szövetbe való vándorlásához. A „Leukocita Adhézió Elégtelenségnek" nevezett állapotot a CD18 integrinekben súlyos elégtelenséggel rendelkező pácienseknél határozták meg. Ezek a páciensek képtelenek normális gyulladás vagy immunválaszra; olyan rendellenességektől szenvednek, mint például az ismétlődő fertőzés, rossz sebgyógyulás, granulocitózis, súlyosbodó perodontitis és köldökzsinór elválás

[Anderson *et al.*, „Leukocyte LFA-1, OKMI, p150,95 Deficiency Syndrome: Functional and Biosynthesis Studies of Three Kindreds", Ded. Proc., 44, 2671-2677 (1985)].

Míg az ICAM-okkal kölcsönható CD18 integrinek elégséges szintje szükséges a normális immunválasz kifejtéséhez, addig jelentős sejt- és szövetsérülések krónikus gyulladásos állapotot eredményezhetnek, amelynél nem elégséges a leukociták áramlása a betegség helyére. A leukociták folyamatos utánpótlása a véredényekből a gyulladt szövetbe, például krónikus gyulladásos állapotoknál, fenntarthatja a szövet sebesülését, és túlzó szálas javításhoz vagy autoimmun betegséghez vezethet. Ezáltal az LFA-1 és/vagy Mac-1 és az ICAM-aik közötti kölcsönhatás gátlása előnyös lehet gyulladásos vagy immunbetegségek kezelésében. Például kimutatták, hogy akár az ICAM vagy akár az LFA-1 monoklonális antitest blokádja meggátolja a leukociták szövetbe való vándorlását, és a gyulladásos betegségnek ezt követő fejlődését izületi csúz, gyulladásos bélbetegség és tüdőgyulladás (például asztma) állati modelljeiben. ICAM hiányos kiütött egerek kevésbé fogékonyak a provokált izületi gyulladásra, ischaemiás sérülésre, károsodott tüdő gyulladásos válaszaira, és megnövekedett toleranciájuk van átültetésekre (pl. szívátültetésre) [Anderson, *supra*. Antibodies blocking the ICAM-LFA-1 interaction reportedly suppress cardiac allograft rejection and islet cell xenograft rejection in animal models. Gorski, „The role of cell ashesion molecules in immunopathology", Immunology Today, 15, 251-255 (1994)].

CD integrineket, ICAmokat vagy az LFA-1:ICAM kölcsönhatást gátló vegyületek potenciálisan széles körű használhatóságot mu-

tathatnak gyulladásos- vagy immunbetegségek kezelésében. A jelentések szerint az LFA-1 blokkolása gátolja a leukociták beáramlását majd minden rendszerben, beleértve a bőrt, hashártyát, izületet, tüdőt, vesét és a szivet, és az ICAM-1 blokkolása is várhatóan hasonló hatású. Valamint több gyulladásos- vagy immunbetegség jelenlegi gyógymódjának hátrányai vannak. Például az asztma jelenlegi kezeléséhez tartoziknak a β_2-antagonisták, belélegzett kortikoszteroidok és LTD_4 antagonisták. Azonban a β_2-antagonisták hatékonysága korlátozott és a belélegzett kortikoszteroidokkal kapcsolatban biztonsági aggodalmak merültek fel. A pikkelysömör kezeléséhez jelenleg PUVA-t, methotrexátot, cyclosporin A-t és helyi kezelést alkalmaznak. Az első három kezelési mód hosszútávon (6-9 hónap) mérgezési problémákat vet fel, míg a helyi kezelés hatékonysága korlátozott. Továbbá ezeket a kezeléseket csak lobbanásokra adott válaszként adják, és nem mint megelőző kezelést. Szükség van olyan gyógyszerekre, amelyek hatékonysága nagyobb és kevesebb mellékhatással rendelkeznek.

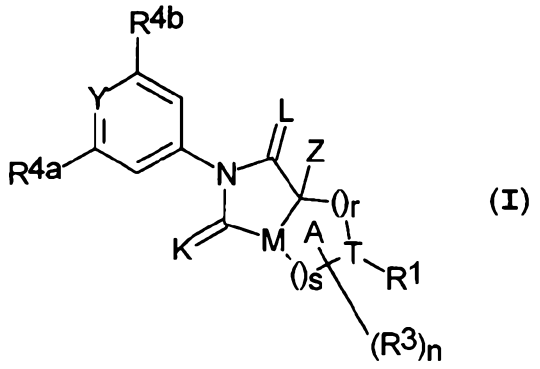
Ennek megfelelően érdekeltség van leukointegrin vagy ICAM antitestek és leukointegrin és/vagy ICAM antagonisták kifejlesztésében. Tiodiazol alapú vegyületek a jelentések szerint gátolják az LFA-1 és Mac-1 kapcsolódását az ICAM-1-gyel, és hasznosak gyulladásellenes szerként [Pharmacia & Upjohn Co. „Thiadiazole amides useful as anti-inflammatory agents", WO 99/20618 számú szabadalmi irat; továbbá a WO 99/20617 számú szabadalmi irat]. Fenil- vagy pirazol-gyűrűhöz kapcsolt tiazol vegyületek aktív LFA-1/ICAM gátlók [Sanfilippo *et al.*, „Novel thiazole based heterocycles as inhibitors of LFA-1/ICAM inhibitors", J. Med.

Chem. 38, 1057-1059 (1995)]. 1-(3,5-Diklór-fenil)-imidazolidinekből álló kis molekulák sorozata az ICAM-ok és a CD18 integrinek kapcsolódásának antagonistái [Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. „Small molecules useful in the treatment of inflammatory disease", WO 98/39303 számú szabadalmi irat, valamint a WO 01/07052, WO 01/07048, WO 01/07044, WO 01/06984 és WO 01/07440 számú szabadalmi iratok]. Különböző benzil-aminokból és (2-bróm-benzoil)-triptofánból álló vegyületek sora állítólag LFA-1/ICAM-1 receptor kapcsolódás antagonista [Genetech, Inc. „Antagonist for treatment of CD11/CD18 adhesion receptor mediated disorders", WO 99/49856 számú szabadalmi irat]. ICAM aktivitást blokkoló és akut miokardiális részleges törést követő reperfúziós sérülés kezelésében különösen hasznos vegyületek sorát közli a Hoffman-La Roche Inc., „Diaminopropionic acid derivatives", WO 00/21920 számú szabadalmi irat.

Érthető, hogy a gyógyszerkutatás területén dolgozók folyamatosan próbálnak új vegyületeket és készítményeket fejleszteni a gyulladásos- és immunbetegségek kezelésére, például leukointegrin és/vagy ICAM-ok gátlóit. Különösen az immunválaszok területén, sok egyed különbözően válaszol különböző gyógyszerekre. Ennek megfelelően érdekeltség van, hogy a fogyasztókat nem csak megnövelt hatékonyságot és kevesebb mellékhatást mutató gyógyszerekkel és gyógyszerkészítményekkel lássák el, de különböző hatásszerkezetűeket vagy hatásmechanizmusúakat nyújtanak, hogy a fogyasztóknak választási lehetősége legyen. A találmány tárgya leukointegrinek és/vagy ICAM-ok antagonistáiként hatékony hidantoin-vegyületek. Hidantoin-vegyületeket közöl Hoechst Aktienge-

sellschaft, 0 272 594 A2 számú európai szabadalmi irat növényirtóként; Schafer *et al.*, US 5,605,877 számú szabadalmi irata növényirtóként; és a Pfizer Inc., EP 1 004 583 A2 számú európai szabadalmi irata és WO 98/58947 szabadalmi irata köztitermékként növekedési hormon elválasztás serkentő készítésében. Hidantoin-vegyületeket közöl a Tanabe Seiyaku Co. Ltd., 2001. május 3-án közzétett „Inhibitors of $\alpha_L\beta_2$ mediated cell adhesion" WO 01/30781 számú szabadalmi irata. A fentebb említett szabadalmi leírások, szabadalmi iratok és közlemények a jelen leírásban benne foglaltatnak az előzőre való hivatkozással.

A találmány gyulladás vagy immunbetegség kezelésére alkalmazható



(I)

általános képletű vegyületeket — amely képletben

L és K jelentése egymástól függetlenül oxigén- vagy kénatom;

M jelentése nitrogénatom vagy =CH-csoport;

Y jelentése =CH-csoport vagy nitrogénatom;

Z jelentése hidrogénatom, alkil-, vagy szubsztituált alkil-csoport, lehet ezen kívül aril-alkil- és heteroarilalkil-csoport, amennyiben M jelentése =CH-csoport, és/vagy az A gyűrű rendelkezik egy második kondenzált gyűrűvel;

T jelentése nitrogénatom, =CH-csoport vagy egy R_3-csoporttal szubsztituált szénatom;

R^1 jelentése Q-aril- vagy Q-heteroaril-csoport, ahol (a) amennyiben T jelentése nem nitrogénatom, Q jelentése kötés, -O-, $-NR^{10}-$, -S-, -C(=O)-, $-CO_2-$, -OC(=O)-, $-NR^{10}C(=O)-$, $-C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}CO_2-$, 1-4 szénatomos alkilén-, 1-4 szénatomos szubsztituált alkilén-, 1-4 szénatomos alkenilén-, 1-4 szénatomos szubsztituált alkenilén-csoport, és adott esetben szubsztituált bivalens 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, 1-4 szénatomos amino-alkil-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonamid-, 1-4 szénatomos acil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport közül választott, vagy amennyiben Z jelentése aril-alkil- vagy heteroaril-alkil-csoport, R^1 csoport kapcsolódhat egy R^3 csoporttal egy kondenzált szénciklusos vagy heterociklusos gyűrűvé; vagy (b) amennyiben T jelentése nitrogénatom, Q jelentése kötés, -C(=O)-, $-CO_2-$, -OC(=O)-, 1-4 szénatomos alkilén-, 1-4 szénatomos szubsztituált alkilén-, 1-4 szénatomos alkenilén-, 1-4 szénatomos szubsztituált alkenilén-csoport, és adott esetben szubsztituált bivalens 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos amino-alkil-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonamid-, 1-4 szénatomos acil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport közül választott, azzal a fenntartással, hogy amennyiben M jelentése nitrogénatom, T jelentése nitrogénatom, r értéke 1 és s értéke 2, úgy hogy az A gyűrű nem piperazin, R^1 jelentése nem amino-védőcsoport;

R^3 jelentése úgy választott, hogy legalább egyik (i) az R^3 szubsztituensekből, ahol mindegyik R^3 szubsztituens egyedileg

kapcsolódik az A gyűrű bármely rendelkezésre álló szén- vagy nitrogénatomjához és jelentése mindegyik esetben egymástól függetlenül halogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, nitro-, ciano-, R^8O-, R^9R^8N-, R^8CO_2-, $R^8(C=O)$-, $R^9R^8N(C=O)$-, $R^9(O=)CR^8N$-, $R^9O(O=)CR^8N$-, $R^8(O=)CO$-, $R^9R^8N(O=)CO$-, R^8S-, $R^{8a}(O)_qS$-, $R^9SO_2R^8N$-, $R^9R^8NSO_2$-, aril-, heteroaril-, heterociklusos- és cikloalkil-csoport közül választott, és amennyiben az A gyűrű másik atomjához kapcsolódik, mint a T, R^3 jelentése adott esetben keton-csoport (O=), biztosítva van, hogy amennyiben az R^3 az A gyűrű C-5 atomjaként jelölt atomhoz kapcsolódik, akkor R^3 jelentése aril- vagy heteroaril-csoporttól eltérő; és (ii) egy első R^3-csoport és egy második R^3-csoport, ahol az első R^3-csoport és a második R^3-csoport az A gyűrű két szomszédos szénatomjához kapcsolódik és együtt egy adott esetben szubsztituált szénciklusos vagy heterociklusos-gyűrűt képeznek, amely az A gyűrűhöz kondenzált;

R^{4a} és R^{4b} jelentése egymástól függetlenül a hidrogén-, halogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, nitro-, ciano-, hidroxi-, alkoxi-, szubsztituált alkoxi-, fenoxi-, benzil-oxi-, HO_2C-, $H(O=)C$-, amino-, alkil-amino-, szubsztituált alkil-amino-, $-CO_2$-alkil-, -(C=O)-alkil- és alkiltio-csoport közül választott;

R^8 és R^9 jelentése (i) egymástól függetlenül választott hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos-csoport, vagy (ii) együttesen egy heterociklusos gyűrűt képeznek;

R^{8a} jelentése alkil-, szubsztituált alkil-, cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos-csport;

R^{10} jelentése hidrogénatom, alkil- vagy szubsztituált alkil--csoport;

n értéke 0, 1 vagy 2;

q értéke 1, 2 vagy 3;

r értéke 1 vagy 2; és

s értéke 0, 1 vagy 2 —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóikat biztosítja.

A leírásban és a mellékelt igénypontokban alkalmazott kifejezések definíciói a következők. A csoportra vagy kifejezésre biztosított kezdeti definíciót arra a csoportra vagy kifejezésre alkalmazzuk egyénien vagy egy másik csoport részeként a leírás és az igénypontok egészében, hacsak másképp nem jelöljük.

Az „alkilcsoport" kifejezés jelentése 1-12 szénatomos, előnyösen 1-8 szénatomos egyenes- vagy elágazó-láncú szénhidrogén csoport. Kisebb szénatomszámú alkilcsoportok, azaz az 1-4 szénatomos alkilcsoportok a legelőnyösebbek. Amennyiben a számok alsó indexben megjelennek a „C" jel után, az alsó index nagyobb specifikussággal definiálja a szénatomok számát, amelyeket az adott csoport tartalmazhat. Például „C_{1-6}alkil-csoport" jelentése 1-6 szénatomos egyenes- vagy elágazó-láncú alkilcsoport, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, pentil-csoport.

A „szubsztituált alkilcsoport" kifejezés jelentése a fentiek szerint definiált alkilcsoport 1-3 szubsztituenssel szubsztituálva halogénatom, alkenil-, alkinil-, nitro-, ciano-, amino-, hidroxi-, alkoxi-, alkiltio-, $-NHSO_2-$, $-N(alkil)SO_2-$, $-NHSO_2(alkil)-$,

$NHSO_2$(aril)-, -N(alkil)SO_2(alkil)-, -N(alkil)SO_2(aril)-, -SO_2(alkil)-, SO_2(aril)-, SO_2N(aril)(aril)-, SO_2N(alkil)$_2$-, -NH(alkil)-, -NH(cikloalkil)-, -N(alkil)$_2$-, -CO_2H-, H(O=)C-, -CO_2-alkil-, -(C=O)-alkil-, -(C=O)NH_2, -(C=O)NH(alkil)-, -(C=O)NH(cikloalkil)-, -(C=O)N(alkil)$_2$-, -NH-CH_2-CO_2H-, -NH-CH_2-CO_2-alkil-, oxo- (=O), =N-OH, =N-, -O-alkil-, aril-, heteroaril-, heterocikluosos- és cikloalkil-csoport, beleértve fenil-, benzil-, fenil-etil-, fenoxi- és feniltio-csoport közül választva. Amennyiben a szubsztituált alkilcsoport tartalmazza az aril-, heterociklusos-, heteroaril- vagy cikloalkil-szubsztituenst, az adott gyűrűs rendszerek jelentése lentebb definiált és ezáltal 0, 1 vagy 3 szubsztituenssel rendelkezhetnek a lent definiáltak szerint.

Az „alkenilcsoport" kifejezés jelentése 2-12 szénatomos és legalább egy kettős kötést tartalmazó egyenes- vagy elágazó-láncú szénhidrogén csoport. 2-6 szénatomos és egy kettős kötést tartalmazó alkenilcsoportok a legelőnyösebbek.

Az „alkinilcsoport" kifejezés jelentése 2-12 szénatomos és legalább egy hármas kötést tartalmazó egyenes- vagy elágazó-láncú szénhidrogén csoport. 2-6 szénatomos és egy hármas kötést tartalmazó alkinilcsoportok a legelőnyösebbek.

Az „alkiléncsoport" kifejezés jelentése 1-12 szénatomos, előnyösen 1-8 szénatomos bivalens egyenes- vagy elágazó-láncú szénhidrogén csoport, például {-CH_2-}$_n$, ahol n értéke 1-12, előnyösen 1-8. Kisebb szénatom számú alkiléncsoportok, azaz 1-4 szénatomos alkiléncsoportok a legelőnyösebbek. Az "alkenilén-csoport" és "alkinilén-csoport" kifejezések jelentése alkenil- és alkinil--csoportok bivalens csoportjai, illetve ahogy az fentebb definiált.

Az „alkoxicsoport" kifejezés jelentése a fentiek szerint definiált alkilcsoport, amelynek 1 vagy több szénatomja oxigénatomra van cserélve. Például „alkoxicsoport" kifejezés magába foglalja az $-O-C_{1-12}$alkil-, $-C_{1-6}$alkilén-$O-C_{1-6}$alkil-csoportot és így tovább.

Az „alkiltiocsoport" kifejezés jelentése a fentiek szerint definiált alkilcsoport, amelynek 1 vagy több szénatomja kénatomra van cserélve. Például „alkiltiocsoport" kifejezés magába foglalja az $-S-C_{1-12}$alkil-, $-C_{1-6}$alkilén-$S-C_{1-6}$alkil-csoportot és így tovább.

Az „alkil-amino-csoport" kifejezés jelentése a fentiek szerint definiált alkilcsoport, amely egy vagy több nitrogénatomon keresztül kapcsolódik (például -NR-csoportok). Például „alkil-amino-csoport" kifejezés magába foglalja az $-NH-C_{1-12}$alkil-, $-NH-C_{1-6}$alkilén-$NH-C_{1-6}$alkil-csoportot és így tovább. Az „alkil-amino-csoport" kifejezés egyenes- vagy elágazó-láncú csoport és ezáltal, például magába foglalja $-NH(C_{1-12}$alkil)- és $-N(C_{1-6}$alkil$)_2$-csoportot. Amennyiben az alsóindexet az alkoxi-, alkiltio- vagy alkil-amino-csoportra vonatkozóan alkalmazzuk, az alsó index jelentése a szénatomok száma, amelyeket a csoport tartalmazhat a heteroatomokon kívül. Ezáltal például a monovalens C_{1-6}alkil-amino-csoport magába foglalja a CH_3-NH-, CH_3-CH_2-NH- és $(CH_3)_2-N-$-csoportot.

Amennyiben szubsztituált alkoxi-, szubsztituált alkiltio- vagy szubsztituált alkil-amino-csoportra hivatkozunk, az alkoxi-, alkiltio- és alkil-amino-csoportok alkil-része 3 szubsztituenssel lehet szubsztituálva, amelyeket fentebb a szubsztituált

alkilcsoportnál felsoroltak közül választunk. Az alkil-amino-csoport nitrogenatomja adott esetben szubsztituálva lehet alkil-, szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, ciano, (alkil)SO_2-, (aril)SO_2-, HCO_2-, HC(=O)-, alkil-CO_2-, alkil(C=O)-, aril-, heteroaril-, heterociklusos- és cikloalkil-csoport közül választott csoporttal.

Az alkoxi-, alkiltio- és alkil-amino-csoportok monovalensek vagy bivalensek lehetnek. „Monovalens" alatt azt értjük, hogy a csoport egy szabad vegyértékkel rendelkezik (azaz képesség, hogy egy másik csoporttal kapcsolódjon), és „bivalens" alatt azt értjük, hogy a csoport két szabad vegyértékkel rendelkezik.

Amennyiben az „alkil" kifejezést toldalékként alkalmazzuk egy második csoporttal együttesen, például „aril-alkil", „amino--alkil" vagy „cikloalkil-alkil", akkor úgy értjük, hogy egy alkilcsoportot kapcsolunk a második csoporthoz. Ezáltal például az „aril-alkil-csoport" kifejezés magába foglalja a benzil-, fenil-etil-csoportot és így tovább, és az „amino-alkil-csoport" magába foglalja a H_2N-CH_2-CH_2-csoportot. Ilyen esetekben az említett második csoport (például arilcsoport az aril-alkil-csoportban) jelentése itt definiált és ezáltal lehet szubsztituálva ezekben a definíciókban leírtak szerint.

A „halogénatom" jelentése fluor-, klór-, bróm- és jódatom.

A „halogén-alkil-csoport" jelentése egy vagy több halogénatommal szubsztituált alkilcsoport.

A „halogén-alkoxi-csoport" jelentése egy vagy több halogénatommal szubsztituált alkoxi-csoport. Például „halogén-alkoxi--csoport" a trifluor-metoxi-csoport.

Az „acilcsoport” jelentése egy szerves csoporthoz, beleértve a fentiek szerint definiált alkil-, alkenil-, alkinil-, szubsztituált alkil-, szubsztituált alkenil- vagy szubsztituált alkinil-csoporthoz kapcsolt karbonilcsoport (=C=O). A karbonilcsoporthoz kapcsolódó szerves csoport lehet monovalens (például -C(=O)-alkil-csoport) vagy bivalens (például -C(=O)-alkilén--csoport, és így tovább).

Az „alkoxi-karbonil-csoport” jelentése egy szerves csoporthoz, beleértve a fentiek szerint definiált alkil-, alkenil-, alkinil-, szubsztituált alkil-, szubsztituált alkenil- vagy szubsztituált alkinil-csoporthoz kapcsolt karboxil- vagy észter--csoport (-C(=O)-O-). A karboxilcsoporthoz kapcsolódó szerves csoport lehet monovalens (például $-CO_2$-alkil-csoport) vagy bivalens (például $-CO_2$-alkilén-csoport, és így tovább).

A „karbamil-csoport” jelentése R”C(=O)-R’N- vagy R’R”NC(=O)- általános képletű csoport, amely képletben R’ és R” jelentése hidrogénatom, a fentiek szerint definiált alkil-, szubsztituált alkil-, vagy cikloalkil-csoport.

A „szulfonilcsoport” jelentése egy szerves csoporthoz, beleértve a fentiek szerint definiált alkil-, alkenil-, alkinil-, szubsztituált alkil-, szubsztituált alkenil- vagy szubsztituált alkinil-csoporthoz kapcsolt szulfoxid-csoport (azaz $-S(O)_{1-2}-$). A szulfoxid-csoporthoz kapcsolódó szerves csoport lehet monovalens (például $-SO_2$-alkil-csoport) vagy bivalens (például $-SO_2$-alkilén--csoport, és így tovább).

A „szulfonamid-csoport” jelentése R’R”$N(O)_2S$- általános képletű csoport, amely képletben R’ és R” jelentése hidrogénatom, a

fentiek szerint definiált alkil-, alkenil-, alkinil-, szubsztituált alkil-, szubsztituált alkenil- vagy szubsztituált alkinil-csoport. R' és R" lehet monbovalens vagy bivalens (például $-SO_2-NH-$alkilén, és így tovább).

A „cikloalkil-csoport" jelentése 3-9, előnyösen 3-7 szénatomos adott esetben teljesen telített és részben telítetlen szénhidrogén gyűrű. A cikloalkil-gyűrű magába foglalja a 0, 1, 2 vagy 3, előnyösen 0 vagy 1 szubsztituenssel rendelkező gyűrűket, amely szubsztituens a halogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, nitro-, ciano-, amino-, hidroxi-, alkoxi-, alkiltio-, SO_2HN-, SO_2(alkil)N-, (alkil)SO_2HN-, (aril)SO_2HN-, (alkil)SO_2(alkil)N-, (aril)SO_2(alkil)N-, (alkil)SO_2-, (aril)SO_2-, (alkil)(aril)NSO_2-, $(alkil)_2NSO_2$-, (alkil)HN-, (cikloalkil)HN-, $(alkil)_2N$-, HCO_2-, HC(=O)-, alkil-CO_2-, alkil-C(=O)-, NH_2(C=O)-, (alkil)NH(C=O)-, (cikloalkil)NH(C=O)-, $(alkil)_2N$(C=O)-, HCO_2-CH_2--NH-, alkil-CO_2-CH_2-NH-, keton-, HO-N=, alkil-O-N=, aril-, heteroaril-, heterociklusos- és 5- vagy 6-tagú ketál-csoport, például 1,3-dioxalán- vagy 1,3-dioxán-csoport, közül választott. A „cikloalkil-csoport" kifejezés magába foglalja a 3-4 szénatomos híddal rendelkező gyűrűket is.

Az „aril-csoport" kifejezés jelentése fenil-, bifenil-, 1--naftil- és 2-naftil-csoport, előnyösen fenilcsoport. Az „arilcsoport" kiejezés magába foglalja az olyan csoportokat is, amelyek 0, 1, 2 vagy 3 szubsztituenssel rendelkeznek, amely szubsztituens a halogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, nitro-, ciano-, amino-, hidroxi-, alkoxi-, alkiltio-, SO_2HN-, SO_2(alkil)N-, (alkil)SO_2HN-, (aril)SO_2HN-,

(alkil)SO_2(alkil)N-, (aril)SO_2(alkil)N-, (alkil)SO_2-, (aril)SO_2-, (alkil)(aril)NSO_2-, (alkil)$_2NSO_2$-, (alkil)HN-, (cikloalkil)HN-, (alkil)$_2$N-, HCO_2-, HC(=O)-, alkil-CO_2-, alkil-(C=O)-, NH_2(C=O)-, (alkil)NH(C=O)-, (cikloalkil)NH(C=O)-, (alkil)$_2$N(C=O)-, HCO_2-CH_2-NH-, alkil-CO_2-CH_2-NH-, fenil-, benzil-, fenil-etil-, fenoxi-, feniltio-, cikloalkil-, heterociklusos-, és heteroaril-csoport közül választott.

Amikor az „aril-csoport„ kifejezés egy másik csoporthoz kötőjellel kapcsolódik, mint az aril-C_{1-2}alkilén-O-, aril-C_{1-2}alkilén-S-, aril-C_{1-2}alkilén-N-, acil-aril-, alkoxi-karbonil-aril- vagy szulfonamid-aril-csoportokban, akkor a kötőjeles csoport vagy csoportok kapcsolóként szerepelnek az arilcsoporthoz. Ezekben az esetekben az arilcsoport szubsztituálatlan vagy egytől három csoporttal szubsztituált lehet, ahogy azt fentebb definiáltuk.

A „heterociklusos-csoport" kifejezés jelentése szubsztituálatlan vagy szubsztituált, nem aromás, 3-7 tagú monociklusos-, 7-11 tagú biciklusos vagy 10-15 tagú triciklusos-csoport, amely legalább egy heteroatomot (oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot) tartalmaz legalább az egyik gyűrűjében. A heterociklusos-csport minden heteroatomot tartalmazó gyűrűje 1-2 oxigén- vagy kénatomot és/vagy 1-4 nitrogénatomot tartalmaz, feltéve hogy a heteroatomok teljes száma négy vagy kevesebb, és feltéve továbbá, hogy a gyűrű legalább egy szénatomot is tartalmaz. A biciklusos- és triciklusos-gyűrűket teljessé tevő kondenzált gyűrűk csak szénatomot tartalmazhatnak, és telítettek, részben telítettek vagy telítetlenek lehetnek. A nitrogén- és kénatomot adott esetben oxidáltak lehetnek, a nitrogénatomok adott esetben

kvaternerezettek lehetnek. A heterociklusos-csoport bármely rendelkezésre álló nitrogén- vagy szénatomnál kapcsolódhat. A heterociklusos-gyűrű nulla, egy, kettő vagy három szubsztituenssel rendelkezhet, amely szubsztituensek a halogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, nitro-, ciano-, amino-, hidroxi-, alkoxi-, alkil-tio-, SO_2HN-, SO_2(alkil)N-, (alkil)SO_2HN-, (aril)SO_2HN-, (alkil)SO_2(alkil)N-, (aril)SO_2(alkil)N-, (alkil)SO_2-, (aril)SO_2-, (alkil)(aril)NSO_2-, $(alkil)_2NSO_2$-, (alkil)HN-, (cikloalkil)HN-, $(alkil)_2N$-, HCO_2-, HC(=O)-, alkil-CO_2-, alkil-C(=O)-, NH_2(C=O)-, (alkil)NH(C=O)-, (cikloalkil)NH(C=O)-, $(alkil)_2N$(C=O)-, HCO_2-CH_2-NH-, alkil-CO_2-CH_2-NH-, aril-, heteroaril-, heterociklusos-, cikloalkil-, keton-, HO-N=, alkil-O-N=, és 5- vagy 6-tagú ketál-csoport, például 1,3-dioxalán- vagy 1,3-dioxán-csoport, közül választott.

Monociklusos-csoportok példái közé tartozik az azetidinil-, pirrolidinil-, oxetanil-, imidazolinil-, oxazolidinil-, izoxazolinil-, tiazolidinil-, izotiazolidinil-, tetrahidrofuranil-, piperidinil-, piperazinil-, 2-oxo-piperazinil-, 2-oxo-piperidinil-, 2-oxo-pirrolodinil-, 2-oxo-azepinil-, azepinil-, 4-piperidonil-, tetrahidropiranil-, morfolinil-, tiamorfolinil-, tiamorfolinil-szulfoxid-, tiamorfolinil-szulfon-, 1,3-dioxolán- és tetrahidro-1,1-dioxo-tienil-csoport és hasonlók. Biciklusos heterociklusos-csoportok példái közé tartozik a kinuklidinil-csoport.

A „heteroaril-csoport" kifejezés jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan, aromás, 5-6 tagú monociklusos-, 9-10 tagú

biciklusos vagy 11-14 tagú triciklusos-csoport, amely legalább egy heteroatomot (oxigén-, kén- vagy nitrogénatom) tartalmaz legalább az egyik gyűrűjében. A heteroaril-csoport minden heteroatomot tartalmazó gyűrűje 1-2 oxigén- vagy kénatomot és/vagy 1-4 nitrogénatomot tartalmaz, feltéve hogy a heteroatomok teljes száma négy vagy kevesebb, és feltéve továbbá, hogy a gyűrű legalább egy szénatomot is tartalmaz. A biciklusos- és triciklusos-gyűrűket teljessé tevő kondenzált gyűrűk csak szénatomot tartalmazhatnak, és telítettek, részben telítettek vagy telítetlenek lehetnek. A nitrogén- és kénatomok adott esetben oxidáltak lehetnek, a nitrogénatomok adott esetben kvaternerezettek lehetnek. A biciklusos vagy triciklusos heteroaril-csoportoknak legalább egy teljesen aromás gyűrűt kell tartalmazniuk, a többi kondenzált gyűrű vagy gyűrűk aromásak vagy nem aromásak lehetnek. A heteroaril-csoport bármely gyűrű rendelkezésre álló nitrogén- vagy szénatomjánál kapcsolódhat. A heteroaril-gyűrűrendszer nulla, egy, kettő vagy három szubsztituenssel rendelkezhet, amely szubsztituensek a halogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, nitro-, ciano-, amino-, hidroxi-, alkoxi-, alkiltio-, SO_2HN-, SO_2(alkil)N-, (alkil)SO_2HN-, (aril)SO_2HN-, (alkil)SO_2(alkil)N-, (aril)SO_2(alkil)N-, (alkil)SO_2-, (aril)SO_2-, (alkil)(aril)NSO_2-, $(alkil)_2NSO_2$-, (alkil)HN-, (cikloalkil)HN-, $(alkil)_2N$-, HCO_2-, HC(=O)-, alkil-CO_2-, alkil-(C=O)-, NH_2(C=O)-, (alkil)NH(C=O)-, (cikloalkil)NH(C=O)-, $(alkil)_2N$(C=O)-, HCO_2-CH_2-NH-, alkil-CO_2--CH_2-NH-, fenil-, benzil-, fenil-etil-, feniloxi-, feniltio-, cikloalkil-, heterociklusos-, és hetroaril-csoport közül válasz-

tott. A heteroaril-csoport nem aromás része a fent hivatkozott szibszituensekből egy vagy többel rendelkezhet, valamint keton-, HO-N=, alkil-O-N= és hasonló csoportokkal.

A monociklusos heteroaril-csoportok példái közé tartozik a pirrolil-, pirazolil-, pirazolinil-, imidazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, tiazolil-, tiadiazolil-, izotiazolil-, furanil-, tienil-, oxadiazolil-, piridil-, pirazinil-, pirimidinil-, piridazinil-, triazinil-csoport és hasonlók.

A biciklusos hetroaril-csoportok példái közé tartozik az indolil-, benztiazolil-, benzodioxolil-, benzoxaxolil-, benzotienil-, kinolinil-, tetrahidroizokinolinil-, izokinolinil-, benzimidazolil-, benzopiranil-, indolizinil-, benzo-furanil-, kromonil-, koumarinil-, benzopiranil-, kinnolinil-, kinoxalinil-, indazolil-, pirrolo-piridil-, furo-piridinil-, dihidroizoindolil-, tetrahidrokinolinil-csoport és hasonlók.

A triciklusos hetroaril-csoportok példái közé tartozik a karbazolil-, benzidolil-, fenantrolinil-, akridinil-, fenantridinil-, xantenil-csoport és hasonlók.

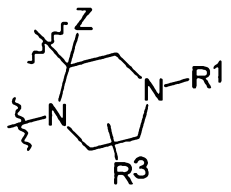
A „szénciklusos-csoport" kifejezés jelentése adott esetben szubsztituált aromás vagy nem aromás, 3-7 tagú monociklusos vagy 7-11 tagú biciklusos csoport, amelyben a gyűrű vagy a gyűrűk minden atomja szénatom.

Amikor a „telítetlen" kifejezést alkalmazzuk egy gyűrűre vagy csoportra, akkor a gyűrű vagy csoport teljesen vagy részben telítetlen lehet.

A leírásban a csoportokat és szubsztituenseiket a szakember megválaszthatja, hogy stabil szerkezeti részeket és vegyületeket

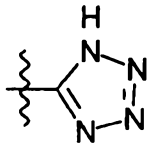
biztosítson. Ennek megfelelően például az (I) általános képletű vegyületben az R^3 szubsztituens az A gyűrű bármelyik elérhető szénatomjához kapcsolódhat, beleértve a T atomot is, amihez az R^1 kapcsolódik. A hivatkozás egyszerűbbé tétele érdekében ezt az atomot „R^1 szubsztituált atomnak" is hívhatjuk. Amikor az R^1 az A gyűrűhöz közvetlenül kapcsolódó heteroatomot tartalmaz, akkor előnyösen a T-hez kapcsolt R^3 csoport nem tartalmaz az A gyűrűhöz közvetlenül kapcsolódó heteroatomot, és viszont.

Az (I) általános képletű vegyületben amelyekben R^1 és/vagy R^3 egy piperazin gyűrű 4-es pozíciójához kapcsolt (azaz ahol M jelentése nitrogénatom; A jelentése hattagú gyűrű, és az A gyűrű negyedik atomja (ahol az első atom az M) nitrogénatom), ott ezek a csoportok előnyösen nem „amino-védőcsoportok". Pontosabban ahol az A gyűrű jelentése egy



általános képletű gyűrű, ott R^1 jelentése előnyösen amino-védőcsoporttól eltérő. Az „amino-védőcsoport" kifejezés az itt használt értelemben olyan csoport, amit egy szakember megfelelőnek ítél egy piperazinil gyűrű 4. pozíciójában levő amin védésére, ami eltávolítható a szokásos, a szakemberek számára jól ismert védőcsoport eltávolítási körülmények között, ahogy azt Greene és Wuts, „Védőcsoportok a szerves szintézisben" (Protecting Groups in Organic Synthesis) [John Wiley & Sons, New York, 1991] című művében le van fektetve. Például „amino-védőcsoportok" közé tartoznak az EP 1 004 583 A2 számú szabadalmi iratban közölt véd-

csoportok, nevezetesen a terc-butoxi-karbonil- (Boc), (benzil--oxi)-karbonil- (CBZ), 9-fluorenil-metoxi-karbonil- (FMOC), benzil- és etoxi-karbonil-csoportok, amelyek a találmányban bennefoglaltatnak az előzőre való hivatkozással. Az itt használt értelemben az „amino-védőcsoport" jelentése nem tartalmazza a 2-4 szénatomos alkil-csoportot; a HCO_2-, HSO_2-, aril-, heteroaril- vagy tetrazol-csoporttal, például egy



képletű csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-csoportokat; vagy az alkoxi-, $(alkil)_2N$- vagy heterociklusos-csoporttal szubsztituált 2-4 szénatomos alkil-csoportokat. A „végtermék-szubsztituens" kifejezés jelentése hidrogénatomtól különböző szubsztituens, amit egy szakember a fent definiált értelemben nem amino védőcsoportként ismer fel. Így a „végtermék szubsztituens" magába foglalja a 2-4 szénatomos alkil-csoportot; a HCO_2-, HSO_2-, aril-, heteroaril- vagy tetrazol-csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-csoportokat; vagy az alkoxi-, $(alkil)_2N$- vagy heterociklusos-csoporttal szubsztituált 2-4 szénatomos alkil-csoportokat.

Az (I) általános képletű vegyület sókat képez, amelyek szintén a találmány oltalmi közébe tartoznak. Ha másként nem rendelkezünk, akkor a találmány szerinti vegyületre való hivatkozás egyben magába foglalja a sójára való hivatkozást is. A „só(k)" kifejezés jelentése szervetlen és/vagy szerves savakkal és bázisokkal képzett savas és/vagy bázikus sók. Továbbá a „só(k)" ki-

fejezés magába foglalja az ikerionokat (belső sókat), például ha az (I) általános képletű vegyület mind egy bázikus szerkezeti részt, például egy amino-csoportot vagy piridin- vagy imidazolgyűrűt, és egy savas szerkezeti részt tartalmaz. Gyógyszerészetileg elfogadható (azaz nem mérgező, fiziológiailag elfogadható) sók az előnyösek, például elfogadható fém- vagy amino-sók, amelyekben a kation nem járul hozzá szignifikánsan mérgezőséghez vagy a só biológiai aktivitásához. Azonban más sók is hasznosak lehetnek, például az előállítás során alkalmazott izolációs vagy tisztítási lépésekben, és így a találmány oltalmi körébe tartoznak. Az (I) általános képletű vegyület sói előállíthatók például az (I) általános képletű vegyület egy adag, például ekvivalens mennyiségű savval vagy bázissal való reagáltatásával, olyan közegben amiben például a só kiválik vagy vizes közegben, amit liofilizálás követ.

Savaddíciós sók példái közé tartoznak az acetátok (például az ecetsavval vagy trihalogén-ecetsavval, például a trifluor--ecetsavval, képzettek), adipátok, alginátok, aszkorbátok, aszpartátok, benzoátok, benzolszulfonátok, biszulfátok, borátok, butirátok, citrátok, kámforátok, kámforszulfonátok, ciklopentánpropionátok, diglükonátok, dodecilszulfátok, etánszulfonátok, fumarátok, glükoheptanoátok, glicerinfoszfátok, hemiszulfátok, heptanoátok, hexanoátok, hidrogénkloridok (sósavval képzettek), hidrogénbromidok (hidrogén-bromiddal képzettek), hidrogénjodidok, 2-hidroxi-etánszulfonátok, maleátok (almasavval képzettek), metánszulfonátok (metánszulfonsavval képzettek), 2-naftalinszulfonátok, nikotinátok, nitrátok, oxalátok, pektinátok, perszulfátok, 3-fenil-propionátok, foszfátok, pikrátok, pivalátok,

propionátok, szalicilátok, szukcinátok, szulfátok (például a kénsavval képzettek), szulfonátok (például az itt említettek), tartarátok, tiocianátok, toluol-szulfonátok, például tozilátok, undekanoátok, és hasonlók.

Bázikus sók példái közé tartoznak az ammóniumsók, alkálifém--sók, például a nátrium-, lítium- és kálium-sók; alkáliföldfém--sók, például a kalcium- és magnézium-sók; bárium-, cink- és alumínium-sók; szerves bázist (például szerves amino-vegyületek) tartalmazó sók, például trialkil-aminok, például trietil-amin, prokain, dibenzil-amin, *N*-benzil-β-fenetil-amin, 1-efenamin, *N,N'*-(dibenzil-etilén)-diamin, dehidroabietilamin, *N*-etil--piperidin, benzil-amin, diciklohexil-amin vagy más gyógyszerészetileg elfogadható aminok és aminosavak, például arginin, lizin és hasonlók, sói. Bázikus, nitrogénatomot tartalmazó csoportok ágensekkel, például kis szénatomszámú alkil-halogenidekkel (pl. metil-, etil-, propil- és butil-klorid, -bromid és -jodid), dialkil-szulfátokkal (pl. dimetil-, dietil-, dibutil- és diamil-szulfát), hosszú láncú halogenidekkel (pl. decil-, lauril-, mirisztil- és sztearil-klorid, -bromid vagy -jodid), aralkil-halogenidekkel (pl. benzil- vagy fenetil-bromid) és hasonlók kvaternizálhatók. Előnyös sók közé tartozik a monohidroklorid, hidrogén-szulfát, metánszulfonát, foszfát vagy nitrát.

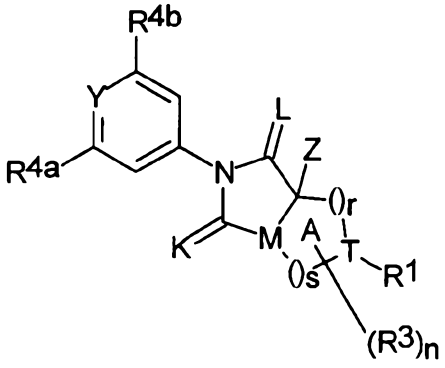
A találmány szerinti vegyületek prodrugjait és szolvátjait is figyelembe vettük. A „prodrug" kifejezés jelentése olyan vegyület, amely az alanyba való beadást követően metabolikus vagy kémiai eljárással kémiai átalakuláson megy át, hogy az (I) általá-

nos képletű vegyületet és/vagy annak sóját és/vagy annak szolvátját eredményezze. Például karboxil-csoportot tartalmazó vegyületek fiziológiásan hidrolizálható észtereket képezhetnek, amelyek prodrugként szolgálhatnak, mert a szervezetben az (I) általános képletű vegyületté hidrolizálódnak *per se*. Az ilyen prodrugokat előnyösen szájon át adjuk be, mivel a hirdolízis a legtöbb esetben az emésztő enzimek hatására történik. Parenterális beadás alkalmazható, ahol az észter maga is aktív, vagy abban az esetekben, amikor a hidrolízis a vérben történik. Az (I) általános képletű vegyület fiziológiailag hidrolizálható észtereinek példái közé tartozik a 1-6 szénatomos alkil-benzil-, 4-metoxi-benzil-, indanil-, ftalil-, metoxi-metil-, 1-6 szénatomos alkanoil-oxi- 1-6 szénatomos alkil-, például acetoxi--metil-, pivaloil-oxi-metil- vagy propionil-metil-, 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-oxi- 1-6 szénatomos alkil-, például metoxi-karbonil-oxi-metil- vagy etoxi-karbonil-oxi-metil-, glicil-oxi-metil-, fenil-glicil-oxi-metil-, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolán-4--il)-metil-észter és más jól ismert, fiziológiailag hidrolizálható észterek, például a penicillin vagy cefalosporin szakmában alkalmazottak.

Az (I) általános képletű vegyületek és sóik tautomer formában létezhetnek, amelyekben hidrogénatomok szállítódnak a molekula más részére és ennek következtében a molekula atomjai közötti kémiai kötések átrendeződnek. Meg kell érteni, hogy minden tautomer forma, amennyiben létezik, a találmányba bennefoglaltatik. Továbbá a találmány szerinti vegyületeknek *transz* vagy *cisz* izomerjei lehetnek és tartalmazhatnak egy vagy több

kiralitáscentrumot, ezáltal enantiomer vagy diasztereomer formákban létezhetnek. A találmány magába foglalja az összes ilyen izomert, csakúgy mint a *cisz* és *transz* izomerek elegyeit, diasztereomerek elegyeit és enantiomerek (optikai izomerek) racém elegyeit. Ahol külön nem jelöljük, hogy a vegyület (vagy bármely aszimmetrikus szénatomja) mely konfigurációban (*cisz*, *transz* vagy *R* vagy *S*) van, ott minden izomer vagy egynél több izomer elegye is szándékolt. Az előállítási eljárások alkalmazhatnak racémeket, enantiomereket vagy diasztereomereket kiindulási anyagként. Amennyiben enantiomer vagy diasztereomer termékeket állítunk elő, azok a szoksásos módszerekkel, például kromatográfiásan vagy frakcionált kristályosítással elválaszthatók. A találmány szerinti vegyületek szabad vagy hidratált formájukban lehetnek.

Előnyös vegyületek azok az



(I)

általános képletű vegyületek — amelyek képletében

A jelentése telített 4-6-tagú monociklusos cikloalkil- vagy heterociklusos-csoport;

Y jelentése =CH-csoport;

M jelentése nitrogénatom vagy =CH-csoport;

L és K jelentése oxigénatom;

Z jelentése alkil- vagy szubsztituált alkil-csoport, kivéve amennyiben M jelentése nitrogénatom, akkor Z jelentése nem aril-alkil- vagy heteroaril-alkil-csoport;

T jelentése vagy =CH-csoport és R^1 jelentése aril-alkilén-C_{1-2}-, aril-alkilén-C_{1-2}-S-, aril-alkilén-C_{1-2}-NR^{10}-, acil-aril-, oxi--karbonil-aril- vagy szulfonamid-aril-csoport; vagy

T jelentése nitrogénatom és R^1 jelentése aril-alkilén-C_{1-2}-, acil-aril-, vagy alkoxi-karbonil-aril-csoport;

R^3 jelentése alkil-, szubsztituált alkil-, nitro-, ciano-, hidroxi-, alkoxi-, szubsztituált alkoxi-, amino-, alkil--amino-, acil-, alkoxi-karbonil-, karbamil-, szulfonil- vagy szulfonamid-csoport;

R^{4a} és R^{4b} jelentése halogénatom;

R^{10} jelentése hidrogénatom-, alkil- vagy szubsztituált alkil--csoport;

n értéke 0 vagy 1;

r értéke 1 vagy 2; és

s értéke 0, 1 vagy 2 —

és/vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Még előnyösebbek azok a vegyületek, amelyek képletében n értéke 0, tehát R^3 csoport nincs jelen.

Előnyösen az (I) általános képletű vegyületekben, amelyek képletében A jelentése piperazin-csoport és R^1 az A gyűrű 4-helyzetű nitrogénatomjához kapcsolódik (azaz M jelentése nitrogénatom, T jelentése nitrogénatom, r értéke 1 és s értéke 2), R^1 jelentése előnyösen aril-alkilén-C_2-csoport; R^1 jelentése nem amino-védőcsoport, és ezáltal benzil- vagy *terc*-butoxi-karbonil-

-csoporttól eltérő.

Még előnyösebbek azok a fenti (I) általános képletű vegyületek — amelyek képletében

A jelentése telített 5-tagú monociklusos gyűrű (azaz r és s értéke 1);

M jelentése nitrogénatom vagy =CH-csoport;

L és K jelentése oxigénatom;

Z jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-csoport vagy hidroxi-, kis szénatomszámú alkil-csoporttal vagy halogénatommal szubsztituált kis szénatomszámú alkil-csoport;

T jelentése vagy =CH-csoport és R^1 jelentése fenil-alkilC_{1-2}-, fenil-alkilénC_{1-2}-O-, fenil-alkilénC_{1-2}-S-, fenil-alkilénC_{0-2}--NR^{10}-, acil-fenil-, oxi-karbonil-fenil- vagy szulfonamid--fenil-csoport; vagy

T jelentése nitrogénatom és R^1 jelentése fenil-alkilénC_{0-2}-, acil-fenil-, vagy alkoxi-karbonil-fenil-csoport, és az adott R^1-csoport 0 vagy 1 szubsztituenssel rendelkezik a halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, nitro-, ciano-, hidroxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-, HCO_2-, HC(=O)-, amino és alkil-amino--csoportok közül választva;

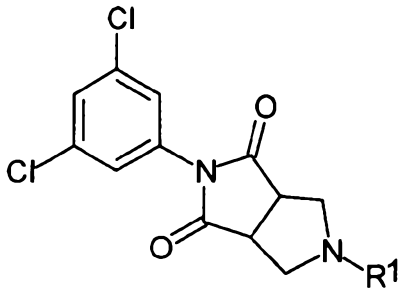
R^{4a} és R^{4b} jelentése klóratom;

R^{10} jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

n értéke 0, így R^3 nincs jelen.

A találmány szerinti legelőnyösebb vegyületek

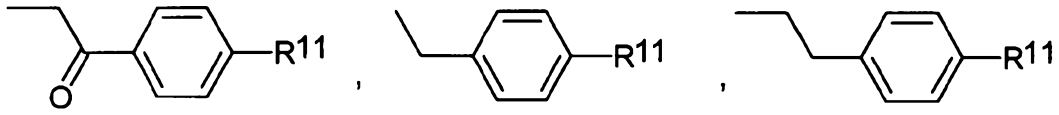
(i) az



(Ia)

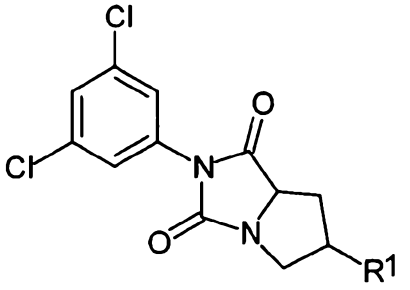
általános képletű vegyületek — amely képletben

R^1 jelentése a



általános képletű csoportok közül választott —

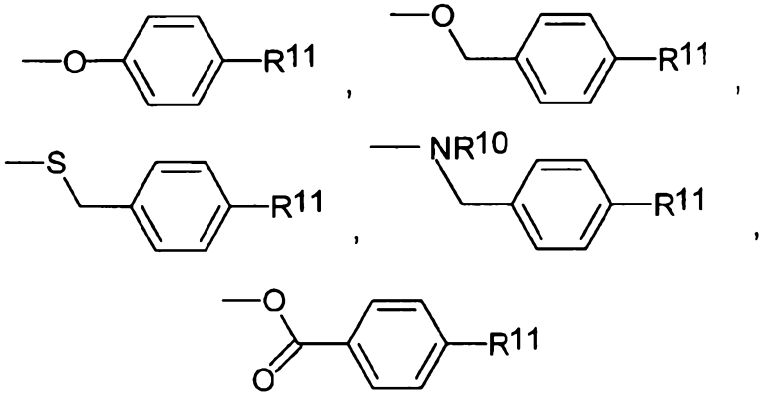
(ii) a



(Ib)

általános képletű vegyületek — amely képletben

R^1 jelentése a



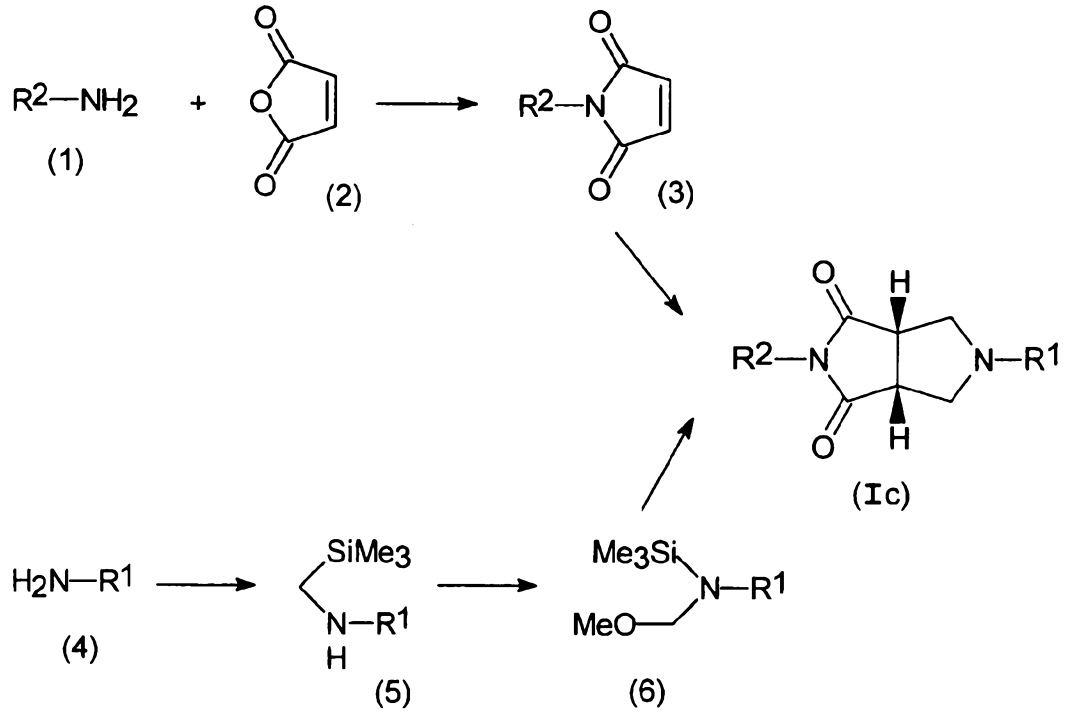
általános képletű csoportok közül választott —

ahol mind az (Ia) és mind az (Ib) általános képletű vegyületekben R^{11} jelentése bróm-, klóratom, ciano- és metoxi-csoport közül

választott, és R^{10} jelentése hidrogénatom és alkilcsoport közül választott.

A találmány szerinti vegyületek előállíthatók a következő *A-J* reakcióvázlatokban leírt példaadó eljárásokkal. Ezekre a reakciókra vonatkozó példaadó reagensek és eljárások a továbbiakban jelennek meg. A kiindulási anyagok kereskedelemben kaphatók vagy a szakemberek egyszerűen előállíthatják és/vagy a szakemberek módosíthatják az *A-J* reakcióvázlatok módszereit ismert módszereket alkalmazva. A vázlatokban R^1, R^3, K és Z jelentése megegyezik az igénypontokban közöltekkel. Az „R^2 csoportot" az igénypontokban közölt baloldali fenil-gyűrű leírásának megkönnyítésére alkalmazzuk. A megfelelő R'-, R"-, Z-, P'- és P"-csoportokat valamint oldószereket, hőmérsékleteket, nyomásokat és egyéb reakciókörülményeket a szakemberek adott esetben könnyen megválaszthatják.

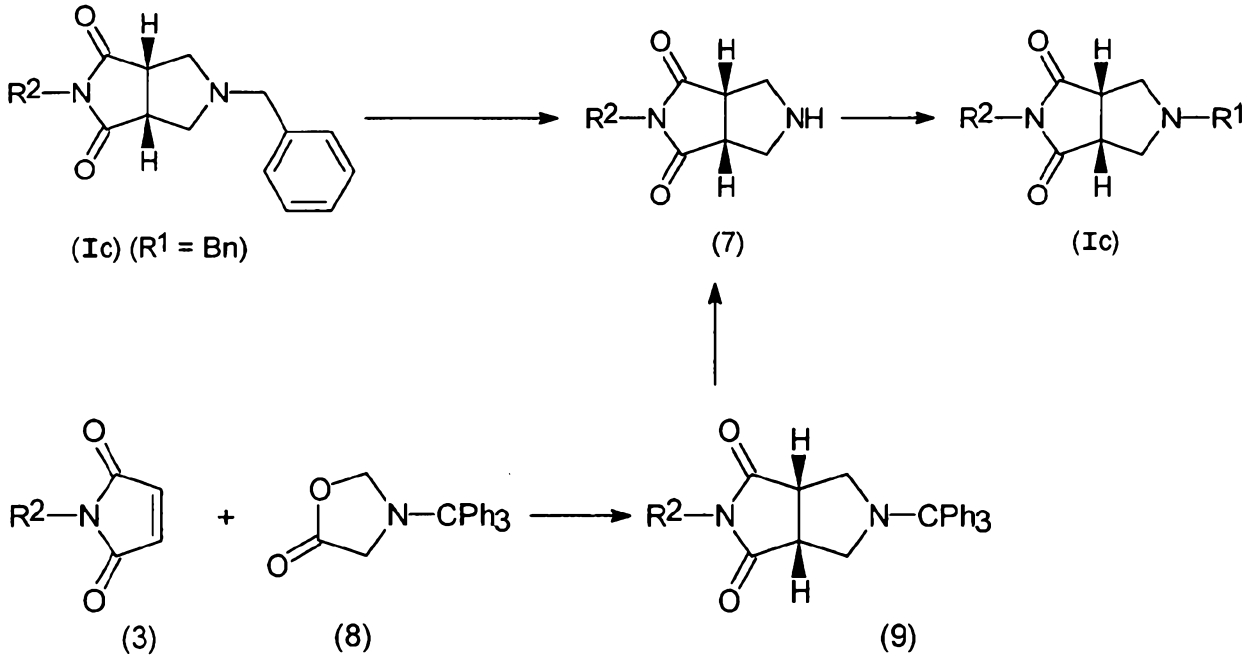
A reakcióvázlat



Az *A* reakcióvázlatban az (1) általános képletű amint a (2)

képletű maleinsavanhidriddel reagáltatjuk a (3) általános képletű maleinimiddé az Org. Synth., 41, 93-5 (1961)-ben leírtak szerint. A (4) általános képletű amint (klór-metil)-trimetil--szilánnal reagáltatjuk az (5) általános képletű trimetil-szilil-metil-aminná. Ezt az eljárást alkalmas módon acetonit-rilben vagy alkoholban valósíthatjuk meg bázis, például trietil-amin, kálium- vagy nátrium-karbonát jelenlétében. Az (5) általános képletű amint formaldehiddel kondenzáljuk metanol jelenlétében a (6) általános képletű metoxi-metil-aminná. Az utóbbit kondenzálhatjuk a (3) általános képletű maleinimiddel savas katalízissel az (Ic) általános képletű tetrahidropirrolo[3,4-c]-pirrol-1,3-dionná. Ezt a reakciót előnyösen katalitikus mennyiségű trifluor-ecetsav jelenlétében metilén-dikloridban valósítjuk meg.

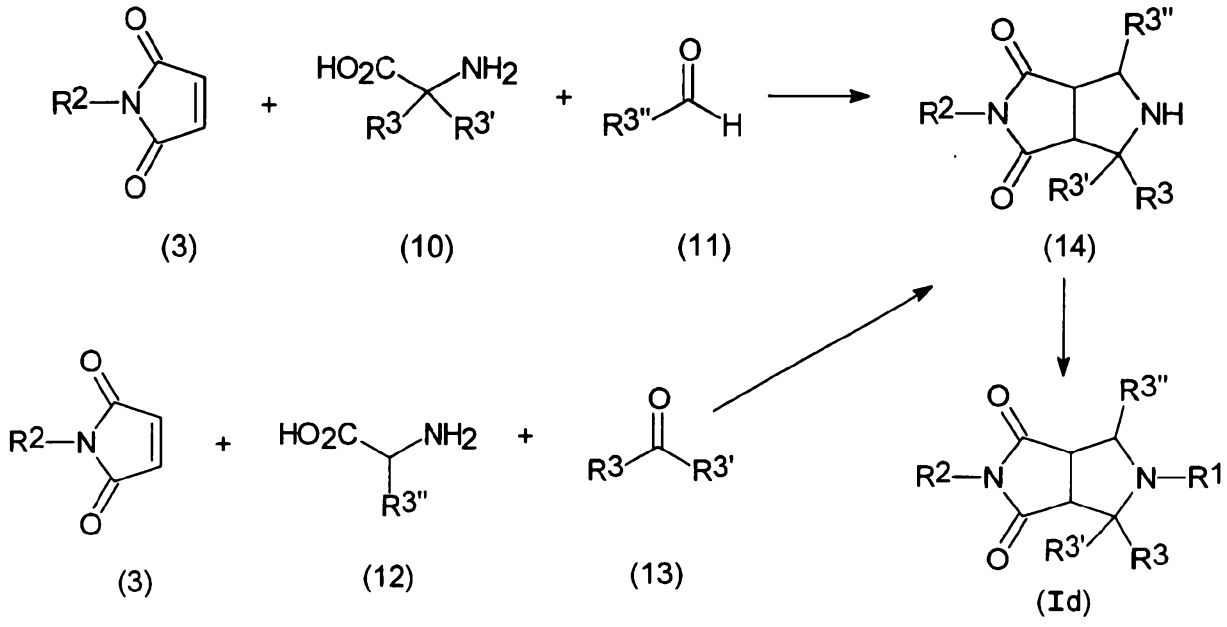
B reakcióvázlat



A *B* reakcióvázlatban az (Ic) általános képletű vegyület, amely képletben R^1 jelentése benzil-csoport, debenzilezhető a (7) általános képletű *N*-szubsztituálatlan molekulává. Az R^2-csoport természetétől függően ezt a lépést megvalósíthatjuk katalitikus

hidrogénezéssel Pd/C katalizátoron ecetsavban vagy alkoholban, vagy (1-klór-etil)-klór-formiáttal való reakcióval metilén--dikloridban. A (7) általános képletű vegyület ugyancsak előállítható a (3) általános képletű maleinimid (8) képletű oxazolidinonnal való reagáltatásával toluolban visszafolyató hűtő alatt forralva a (9) általános képletű vegyületté, amelynek védőcsoportját savas körülmények között eltávolítjuk a Bull. Chem. Soc. Jpn., 60, 4079-89 (1987)-ben leírtak szerint. A (9) általános képletű vegyület ezután a kívánt (Ic) általános képletű vegyületté szubsztituálható különböző elektrofilekkel, például alkil-halogenidekkel, alkil-mezilátokkal vagy -tozilátokkal, acil-kloridokkal vagy szulfonil-kloridokkal. Ez a vegyület előállítható a (7) általános képletű vegyület alkalmas funkciona-lizált aldehiddel vagy ketonnal való reduktív aminálásával redukálószer, például nátrium-triacetoxi-bórhidrid jelenlétében metilén-dikloridban vagy nátrium-ciano-bórhidrid jelenlétében acetonitrilben.

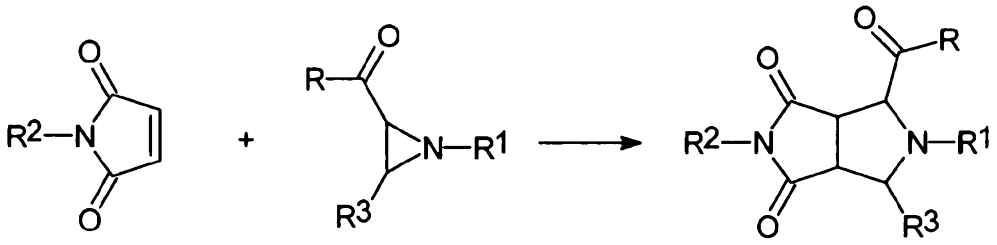
***C* reakcióvázlat**



Az (Id) általános képletű szubsztituált tetrahidro-

-pirrolo[3,4-c]pirrol-1,3-dion előállítható a *C* reakcióvázlat szerint. Ezáltal a (3) általános képletű maleinimid (10) általános képletű aminosavval és (11) általános képletű aldehiddel való reagáltatása oldószerben, például acetonitrilben a (14) általános képletű vegyületet eredményezi. Ez az átalakítás a J. Org. Chem., 53, 1384-91 (1988)-ban és Tetrahedron, 44, 1523-34 (1988)-ban van leírva. A (14) általános képletű vegyület nitrogénatomja ezután szubsztituálható klasszikus reakciókörülmények között a kívánt (Id) általános képletű vegyületté. Ugyanez a típusú szubsztitúciós minta megvalósítható a (3) általános képletű maleinimid (12) általános képletű aminosavval és (13) általános képletű ketonnal való reagáltatásával *N,N*-dimetil-formamidban 100 °C-on a [Tetrahedron Lett., 30, 2841-44, (1989); vagy Bull. Chem. Soc. Jpn., 60, 4079-90 (1987)]-ban leírtak szerint.

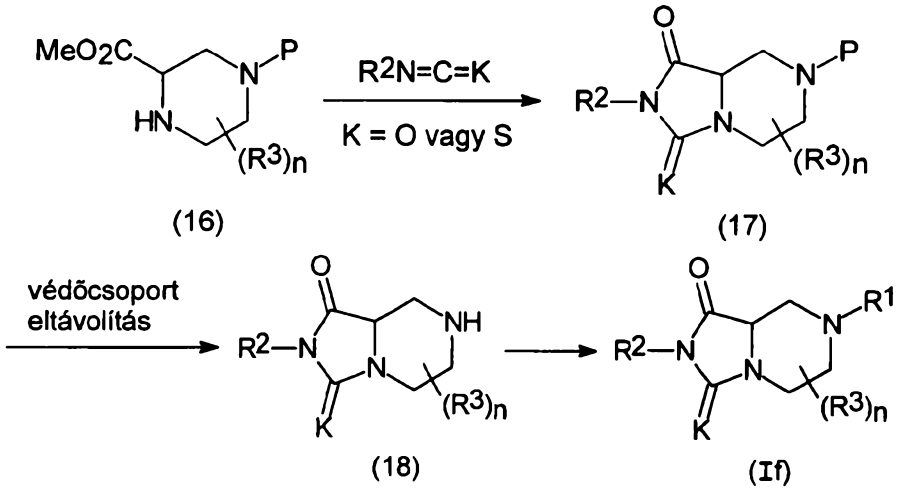
***D* reakcióvázlat**



(3) (15) (Ie)

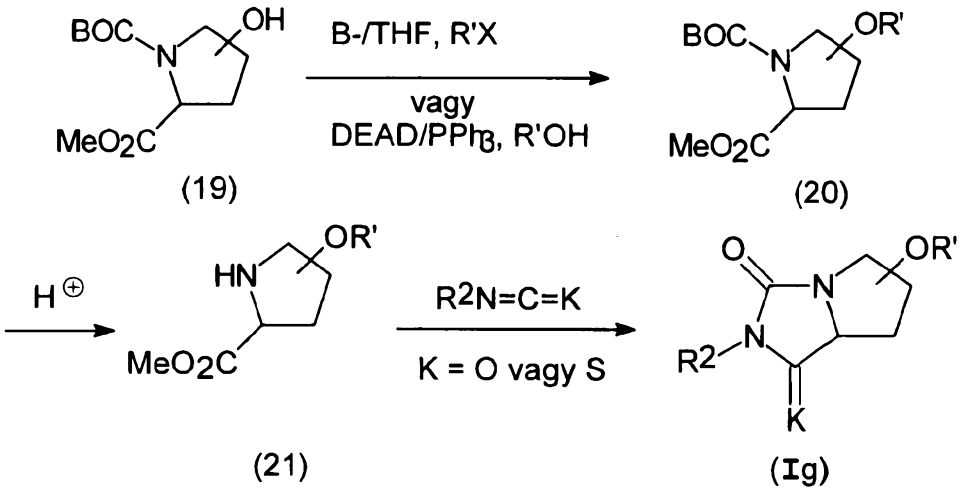
A karbonilcsoporttal szubsztituált (Ie) általános képletű szubsztituált tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-1,3-dion előállítható a (3) általános képletű maleinimid (15) általános képletű aziridinnel való reagáltatásával toluolban vagy xilolban (*D* reakcióvázlat) a J. Org. Chem., 53, 1882-7 (1988)-ban vagy a Can. J. Chem., 48, 2215-26 (1970)-ben leírtak szerint.

***E* reakcióvázlat**



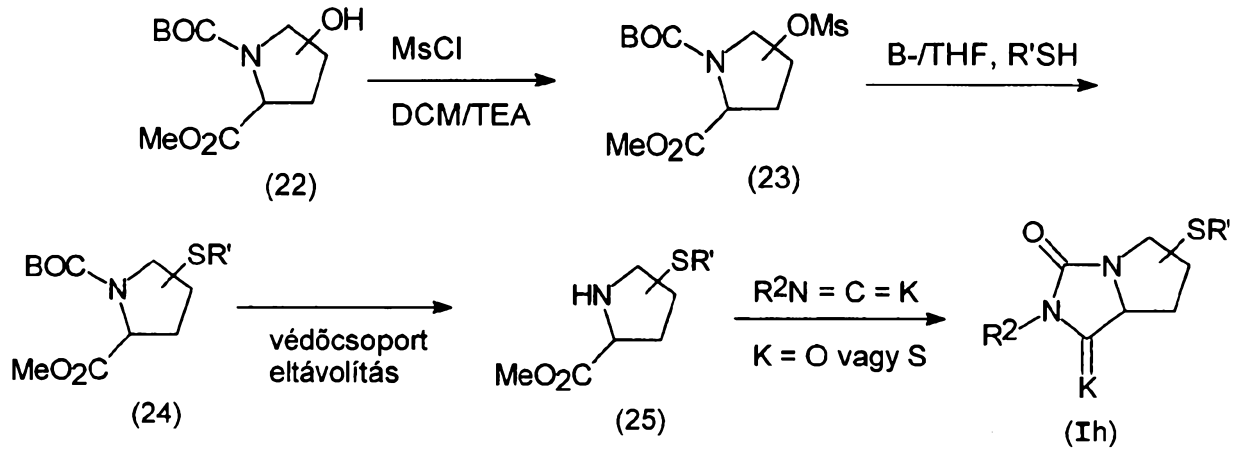
Az (If) általános képletű vegyület előállítható az *E* reakcióvázlat szerint. A (16) általános képletű mono-védett piperazin-karbonsav-észtert [lásd például Hu *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 9, 1121-6 (1999)] vagy izocianáttal vagy izotiocianáttal reagáltatjuk oldószerben, például metilén-dikloridban vagy *N,N*-dimetil-formamidban bázis, például kálium-karbonát, nátrium-karbonát vagy trietil-amin, jelenlétében a (17) általános képletű hidantoinná. A védőcsoport eltávolításával kapjuk a (18) általános képletű vegyületet, amely ezután tovább szubsztituálható elektrofillel (alkilezés, acilezés, szulfonil-kloriddal való reakció, és így tovább) vagy reduktív aminálással a kívánt (If) általános képletű vegyületté.

***F* reakcióvázlat**



A (19) képletű védett hidroxi-prolin R'X általános képletű vegyülettel alkilezhető bázis, például nátrium-hidrid jelenlétében tetrahidrofuránban (például a J. Med. Chem., 31(4), 875-885 (1988)-ban leírtak szerint) vagy R'OH általános képletű vegyülettel reagáltatható Mitsunobu reakciókörülmények között (például a J. Med. Chem., 31(6), 1148-1160 (1988)-ban leírtak szerint) a (20) általános képletű vegyületté. A (20) általános képletű vegyület védőcsoportjának savas körülmények között való eltávolításával kapjuk a (21) általános képletű vegyületet, amelyet ezután ciklizálunk R^2NCO általános képletű izocianáttal vagy R^2NCS általános képletű izotiocianáttal bázis, például kálium-karbonát jelenlétében oldószerben, például metilén-dikloridban vagy *N,N*-dimetil-formamidban (például az Eur. J. Med. Chem., 31, 717-713 (1996)-ban leírtak szerint) az (Ig) általános képletű vegyületté.

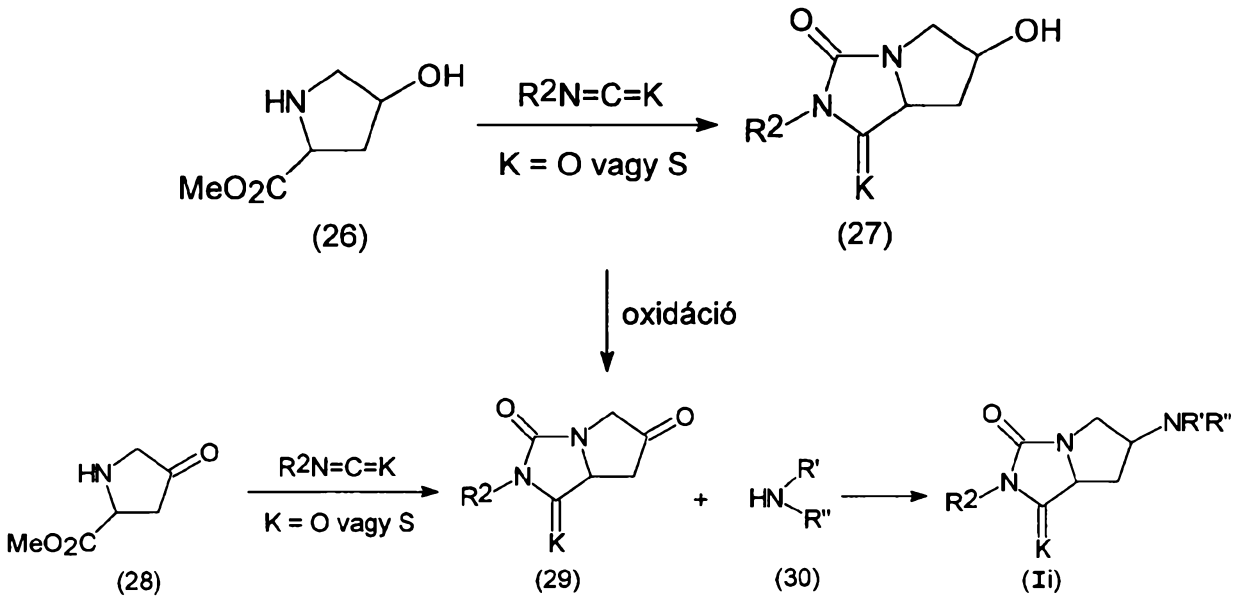
***G* reakcióvázlat**



A (22) képletű védett hidroxi-prolin észteresíthető mezil-kloriddal, majd R'SH általános képletű tiollal reagáltatható bázis, például nátrium-hidrid jelenlétében tetrahidrofuránban (például a J. Med. Chem., 31(4), 875-885 (1988)-ban leírtak sze-

rint) a (24) általános képletű tioéterré. A (24) általános képletű tioéter védőcsoportjának savas körülmények között való eltávolításával kapjuk a (25) általános képletű vegyületet. A (25) általános képletű vegyületet ciklizáljuk R^2NCO általános képletű izocianáttal vagy R^2NCS általános képletű izotiocianáttal bázis, például kálium-karbonát, jelenlétében oldószerben, például metilén-dikloridban vagy *N,N*-dimetil-formamidban az (Ih) általános képletű vegyületté.

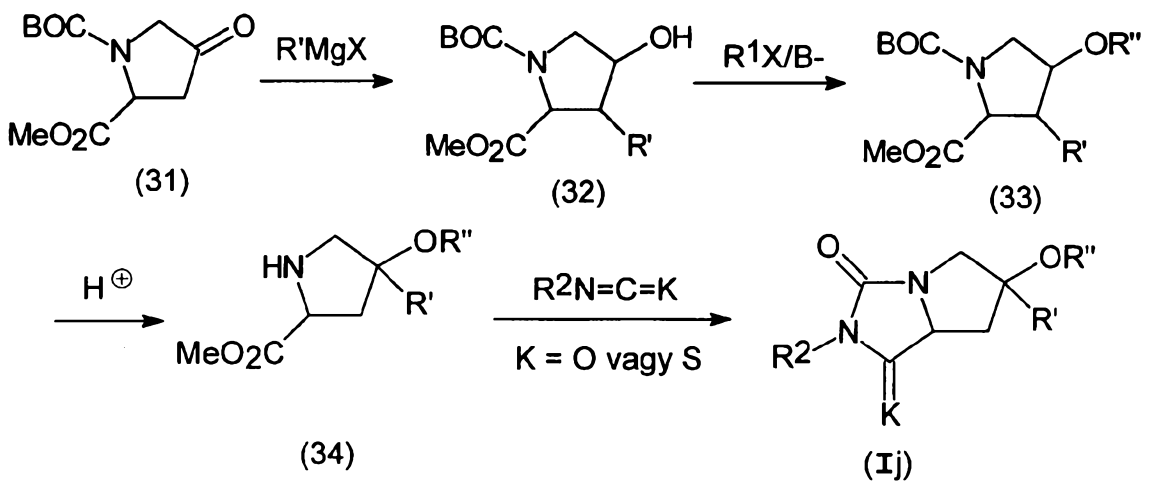
***H* reakcióvázlat**



A (26) általános képletű hidroxi-prolin-metil-észtert R^2NCO általános képletű izocianáttal vagy R^2NCS általános képletű izotiocianáttal bázis, például kálium-karbonát jelenlétében oldószerben például metilén-dikloridban vagy *N,N*-dimetil-formamidban ciklizáljuk a (27) általános képletű vegyületté. A (27) általános képletű vegyületet oxidálószer, például piridínium-dikromát vagy Dess-Martin perjodinán jelenlétében metilén-dikloridban oxidáljuk a (29) általános képletű vegyületté. Alternatívan a (28) általános képletű oxo-prolin-metil-észter (lásd például D.

Bose *et al.*, Tetrahedron Lett., 31 (47), 6903-6906 (1990)) ciklizálható R^2NCO általános képletű izocianáttal vagy R^2NCS általános képletű izotiocianáttal bázis, például kálium-karbonát, jelenlétében oldószerben, például metilén-dikloridban vagy *N,N*-dimetil-formamidban egy (29) általános képletű oxohidantoinná. A (29) általános képletű vegyület reduktív aminálása a (30) általános képletű aminnal redukálószer, például nátrium-triacetoxi-bórhidrid jelenlétében metilén-dikloridban vagy nátrium-ciano-bórhidrid jelenlétében acetonitrilben az (Ii) általános képletű vegyületet eredményezi.

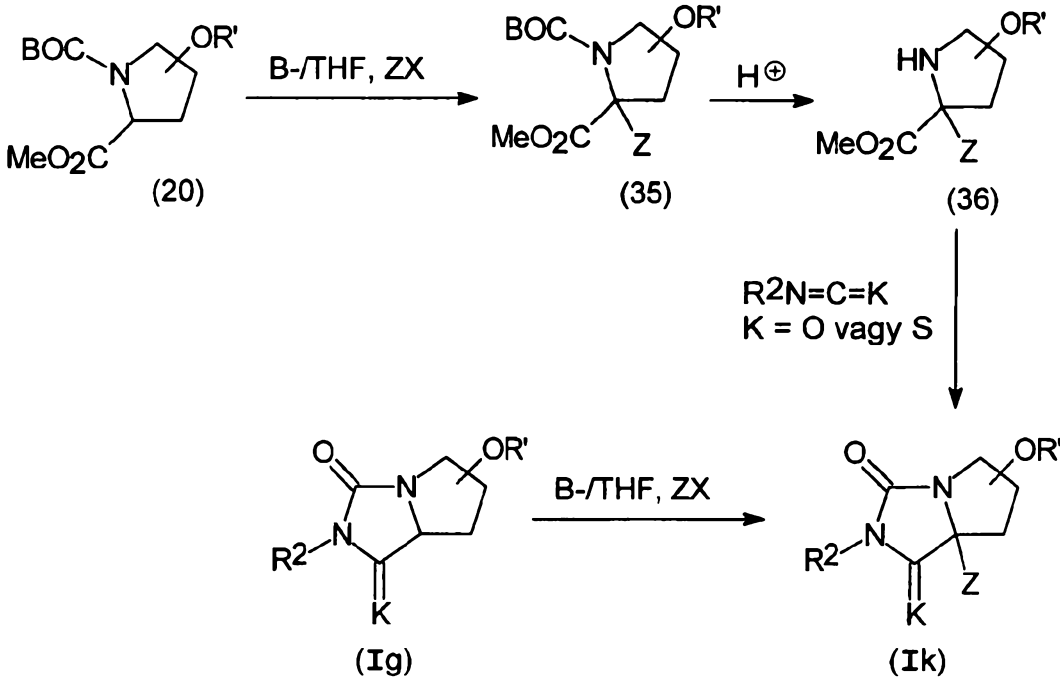
***I* reakcióvázlat**



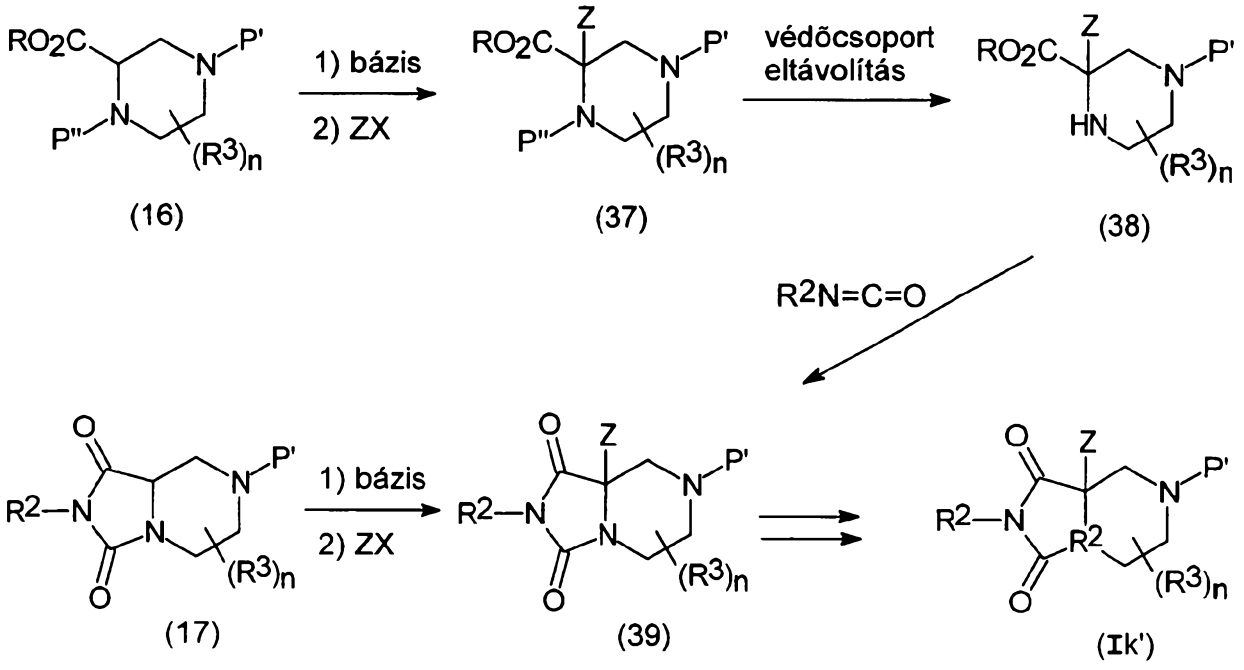
A (31) általános képletű védett oxo-prolin-metil-észter (lásd például P. Barralough *et al.*, Tetrahedron, 51 (14), 4195-4212 (1995)) az R'MgX általános képletű Grignard reagenssel (lásd például M. Tamaki *et al.*, J. Org. Chem, 66, 3593-3596 (2001)) reagáltatható a (32) általános képletű vegyületté. A (32) általános képletű vegyület R"X általános képletű vegyülettel alkilezhető bázis jelenlétében a (33) általános képletű vegyületté, amelynek védőcsoportját eltávolítva kapjuk a (34) általános képletű vegyületet. A (34) általános képletű vegyület R^2NCO

általános képletű izocianáttal vagy R^2NCS általános képletű izotiocianáttal való ciklizálásával bázis, például kálium-karbonát, jelenlétében oldószerben, például metilén-dikloridban vagy *N,N*-dimetil-formamidban, kapjuk az (Ij) általános képletű vegyületet.

***J* reakcióvázlat**



***K* reakcióvázlat**



A (20) általános képletű szubsztituált prolint (*J* reakcióvázlat) R'X általános képletű vegyülettel alkilezhetjük bázis, például lítium-diizopropilamid vagy lítium-hexametil-diszilazán jelenlétében tetrahidrofuránban (például a Khalil, M. Ehab et al., J. Med. Chem., 42(4), 628-637 (1999)-ben leírtak szerint) a (35) általános képletű vegyületté. A védőcsoport savas körülmények között való eltávolítása után a (36) általános képletű vegyületet R^2NCO általános képletű izocianáttal vagy R^2NCS általános képletű izotiocianáttal bázis, például kálium-karbonát jelenlétében oldószerben, például metilén-dikloridban vagy *N,N*-dimetil-formamidban ciklizáljuk (például az Eur. J. Med. Chem., 31, 717-713 (1996)-ban leírtak szerint) az (Ik) általános képletű vegyületté.

Alternatívan a (16) általános képletű monociklusos vegyületet (*K* reakcióvázlat) hidrogénatomtól különböző Z-csoporttal szubsztituálhatjuk a ciklizálást megelőzően, például alacsony hőmérsékleten (-78 °C) oldószerben, például tetrahidrofuránban, erős bázissal, például lítium-diizopropilamiddal, kálium-, lítium- vagy nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amiddal (KHMDS, LiHMDS, NaHMDS) való kezeléssel, hogy enolátok keletkezzenek, amelyek ZX általános képletű elektrofil ágenssel reagáltathatók a kívánt Z-csoporttal rendelkező vegyületté.

Más hidantoin-vegyületek alkilezése az (Ik) vagy (Ik') általános képletű vegyületekké, amelyekben Z jelentése hidrogénatomtól különböző, megvalósítható a *J* és *K* reakcióvázlatokban leírtak szerint, például alkil-halogeniddel bázis, például lítium-diizopropilamid vagy lítium-bisz(trimetil-szilil)-amid jelen-

létében tetrahidrofuránban [lásd még Seebach *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 105(16), 5390-5398 (1983)].

A fenti reakcióvázlatokban és az ezután (például a példákban) említett mindegyik közleményt a jelen leírásban hivatkozásként tekintjük.

Példák

A következő példák szemléltetik a találmány szerinti vegyületek és kiindulási anyagok megvalósításait, és szándékunk szerint nem korlátozzák az igénypontok oltalmi körét. A hivatkozások megkönnyítésére a következő rövidítéseket alkalmazzuk itt.

Rövidítések

Me = metilcsoport;

MeOH = metanol;

Et = etilcsoport;

EtOH = etanol;

Bn = benzil-csoport;

t-Bu = *terc*-butil-csoport;

Boc = *terc*-butoxi-karbonil-csoport;

CBZ = (benzil-oxi)-karbonil-csoport;

CDI = 1,1'-karbonil-diimidazol;

DCM = metilén-diklorid;

DEAD = dietil-(azo-dikarboxilát);

DIAD = diizopropil-(azo-dikarboxilát);

DMF = *N,N*-dimetil-formamid;

DMSO = dimetil-szulfoxid;

EDC (vagy EDC·HCl) vagy EDCl (vagy EDCl·HCl) vagy EDAC = [3-etil--3'-(dimetil-amino)-propil-karbodiimid]-hidroklorid (vagy 1-

-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid)

EtOAc = etil-acetát;

FMOC = 9-fluorenil-metoxi-karbonil;

HOBT = 1-hidroxi-benzotriazol-hidrát;

HYP = *transz*-L-4-hidroxi-prolin;

KHMDS = kálium-bisz(trimetil-szilil)-amid;

LDA = lítium-diizopropil-amid;

LiHMDS = lítium-hexametil-diszilazán;

$NaBH(OAc)_3$ = nátrium-triacetoxi-bórhidrid;

PDC = piridinium-dikromát;

Pet. = petroleum;

Ph = fenilcsoport;

Ph_3P = trifenil-foszfin;

TEA = trietil-amin;

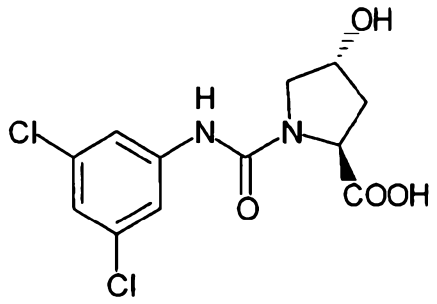
TFA = trifluor-ecetsav;

THF = tetrahidrofurán;

HPLC = nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia

1. előkészületi példa:

***transz*-(2*S*, 4*R*)-1-(3,5-Diklór-fenil-karbamoil)-4-hidroxi-L-prolin**



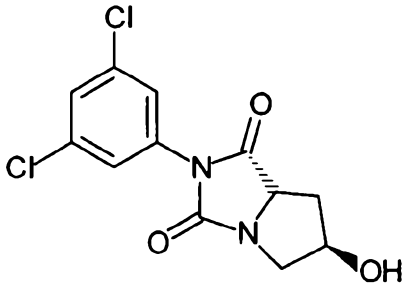
1 g (0,0076 mol) *transz*-L-4-hidroxi-prolin és 1,05 g (1 ekvivalens) kálium-hidroxid 10 ml vízzel készült oldatához 1,42 g (1

ekvivalens) 3,5-diklór-fenil-izocianátot adagolunk. A reakciót egy éjszakán keresztül kevertetjük és az oldhatatlan anyagot szűréssel eltávolítjuk. A vizes fázist hígított sósavval savanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepárolva 1,8 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér szilárd anyagként.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform, 200 MHz): csúcsok δ = 8,7 (1H, NH); 7,65 (2H, d); 7,15 (1H, m); 5,2 (1H, OH); 4,25-4,45 (2H, m); 3,65 (1H, dd); 3,42 (1H, d); 2,05-2,25 (1H, m); 1,85-2,05 (1H, m) ppm-nél.

2. előkészületi példa:

(7a*S*,6*R*)-2-(3,5-Diklór-fenil)-6-hidroxi-tetrahidropirrolo-[1,2-*c*]imidazol-1,3-dion



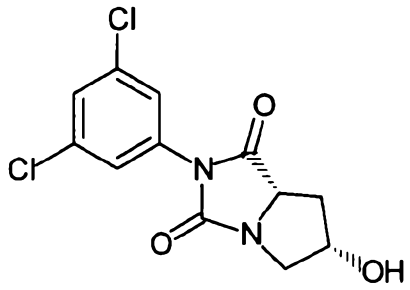
6,8 g (0,021 mol) 1-(3,5-diklór-fenil-karbamoil)-4-hidroxi-L-prolint (1. előkészületi példa) 35 ml 1M sósavval egyesítünk és 11 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A szerves olajat elválasztjuk a reakcióelegytől és etil-acetátban oldjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A keletkezett maradékot szilícium-dioxid oszlopon tisztítva (eluens: metilén-diklo-

rid/aceton-90/10) 3,2 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér szilárd anyagként.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform, 200 MHz): csúcsok δ = 7,4 (2H, d); 7,35 (1H, m); 4,75 (1H, m); 4,60 (1H,dd); 3,95 (1H, d); 3,35 (1H,d); 2,75 (1H, m, OH); 2,40 (1H, dd); 1,80-1,95 (1H, m) ppm-nél.

3. előkészületi példa:

(7a*S*,6*S*)-2-(3,5-Diklór-fenil)-6-hidroxi-tetrahidropirrolo-[1,2-c]imidazol-1,3-dion

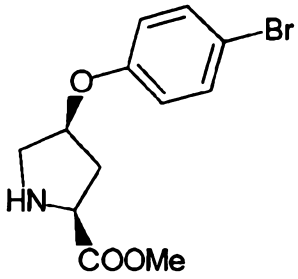


0,53 g (0,0036 mol) *cisz*-4-hidroxi-L-prolin-metil-észter 10 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatát 0 °C-ra hűtjük, és 0,52 g (1,1 ekvivalens) kálium-karbonátot, majd 0,75 g (1,1 ekvivalens) 3,5-diklór-fenil-izocianátot adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten, és az oldhatatlan anyagot szűréssel eltávolítjuk. Az oldatot vákuumban töményítjük és a maradékot metilén-dikloridban oldjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A keletkezett maradékot szilícium-dioxid oszlopon tisztítva (eluens: metilén-diklorid/aceton-95/5) 0,25 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér szilárd anyagként.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform, 200 MHz): csúcsok δ = 7,35 (3H, sz); 4,45 (1H, m); 4,30 (1H, dd); 4,0 (1H, d); 3,1 (1H, dd); 2,35-2,2 (2H, m); 1,95 (1H, bsz, OH) ppm-nél.

4. előkészületi példa:

***cisz*-(4*S*,2*S*)-4-(4-Bróm-fenoxi)-L-prolin-metil-észter**



0,5 g (2 mmol) *transz*-1-(Boc)-4-hidroxi-L-prolin-metil-észter, 0,52 g (1,5 ekvivalens) 4-bróm-fenol és 0,78 g (1,5 ekvivalens) trifenil-foszfin 10 ml száraz tetrahidrofuránban készült oldatához 0 °C-on 0,47 ml dietil-(azo-dikarboxilát)-ot adunk minimális térfogatú tetrahidrofuránban. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük az éjszaka folyamán. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a keletkezett maradékot dietil-éterben szuszpendáljuk. A szilárd anyagot szűréssel eltávolítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk és szilícium-dioxid oszlopon való tisztítás után (eluens: ciklohexán/etil-acetát-9/1) 0,54 g *cisz*-1-(Boc)-4-(4-bróm-fenoxi)-L-prolin-metil-észtert nyerünk színtelen olajként.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform, 200 MHz): csúcsok δ = 7,37 (2H, d); 6,70 (2H, d); 4,85 (1H, m); 4,37-4,6 (1H, m); 3,6-3,85 (5H, m); 2,35-2,50 (2H, m); 1,4-1,5 (9H) ppm-nél.

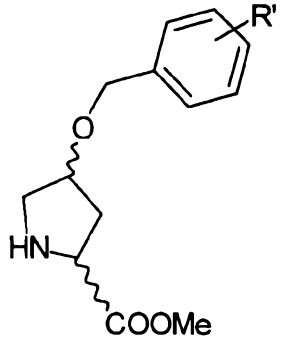
0,54 g *cisz*-1-(Boc)-4-(4-bróm-fenoxi)-L-prolin-metil-észter 8

ml metilén-dikloriddal készült oldatához 0 °C-on 2,5 ml trifluor-ecetsavat adunk. A reakcióelegyet 0 °C-on kevertetjük 1 órán keresztül és egy további óra alatt szobahőmérsékletre melegítjük. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A keletkezett maradékot vízben oldjuk, és a vizes fázist nátrium-hidrogén-karbonát vizes oldatával lúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson elpárologtatva az oldószert 0,39 g cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen olajként, amely állás közben megszilárdul.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform, 200 MHz): csúcsok δ = 7,35 (2H, d); 6,70 (2H, d); 4,8 (1H, m); 3,92 (1H, dd); 3,72 (3H, sz); 3,35 (1H, d); 3,1 (1H, dd); 2,25-2,55 (2H, m) ppm-nél.

5. előkészületi példa:

***transz*-(2*S*,4*R*)-4-(4-Bróm-benzil-oxi)-L-prolin-metil-észter**



(P5)

A (P5) képletű vegyületet — amely képletben R' jelentése 4-helyzetű brómatom, és a benzil-oxi- és metil-észter-csoportokhoz kapcsolódó kötések (a (P5) általános képletű vegyületben hullámos vonallal ábrázolt kötések) *transz*, L-prolin konfigurá-

ciót (2*S*,4*R*) határoznak meg — a következőképpen állítjuk elő. 0,12 g (1,5 ekvivalens) nátrium-hidrid (60% olajban) 5 ml száraz tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához 0,5 g *transz-N*-Boc--4-hidroxi-L-prolin-metil-észter 5 ml száraz tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk. A reakcióelegyet 45 percen keresztül kevertetjük és 0,75 g (1,5 ekvivalens) 4-bróm-benzil-bromid 5 ml száraz tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk 3 órán keresztül. Szobahőmérsékletre való hűtés után a reakcióelegyet vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A vizes fázist savanyítjuk és metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepárolva 0,25 g t*ransz-N*-Boc-4-(4-bróm--benzil-oxi)-L-prolint nyerünk.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform, 200 MHz): csúcsok δ = 7,45 (2H, d)); 7,2 (2H, d); 4,50-4,30 (3H, m); 4,25-4,1 (1H, m); 3,75 (3H, sz); 3,8-3,5 (2H, m); 2,5-2,3 (1H, m); 2,15-1,95 (1H, m); 1,5-1,35 (9H) ppm-nél.

0,27 g szulfinil-kloridot csepegtetünk óvatosan 2,7 ml metanolhoz (-5) °C-on. Ehhez az elegyhez 0,25 g t*ransz-N*-Boc-4--(4-bróm-benzil-oxi)-L-prolin 2,7 ml metanollal készült oldatát adjuk. A reakcióelegyet hagyjuk 20 °C-ra melegedni és egy éjszakán keresztül kevertetjük. Az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk és a maradékot metilén-dikloridban oldjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepárolva 60 mg cím szerinti vegyületet nyerünk.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform, 200 MHz): csúcsok δ = 7,45 (2H, d)); 7,2 (2H, d); 4,44 (2H, sz); 4,15-4,05 (1H, m); 4,0 (1H, t); 3,7 (3H, sz); 3,2-3,05 (2H, m); 2,27 (1H, dd); 2,05-1,9 (1H, m) ppm-nél.

6-8. előkészületi példa:

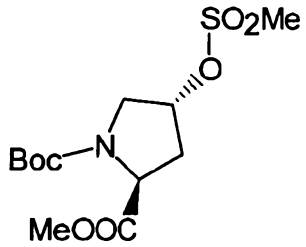
A fenti (P5) általános képletű vegyületeket — amelyek képletében R' jelentése az 1. táblázatban felsorolt csoportok, és a benzil-oxi- és metil-észter-csoportokhoz kapcsolódó hullámos kötések az 1. táblázatban azonosított izomereket határozzák meg — az 5. előkészületi példa szerinti vagy ahhoz hasonló eljárást alkalmazva állítjuk elő.

1. táblázat

Példa száma	R'	Sztereo-izomer	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)
6	4-Br	*cisz*, L (*2S,4S*)	7,35 (2H,d); 7,05 (2H,d); 4,3 (2H,s); 4,15-3,9 (1H,m); 3,72 (1H,t); 3,65 (3H,s); 3,15 (1H,d); 2,85 (1H,dd); 2,25-2,1 (2H,m).
7	4-(2-CN-Phe)	*cisz*, L (*2S,4S*)	7,7-7,3 (8H,m); 4,4 (2H,s); 4,1-3,95 (1H,m); 3,70 (1H,dd); 3,60 (3H,s); 3,5 (NH); 3,20 (1H,d); 2,4 (1H,dd); 2,10-2,30 (2H,m).
8	3-Br	*cisz*, L (*2S,4S*)	7,5-7,35 (2H,m); 7,25-7,15 (2H,m); 4,4 (2H,s); 4,1-4,0 (1H,m); 3,35-3,2 (4H,m); 3,25 (1H,d); 2,90 (1H,dd); 2,6 (NH); 2,3-2,2 (2H,m).

9. előkészületi példa:

***transz*-(2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-(metánszulfonil-oxi)-L-prolin-metil-észter**

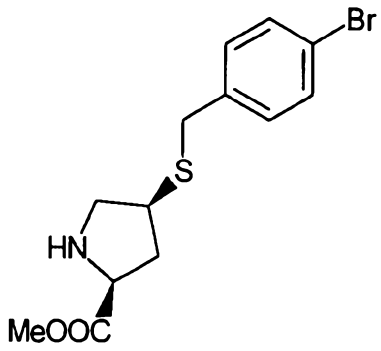


17,6 g (0,072 mol) *transz-N*-Boc-L-4-hidroxi-prolin-metil--észter és 12,5 ml (0,09 mol) trietil-amin 100 ml metilén--dikloriddal készült oldatához 0 °C-on lassan hozzáadagolunk 7 ml (0,09 mol) metánszulfonil-kloridot. A hőmérsékletet hagyjuk 20 °C-ra melegedni, és az elegyet egy éjszakán keresztül kevertetjük. Az oldhatatlan anyagot szűréssel eltávolítjuk és a szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepárolva 24 g cím szerinti vegyületet nyerünk olajként, amely állás közben megszilárdul.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform, 200 MHz): csúcsok δ = 5,22 (1H, m); 4,32-4,5 (1H, m); 3,5-3,9 (5H, m); 3,05 (3H, sz); 2,5-2,73 (1H, m); 2,15-2,35 (1H, m); 1,35-1,5 (9H) ppm-nél.

10. előkészületi példa:

***cisz*-(2*S*,4*S*)-4-(4-Bróm-benzil-tio)-L-prolin-metil-észter**



0,25 g (0,011 mol) nátrium 3 ml metanollal készült oldatához

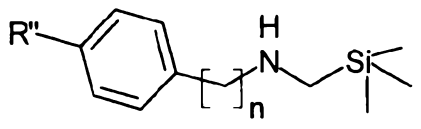
2,2 g (0,011 mol) 4-bróm-benzil-merkaptánt adunk. A reakcióelegyet 1 órán keresztül kevertetjük. 1,2 g (0,0037 mol) *transz-N*--Boc-4-(metánszulfonil-oxi)-L-prolin-metil-észtert (9. előkészületi példa) adunk az elegyhez és visszafolyató hűtő alatt forraljuk 18 órán keresztül. Szobahőmérsékletre való hűtés után 40 ml vizet adunk az elegyhez és etil-acetáttal extraháljuk. A vizes fázist 1 M sósavval savanyítjuk, és metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepárolva 1,08 g *cisz-N*-Boc-4-(4-bróm-benzil-tio)-L-prolint nyerünk.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform, 200 MHz): csúcsok δ = 10,65 (1H, COOH); 7,4 (2H, d); 7,15 (2H, d); 4,15-4,35 (1H, m); 3,65 (2H, sz); 2,95-3,35 (2H, m); 2,4-2,6 (1H, m); 1,85-2,2 (1H, m); 1,3-1,5 (9H) ppm-nél.

1,08 g *cisz-N*-Boc-4-(4-bróm-benzil-tio)-L-prolin 10 ml metanollal készült oldatához 0,2 ml szulfinil-kloridot csepegtetünk, és az elegyet 72 órán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten. Az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk és a maradékot metilén-dikloridban oldjuk. A szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát hígított vizes oldatával és vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatva 0,6 g *cisz*-4-(4-bróm-benzil-tio)-L-prolin-metil-észtert nyerünk.

11. előkészületi példa:

2-(4-Klór-fenil)-*N*-[(trimetil-szilil)-metil]-etil-amin



(P11)

Az olyan (P11) általános képletű vegyületet, amelyben n értéke 2, és R" jelentése klóratom, 3,7 ml (42,8 mol) (klór-metil)--trimetil-szilán, 10 g (64,25 mmol) 2-(4-klór-fenil)-etil--amin és 4 g (28,9 mmol) kálium-karbonát 80 ml acetonitrillel készült elegyéből állítjuk elő. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk 13 órán keresztül, és hűtés után a csapadékot szűrjük, és a szűrletet vákuumban töményítjük. A keletkezett olajat szilikagélen kromatografálva (metilén-diklorid/metanol/trietil-amin : 97/2/1) 5,17 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olajként.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform): csúcsok δ = 7,25 (2H, d, J=8,3 Hz); 7,12 (2H, d, J=8,3 Hz); 2,7-2,9 (4H, m); 2,08 (3H, sz); 0,95 (1H, széles sz); 0,02 (9H, sz) ppm-nél.

12-13. előkészületi példa:

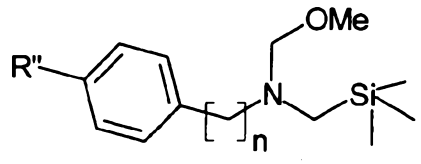
A (P11) általános képletű vegyületeket — amelyek képletében n értéke 1 és R" jelentése a 2. táblázatban felsorolt csoport — a 11. előkészületi példa szerint vagy ahhoz hasonló eljárást alkalmazva állítjuk elő megfelelően szubsztituált benzil-aminból kiindulva.

2. táblázat

Előkészületi példa száma	R"	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)
12	OMe	7,23 (2H,d,J=8,6Hz); 6,87 (2H,d,J=8,6Hz); 3,8 (3H,s); 3,73 (2H, s); 2,03 (2H,s); 1,42 (1H, széles s); 0,03 (9H, s)
13	Br	7,40 (2H, d, J=8,4 Hz); 7,15(2H, d, J=8,4 Hz); 3,7 (2H,s); 1,97 (2H, s); 1,22 (1H, széles s); 0,02 (9H, s)

14. előkészületi példa:

2-(4-Klór-fenil)-*N*-(metoxi-metil)-*N*-[(trimetil-szilil)-metil]-etil-amin



(P14)

Az olyan (P14) általános képletű vegyületet, amelyben n értéke 2, és R" jelentése klóratom, 5,17 g (21,38 mmol) 2-(4-klór-fenil)-N-[(trimetil-szilil)-metil]-etil-aminból (11. előkészületi példa) állítjuk elő, amelyet 2,3 g (28,24 mmol, 37 tömeg/térf.%) formaldehid jéghideg vizes oldatához csepegtetünk. 10 perc elteltével 3 ml (74 mmol) metanolt adunk az elegyhez, és 0 °C-on kevertetjük 3 órán keresztül. 1 g vízmentes kálium-karbonátot adunk ezután az elegyhez és 30 percig 0 °C-on kevertetjük. A fázisokat szétválasztjuk és a vizes fázist *terc*-butil-metil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, és töményítve 6,35 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga olajként.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform): csúcsok δ = 7,21 (2H, d, J=8,4 Hz); 7,09 (2H, d, J=8,4 Hz); 4,03 (2H, sz); 3,21 (3H, sz); 2,8-2,9 (2H, m); 2,65-2,8 (2H, m); 2,22 (2H, sz); 0,03 (9H, sz) ppm-nél.

15-16. előkészületi példa:

A (P14) általános képletű vegyületeket — amelyek képletében n értéke 1 és R" jelentése a 3. táblázatban felsorolt csoportok — a 14. előkészületi példa szerint vagy ahhoz hasonló eljárást

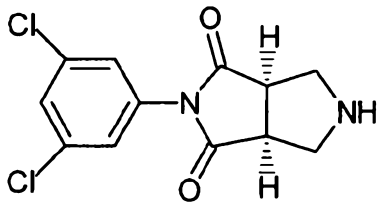
alkalmazva állítjuk elő megfelelően szubsztituált *N*-[(trimetil--szilil)-metil]-benzil-aminból kiindulva.

3. táblázat

Előkészületi példa száma	R''	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)
15	OMe	7,24 (2H,d,*J*=8,4Hz); 6,85 (2H,d,*J*=8,4Hz); 3,99 (2H,s); 3,80 (3H, s); 3,23 (3H,s); 2,18 (2H, s); 0,05 (9H, s)
16	Br	7,40 (2H,d,*J*=8,4Hz); 7,15 (2H,d,*J*=8,4Hz); 3,96 (2H,s); 3,68 (2H, s); 3,20 (3H,s); 2,12 (2H, s); 0,02 (9H, s)

17. előkészületi példa:

2-(3,5-Diklór-fenil)-tetrahidropirrolo[3,3-*c*]pirrol-1,3(2*H*,3a*H*)--dion



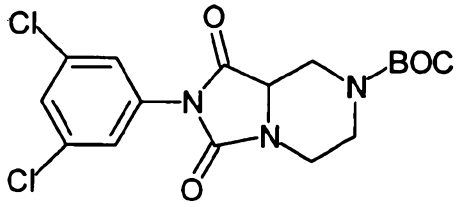
1,13 g (3 mmol) 5-benzil-2-(3,5-diklór-fenil)-tetrahidro--pirrolo[3,3-*c*]pirrol-1,3(2*H*,3a*H*)-dion 20 ml ecetsavval készült oldatát atmoszférikus nyomáson hidrogénezzük platina-oxid katalizátorral 4 óra alatt. A katalizátort szűrjük, és a szűrletet ammónium-hidroxid-oldatba öntjük. A vizes oldatot metilén-dikloriddal kétszer extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban töményítve 0,86 g olajat kapunk, amelyet szilikagélen kromatografálunk (metilén-diklorid/metanol/ammónium-hidroxid : 90/9/1) és 0,53 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyagként.

Olvadáspont: 170 °C.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (dimetil-szulfoxid-d_6): csúcsok δ = 7,73 (1H, m); 7,47 (2H, m); 3,2-3,5 (4H, m); 2,8-2,9 (2H, m) ppm-nél.

18. előkészületi példa:

2-(3,5-Diklór-fenil)-1,3-dioxo-hexahidroimidazo[1,5-a]-pirazin-7-karbonsav-*terc*-butil-észter

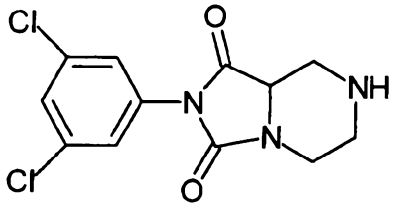


2,85 g (15, mmol) 3,5-diklór-fenil-izocianátot adagolunk 2,61 g (10,1 mmol) piperazin-1,3-dikarbonsav-1-terc-butil-észter-3--etil-észter (előállítva a Bioorg. Med. Chem. Lett., 9, 1121-6 (1999)-ben leírtak szerint) és 1,68 g (12,1 mmol) kálium--karbonát 30 ml metilén-dikloriddal készült elegyéhez 5 °C-on. 30 perc elteltével 5 °C-on, a reakcióelegyet 20 °C-on kevertetjük 48 órán keresztül. A fehér csapadékot eldobjuk és a szűrletet vákuumban töményítve 5,5 g olajat kapunk, amelyet szilikagélen kromatografálunk (metilén-diklorid) és 2,77 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyagként.

Olvadáspont: 144 °C.

19. előkészületi példa:

2-(3,5-Diklór-fenil)-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1,3-dion

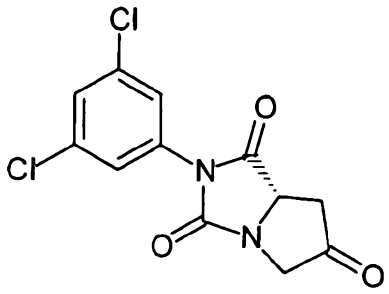


2,1 ml (32,7 mmol) metánszulfonsavat adunk 2,62 g (6,54 mmol) 2-(3,5-diklór-fenil)-1,3-dioxo-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-7--karbonsav-*terc*-butil-észter (18. előkészületi példa) 50 ml metilén-dikloriddal készült jéghideg oldatához. 1 óra elteltével szobahőmérsékleten, 5 ml (36 mmol) trietil-amint adunk hozzá. A reakcióelegyet kétszer mossuk vízzel, nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban töményítve 1,7 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyagként.

Olvadáspont: 134 °C (dietil-éterből kristályosítjuk).

20. előkészületi példa:

(7a*S*)-2-(3,5-Diklór-fenil)-tetrahidropirrolo[1,2-*c*]imidazol--1,3,6-trion



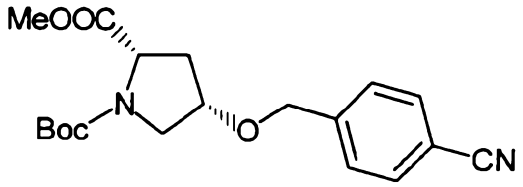
11,3 g (0,038 mol) (7a*S*,6*R*)-2-(3,5-diklór-fenil)-6-hidroxi--tetrahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-1,3-dion (2. előkészületi példa) 185 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 18 g 3Ĺ pórusméretű molekulaszitát, majd 33,5 g (0,093 mol) piridínium--dikromátot adunk. A reakcióelegyet 72 órán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten, majd oldhatatlan anyagot szűréssel eltá-

volítjuk. Az oldószer elpárologtatása után a maradékot szilikagélen kromatográfiával (eluens: metilén-diklorid/etil-acetát : 95/5) tisztítva 7,3 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyagként.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform, 200 MHz): csúcsok δ = 7,55-7,35 (3H, m); 4,65 (1H, dd); 4,25 (1H, dd); 3,12 (1H, dd); 2,97 (1H, dd); 2,65 (1H, dd) ppm-nél.

21. előkészületi példa:

(2*S*,4*S*)-4-[(4-Ciano-fenil)-metoxi]-1,2-pirrolidindikarbonsav--1-terc-butil-2-metil-észter



1,0 g (4 mmol) transz-N-Boc-4-hidroxi-L-prolin-metil-észter és 0,8 g (4 mmol) 4-(bróm-metil)-benzonitril 20 ml száraz dimetil-szulfoxiddal készült oldatához 0,23 g (4,5 mmol) porított kálium-hidroxidot adagolunk részletekben. Az elegyet 4 órán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten, majd 100 ml vízbe öntjük és 150 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel kétszer mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban töményítve 1,4 g olajos maradékot kapunk, amelyet szilikagélen kromatográfiával tisztítva (eluens: metilén-diklorid/metanol 95/5) és 0,4 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform, 200 MHz): csúcsok δ = 7,6 (2H, d); 7,4 (2H, d); 4,55 (2H, sz); 4,4 (1H, m); 4,15 (1H, m); 3,7-3,55 (5H, sz+m); 2,5-2,25 (2H, m); 1,5-1,4

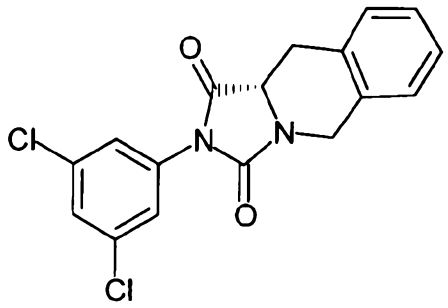
(9H) ppm-nél.

A vegyületet ezután 10 ml metilén-dikloridban oldjuk és 0,8 ml trifluor-ecetsavval reagáltatjuk 0°C-on. Az elegyet egy éjszakán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten, majd nátrium--hidrogén-karbonát híg vizes oldatával, majd vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban töményítve 0,26 g cím szerinti vegyületet kapunk olajként.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform, 200 MHz): csúcsok δ = 7,55 (2H, d); 7,3 (2H, d); 4,45 (2H, sz); 4,0 (1H, m); 3,6 (3H, sz); 3,25-3,1 (1H, m); 2,9-2,7 (2H, m); 2,25-2,1 (2H, m) ppm-nél.

22. előkészületi példa:

(*S*)-2-(3,5-Diklór-fenil)-10,10a-dihidro-5*H*-imidazo[1,5-*b*]-izokinolin-1,3-dion



0,5 g (2,3 mmol) (L-tetrahidro-izokinolin-3-karbonsav)--hidroklorid és 0,65 g (2 ekvivalens) kálium-karbonát 20 ml vízzel készült oldatához 0,44 g (1 ekvivalens) finoman porított 3,5-diklór-fenil-izocianátot adunk. A reakcióelegyet 48 órán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten, majd *terc*-butil-metil--éterrel extraháljuk és 1 M sósavval savanyítjuk. A keletkezett szilárd anyagot szűrjük, majd szárítva 0,44 g 1-(3,5-diklór-

-fenil-karbamoil)-L-tetrahidro-izokinolin-3-karbonsavat kapunk.

Olvadáspont: 234 °C.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform, 200 MHz): csúcsok δ = 8,6 (1H, NH); 7,6 (2H, d); 7,2 (4H, m); 6,95 (1H, m); 5,25 (1H, d); 4,8 (2H, dd); 3,1-3,45 (2H, m) ppm-nél.

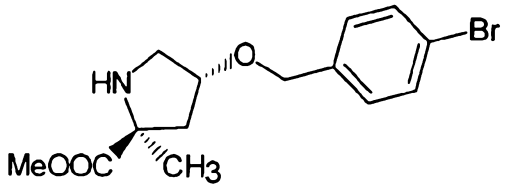
A 0,44 g karbonsavat száraz toulolban szuszpendáljuk és 0,1 ml tömény kénsavat adunk hozzá. A keletkezett reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk, míg tiszta oldatot nem kapunk. Az oldhatatlan anyagot szűréssel eltávolítjuk, és az oldatot hűtjük, hogy kicsapódjon a ciklizált vegyület. A szilárd anyagot szűréssel gyűjtve 0,37 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 243 °C.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform, 200 MHz): csúcsok δ = 7,45 (2H, d); 7,35 (1H, m); 7,25 (4H, m); 5,1 (1H, d); 4,5 (1H, d); 4,25 (1H, dd); 3,35 (1H, dd); 3,0 (1H, dd) ppm-nél.

23. előkészületi példa:

(2*S*,4*R*)-4-[(4-Bróm-benzil)-oxi]-2-metil-prolin-metil-észter



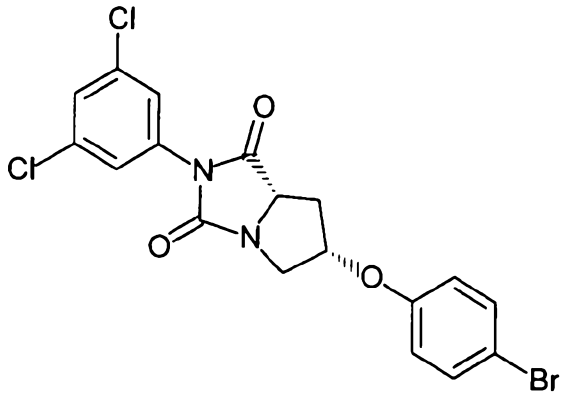
0,12 g (1,5 ekvivalens) nátrium-hidrid (60% olajban) 5 ml száraz tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához 0,55 g (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-hidroxi-2-metil-prolin-metil-észter 5 ml száraz tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk. A reakcióelegyet 45 percen keresztül kevertetjük és 0,75 g (1,5 ekvivalens) 4-bróm-

-benzil-bromid 5 ml száraz tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk 3 órán keresztül. Szobahőmérsékletre való hűtés után a reakcióelegyet vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A vizes fázist savanyítjuk és metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepárolva 0,25 g (2*S*,4*R*)-*N*--Boc-4-[(4-bróm-benzil)-oxi]-2-metil-prolint nyerünk.

0,27 ml szulfinil-kloridot csepegtetünk óvatosan 2,7 ml metanolhoz (-5) °C-on. Ehhez az elegyhez 0,25 g (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4--[(4-bróm-benzil)-oxi]-2-metil-prolin 2,7 ml metanollal készült oldatát adjuk. A reakcióelegyet hagyjuk 20 °C-ra melegedni és egy éjszakán keresztül kevertetjük. Az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk és a maradékot metilén-dikloridban oldjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepárolva 85 mg cím szerinti vegyületet nyerünk.

1. példa:

(7a*S*,6*R*)-2-(3,5-Diklór-fenil)-6-(4-bróm-fenoxi)-tetrahidro--pirrolo[1,2-c]imidazol-1,3-dion



0,5 g (1,67 mmol) (7a*S*,6*R*)-2-(3,5-diklór-fenil)-6-hidroxi-

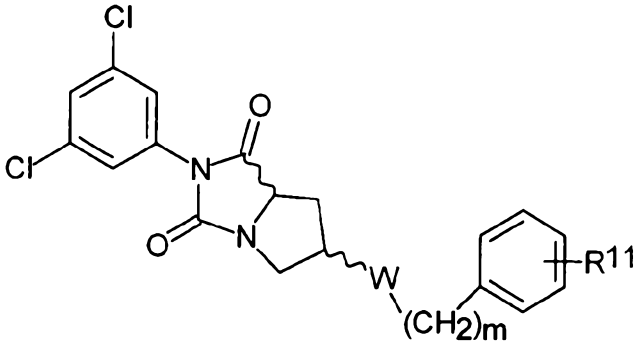
-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-1,3-dion (2. előkészületi példa), 0,44 g (1 ekvivalens) trifenil-foszfin és 0,29 g (1 ekvivalens) 4-bróm-fenol 5 ml száraz tetrahidrofuránnal készült oldatához 0 °C-on 0,337 g diizopropil-(azo-dikarboxilát)-ot adunk minimális térfogatú tetrahidrofuránban. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük az éjszaka folyamán. Az oldószer elpárologtatása után maradékot metilén-dikloridban oldjuk, nátrium-hidrogén-karbonát oldatával mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, és szilikagélen kromatográfiával való tisztítás után (eluens: metilén-diklorid) 50 mg cím szerinti vegyületet nyerünk fehér szilárd anyagként.

Olvadáspont: 116 °C.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (dimetil-szulfoxid-d_6, 200 MHz): csúcsok δ = 7,75 (1H, m); 7,5-7,4 (4H, d+d); 6,85 (2H, d); 5,1 (1H, m); 4,6 (1H, dd); 3,95 (1H, dd); 3,35 (1H, dd); 2,7-2,5 (1H, m); 2,25 (1H, bd) ppm-nél.

2. példa:

(7a*S*,6*R*)-2-(3,5-Diklór-fenil)-6-(4-bróm-fenoxi)-tetrahidro--pirrolo[1,2-c]imidazol-1,3-dion



(II)

Az olyan (II) általános képletű vegyületet, amelyben R^{11} jelentése 4-helyzetű brómatom, m értéke 0, W jelentése oxigénatom, és a hullámos vonallal ábrázolt kötések 7aS,6S sztereoizomert határoznak meg, a következőképpen állítjuk elő. 0,2 g (0,66 mol) *cisz*-4-(4-bróm-fenoxi)-L-prolin-metil-észter (4. előkészületi példa) és 0,09 g (1 ekvivalens) kálium-hidroxid 10 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készült oldatához 0 °C-on 0,12 g (1 ekvivalens) 3,5-diklór-fenil-izocianátot adunk. A reakcióelegyet hagyjuk 20 °C-ra melegedni és egy éjszakán keresztül kevertetjük. Víz hozzáadása után az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, és szilikagélen kromatográfiával való tisztítás után (eluens: metilén-diklorid) 60 mg cím szerinti vegyületet nyerünk.

Olvadáspont: 116 °C.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (dimetil-szulfoxid-d_6, 200 MHz): csúcsok δ = 7,75 (1H, m); 7,5-7,4 (4H, d+d); 6,85 (2H, d); 5,1 (1H, m); 4,6 (1H, dd); 3,95 (1H, dd); 3,35 (1H, dd); 2,7-2,5 (1H, m); 2,25 (1H, bd) ppm-nél.

3-9. példa:

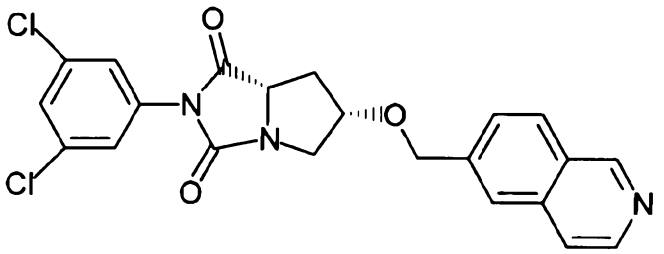
A fenti (II) általános képletnek megfelelő vegyületeket — amelyek képletében m értéke, R^{11} és W jelentése a 4. táblázatban megadott, és a hullámos vonallal ábrázolt kötések a 4. táblázatban azonosított izomereket határozzák meg — a 2. példa szerint vagy ahhoz hasonló eljárást alkalmazva állítjuk elő.

4. táblázat

Példa száma	R^{11}	W	m	Sztereoizomer	Op. (°C)	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)
3	H	O	1	7a*R*,6*R*	82	7,4-7,05 (8H,m); 4,5-4,2 (4H,m+dd); 4,1 (1H,m); 3,05 (1H,dd); 2,45-2,15 (2H,m)
4	4-Br	S	1	7a*S*,6*S*	136	7,45 (2H,d); 7,35 (3H,m); 7,2 (2H,d); 4,32 (1H,dd); 4,0-4,1 (1H,m); 3,7 (2H,s); 3,25-3,4 (2H,m); 2,45-2,65 (1H,m); 2,0-2,15 (1H,m)
5	4-Br	O	1	7a*S*,6*S*	134	7,4(2H,d);7,35(1H,m);7,0-7,15(4H,m); 4,25-4,50(4H,m); 4,15(1H,m);3,05(1H,dd); 2,25-2,55(2H,m)
6	4-Br	O	1	7a*R*,6*R*	135	7,4 (2H,d); 7,35 (1H,m); 7,0-7,15 (4H,m); 4,25-4,50 (4H,m); 4,15 (1H,m); 3,05 (1H,dd); 2,25-2,55 (2H,m)
7	4-CN	O	1	7a*S*,6*S*	210	7,56 (2H,d); 7,34(1H,m); 7,30 (2H,d); 7,06 (2H,d); 4,55-4,30 (4H,dd+m); 4,20 (1H,m); 3,10 (1H,dd); 2,52-2,28 (2H,m)
8	3-Br	O	1	7a*S*,6*S*	Nd	7,5-7,31 (3H,m); 7,2-7,1 (4H,m); 4,5-4,25 (4H,m); 4,2-4,1 (1H,m); 3,06 (1H,dd); 2,55-2,25 (2H,m)
9	4-(2-CNPh)	O	1	7a*S*,6*S*	Nd	7,75 (1H,d); 7,77 (1H,m); 7,55-7,4 (4H,m); 7,4-7,2 (6H,m); 4,56 (1H,d); 4,45-4,3 (3H,m); 4,25-4,15 (1H,m); 3,1 (1H,dd); 2,55-2,25 (2H,m)

10. példa:

(7a*S*,6*S*)-2-(3,5-Diklór-fenil)-6-(6-izokinolinil-metoxi)--tetrahidropirrolo[1,2-c]imidazol-1,3-dion



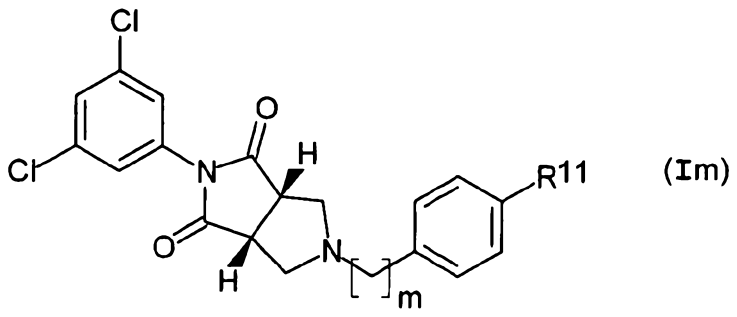
A 2. példa szerinti eljárást alkalmazva a (7a*S*,6*S*)-2-(3,5-diklór-fenil)-6-(6-izokinolinil-metoxi)-tetrahidropirrolo[1,2-c]-imidazol-1,3-diont a megfelelő metil-észterből kiindulva állítjuk elő.

Olvadáspont: 144 °C.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform, 200 MHz): csúcsok δ = 8,9 (1H, dd); 7,95-8,05 (2H, m); 7,65-7,5 (2H, m); 7,37 (1H, dd); 7,22 (1H, d); 7,08 (2H, m); 4,65 (1H, d); 4,53 (1H, d); 4,45-4,3 (2H, m); 4,25 (1H, m); 3,1 (1H, dd); 2,6-2,25 (2H,m) ppm-nél.

11. példa:

5-[2-(4-Klór-fenil)-etil]-2-(3,5-diklór-fenil)-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-dion



(Im)

Az olyan (Im) általános képletű vegyület, amelyben R^{11} jelentése klóratom és m értéke 2, előállításához 32 µl (0,41 mmol) trifluorecetsavat adunk 1,5 g (5,25 mmol) 2-(4-klór-fenil)-*N*-(metoxi-metil)-*N*-[(trimetil-szilil)-metil]-etil-amin (14. elő-

készületi példa) és 1 g (4,13 mmol) *N*-3,3-diklór-fenil--szukcinimid [előállítása Fujinami et. al, Agr. Biol. Chem., 318 (1972) szerint, amelyet jelen leírásban hivatkozásként tekintünk] 10 ml metilén-dikloriddal készült jéghideg elegyéhez. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni 3 órán keresztül. Az oldatot ammónium-hidroxiddal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban töményítjük, majd szilikagélen végzett kromatográfia után (metilén-diklorid) 1,56 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér szilárd anyagként.

Olvadáspont: 115 °C.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform): csúcsok δ = 7,4 (1H, széles sz); 7,15-7,35 (4H, m); 7,07 (2H, *J*=8,3 Hz, d); 3,4-3,5 (2H, m); 3,3-3,4 (2H, m); 2,55-2,8 (4H, m); 2,35-2,5 (2H, m) ppm-nél.

12-14. példa:

A fenti (Im) általános képletnek megfelelő vegyületeket — amelyek képletében m értéke 1 és R^{11} jelentése az 5. táblázatban megadott — a 11. példa szerint vagy ahhoz hasonló eljárást alkalmazva állítjuk elő megfelelően szubsztituált 2-fenil-*N*-(metoxi--metil)-*N*-[(trimetil-szilil)-metil]-etil-aminból kiindulva.

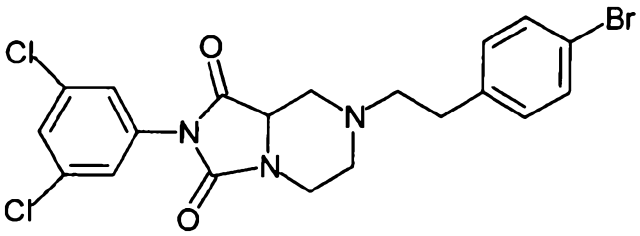
5. táblázat

Példa száma	R^{11}	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)	Op. (°C)
12	H	7,40 (1H,m); 7,2-7,35 (7H,m); 3,63 (2H,s); 3,39 (2H, J=9,9Hz,d); 3,2-3,35 (2H,m); 2,4-2,55 (2H, m)	145
13	OMe	7,41 (1H,széles s); 7,27 (1H,széles s); 7,14 (2H,J=8,4Hz,d); 6,85 (2H,J=8,4Hz,d); 3,80 (3H,s); 3,57 (2H,s); 3,25-3,45(4H, m);2,46(2H, széles t)	82

14	Br	7,35-7,55 (3H,m); 7,27 (2H,széles s); 7,10 (2H, J=8,3Hz,d); 3,57 (2H,s); 3,25-3,5 (4H,m); 2,35-2,55 (2H,m)	152

15. példa:

7-[2-(4-Bróm-fenil)-etil]-2-(3,5-diklór-fenil)-tetrahidro--imidazo[1,5-a]pirazin-1,3-dion

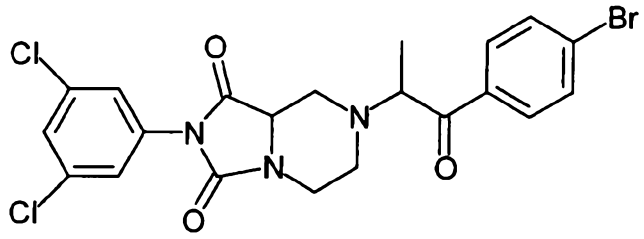


101 mg (0,38 mmol) 1-bróm-4-(2-bróm-etil)-benzol (előállítva a Synth. Commun, 26, 1467-1472 (1996)-ban leírtak szerint), 100 mg (0,33 mmol) 2-(3,5-diklór-fenil)-tetrahidro-imidazo[1,5-*a*]-pirazin-1,3-dion (19. előkészületi példa), 48 mg (0,35 mmol) kálium-karbonát és 10 mg (0,06 mmol) nátrium-jodid 2 ml metil--izopropil-ketonnal készült elegyét 100 °C-ra melegítjük 48 óra alatt. A csapadékot eldobjuk és a szűrletet vákuumban töményítjük és szilikagélen kromatografáljuk (metilén-diklorid). A kapott olajat dietil-éter/sósav elegyével kezelve 60 mg {7-[2--(4-bróm-fenil)-etil]-2-(3,5-diklór-fenil)-tetrahidro-imidazo-[1,5-a]pirazin-1,3-dion}-hidrokloridot kapunk fehér szilárd anyagként.

A szabad bázis ^{1}H-NMR spektrumának adatai (deutero--kloroform): csúcsok δ = 7,25-7,4 (5H, m); 7,00 (2H, J=8,3 Hz, d); 4-4,15 (2H, m); 3,32 (1H, J_1=4,1 Hz, J_2=11,1 Hz, m); 3,09 (1H, dt); 2,87 (1H, széles d); 2,5-2,8 (4H, m); 1,95-2,15 (2H, m) ppm-nél.

16. példa:

7-[2-(4-Bróm-fenil)-1-metil-2-oxo-etil]-2-(3,5-diklór-fenil)--tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1,3-dion



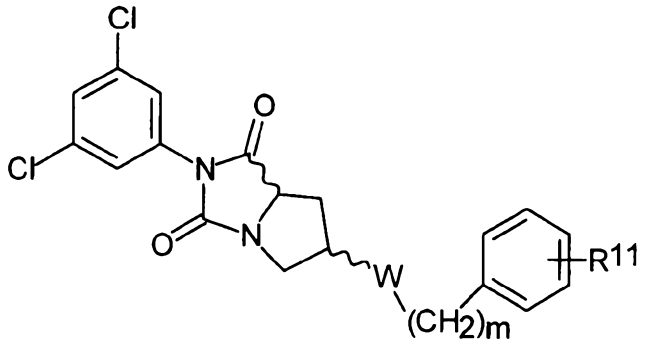
A 15. példa szerinti eljárást alkalmazva 7-[2-(4-bróm-fenil)--1-metil-2-oxo-etil]-2-(3,5-diklór-fenil)-tetrahidroimidazo[1,5-a]-pirazin-1,3-diont állítunk elő.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform): csúcsok δ = 7,85-8,0 (2H, m); 7,62 (2H, d); 7,3-7,5 (3H, m); 4-4,4 (3H, m); 3,4-3,55 (1H, m); 2,9-3,3 (2H, m); 2,6-2,8 (1H, m); 2,3-2,5 (1H, m); 1,25-1,4 (3H, m) ppm-nél.

Hidrogén-klorid: olvadáspont 230-235 °C.

17. példa:

(7a*S*,6*S*)-4-{[2-(3,5-Diklór-fenil)-1,3-dioxo-hexahidropirrolo-[1,2-c]imidazol-6-il-amino]-metil}-benzonitril



(In)

Az olyan (In) általános képletű vegyületet, amelyben R^{11} jelentése 4 helyzetű ciano-csoport, m értéke 1, W jelentése -NH-

31875

csoport, és a hullámos vonallal ábrázolt kötések 7a*S*,6*S* sztereoizomert határoznak meg, a következőképpen állítjuk elő. 0,5 g (0,0017 mol) (7a*S*)-2-(3,5-diklór-fenil)-tetrahidropirrolo[1,2-*c*]-imidazol-1,3,6-trion (20. előkészületi példa) 50 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 4A molekulaszitát, 0,27 g (0,002 mol) 4-ciano-benzil-amint, majd 0,54 g (0,00255 mol) nátrium-triacetoxi-bórhidridet adunk. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten, és az oldhatatlan anyagot eltávolítjuk. Az oldószer elpárologtatása után a maradékot szilícium-dioxid oszlopon tisztítva (eluens: metilén-diklorid/metanol-98/2) 70 mg cím szerinti vegyületet és 7a*S*,6*S* sztereoizomerét nyerjük.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform, 200 MHz): csúcsok δ = 7,45 (2H, d); 7,3 (1H, m); 7,2-7,1 (4H, m); 4,25 (1H, dd); 4,05 (1H, d); 3,65 (2H, dd); 3,4 (1H, m); 3,02 (1H, dd); 2,35-2,2 (1H, m); 2,0 (1H, bd) ppm-nél.

18-22. példa:

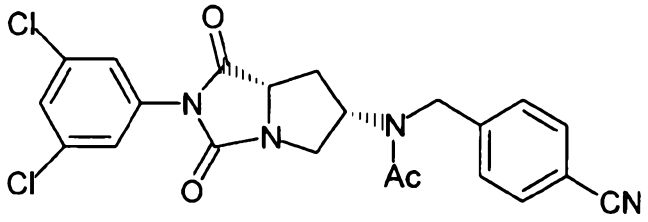
A fenti (In) általános képletnek megfelelő vegyületeket — amelyek képletében m értéke, R^{11} és W jelentése a 6. táblázatban megadott, és a hullámos vonallal ábrázolt kötések a 6. táblázatban azonosított izomereket határoznak meg — a 17. példa szerint vagy ahhoz hasonló eljárást alkalmazva állítjuk elő a megfelelő aminból kiindulva.

6. táblázat

Példa száma	R^{11}	W	m	Sztereoizomer	^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz)
18	4-Br	NMe	1	7a*S*,6*S*	7,41-7,34 (5H,m); 7,08 (2H,d); 4,31 (1H,dd); 4,05(1H,d); 3,45 (2H,s); 3,35-3,15 (2H,m); 2,43-2,05 (2H,m); 2,1 (3H,s)
19	4-Br	NH	2	7a*S*,6*S*	7,40-7,35 (5H,m); 7,0 (2H,d); 4,25 (1H,dd); 4,0(1H,d); 3,35 (1H,m); 3,05 (1H,dd); 2,85-2,5 (4H,m); 2,35-2,2 (1H,m); 2,0 (1H,bd)
20	4-Br	NH	3	7a*S*,6*S*	7,45-7,35 (5H,m); 6,97 (2H,d); 4,28 (1H,dd); 3,95 (1H,d); 3,35 (1H,m); 3,05 (1H,dd); 2,65-2,45 (4H,m); 2,35-2,2 (1H,m); 2,0 (1H,bd); 1,75-1,55 (2H,m)
21	4-CN	Net	1	7a*S*,6*S*	7,55 (2H,d); 7,4-7,3 (5H,m); 4,3 (1H,t); 3,9 (1H,dd); 3,7-3,55 (4H,s+m); 3,37 (1H,dd); 2,65-2,5 (2H,m); 2,45-2,3 (1H,m); 2,15-2,0 (1H,m); 1,0 (3H,t)
22	4-CN	NPr	1	7a*S*,6*S*	7,55 (2H,d); 7,45-7,3 (5H,m); 4,25 (1H,t); 3,85-3,6 (4H,s+m); 3,4 (1H,dd); 2,5-2,3 (2H,m); 2,05-1,9 (1H,m); 2,15-2,0 (1H,m); 1,5-1,3 (2H,m); 0,8 (3H,t)

23. példa:

(7a*S*,6*S*)-*N*-(4-Ciano-benzil)-*N*-[2-(3,5-diklór-fenil)-1,3-dioxo-hexahidropirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-acetamid

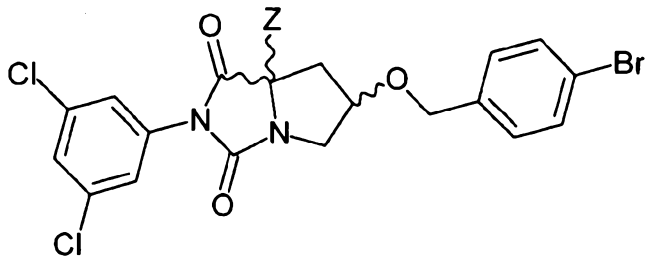


13 mg (0,0313 mol) (7aS,6S)-4-{[2-(3,5-diklór-fenil)-1,3-dioxo-hexahidropirrolo[1,2-c]imidazol-6-il-amino]-metil}-benzonitril (17. példa) 0,5 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 10 µl (2,2 ekvivalens) trietil-amint, majd 6 µl acetil-kloridot (2 ekvivalens) adunk szobahőmérsékleten, és az elegyet 1 órán keresztül kevertetjük. A szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepárolva 6 mg cím szerinti vegyületet nyerünk olajos maradékként.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform, 200 MHz): csúcsok δ = 7,69 (2H, d)); 7,45 (2H, m); 7,35 (1H, m); 7,29 (2H, d); 4,57 (2H, sz); 4,35-4,2 (2H, m); 3,9 (1H, dd); 2,5-2,3 (2H, m); 2,1 (3H, sz) ppm-nél.

24. példa:

(6*R*,7a*S*)-{6-[(4-Bróm-benzil)-oxi]-2-(3,5-diklór-fenil)-1,3-dioxo-tetrahidropirrolo[1,2-c]imidazol-7a-il}-ecetsav-metil-észter



(Io)

Az olyan (Io) általános képletű vegyületet, amelyben Z jelentése metoxi-karbonil-metil-csoport, és a hullámos vonallal ábrázolt kötések 7a*S*,6*R* sztereoizomert határoznak meg, a következőképpen állítjuk elő. 1,65 ml (1,5 ekvivalens) lítium-diizopropil-amid tetrahidrofuránnal készült 1 M oldatát 500 mg (1,1 mmol) (7a*R*,6*R*)-2-(3,5-diklór-fenil)-6-[(4-bróm-benzil)-oxi]-tetrahidropirrolo[1,2-c]imidazol-1,3-dion (6. példa) 5 ml száraz tetrahidrofuránnal készült (-65) °C-ra hűtött oldatához adjuk nitrogén alatt. A reakcióelegyet 1 órán keresztül kevertetjük, majd 340 mg (2 ekvivalens) metil-(bróm-acetát) 3 ml tetrahidrofuránnal készült oldatával reagáltatjuk. 1 óra elteltével (-65) °C-on a reakcióelegyet hagyjuk (-20) °C-ra melegedni, 2 órán keresztül kevertetjük, és ezután 2 ml víz/etil-acetát 1:1 elegyéhez öntjük. A szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A keletkezett olajos maradékot 25 g szilícium-dioxid oszlopon tisztítva (eluens: etil-acetát/ciklohexán 3/7) 28,8 mg cím szerinti vegyületet nyerünk habként.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform, 200 MHz): csúcsok δ = 7,43 (2H, d)); 7,35 (1H, m); 7,15-7,0 (4H, m); 4,4-4,2 (3H, dd+m); 4,15 (1H, m); 3,7 (3H, sz); 3,2-3,0 (2H, dd+d); 2,75 (1H, d); 2,52 (1H, dd); 2,05 (1H, dd) ppm-nél.

25-26. példa:

A fenti (Io) általános képletnek megfelelő vegyületeket — amelyek képletében Z jelentése a 7. táblázatban megadott, és a hullámos vonallal ábrázolt kötések a 7. táblázatban azonosított izomereket határoznak meg — a 24. példa szerint vagy ahhoz ha-

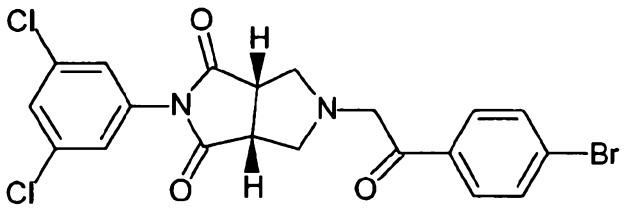
sonló eljárást alkalmazva állítjuk elő a megfelelő alkilezőszerrel.

6. táblázat

Példa száma	Z	Sztereo-izomer	^{1}H-NMR ($CDCl_3$)
25	Me	7a*R*,6*R*	7,4 (2H,d); 7,33 (1H,m); 7,15-7,05 (4H, d+d); 4,45-4,2 (3H,dd+m); 4,15 (1H,m); 3,1 (1H,dd); 2,55 (1H,dd); 1,93 (1H,dd); 1,55 (3H,s)
26	CH_2OH	7a*R*,6*S*	7,45 (2H,d); 7,35 (2H,m); 7,15 (2H,d); 7,05 (1H,m); 6,95 (OH); 4,65-4,5 (2H,m); 4,35 (1H,d); 4,25 (1H,m); 3,75-3,55 (2H,m); 2,9-2,7 (1H,m); 2,3-2,1 (1H,m)

27. példa:

5-[2-(4-Bróm-fenil)-2-oxo-etil]-2-(3,5-diklór-fenil)-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1,3-dion

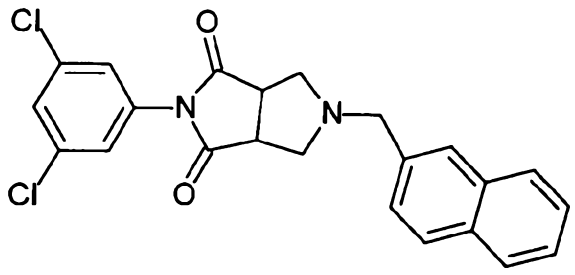


100 mg (0,31 mmol) 2-(3,5-diklór-fenil)-tetrahidropirrolo-[3,3-*c*]-pirrol-1,3(2*H*,3a*H*)-dion-hidrogén-klorid (17. előkészületi példa) 2 ml metilén-dikloriddal készült szuszpenziójához 150 µl trietil-amint, majd 95 mg (0,34 mmol) 2,4'-dibróm-acetofenon 2 ml metilén-dikloriddal készült oldatát adjuk. 24 óra elteltével szobahőmérsékleten az oldószert eltávolítjuk és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk (eluens: metilén-diklorid/aceton 95/5). A keletkezett olajat dietil-éterben kristályosítva 38 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyagként.

Olvadáspont: 150 °C.

28. példa:

2-(3,5-Diklór-fenil)-5-[(2-naftil)-metil]-tetrahidropirrolo-[3,4-*c*]pirrol-1,3-dion



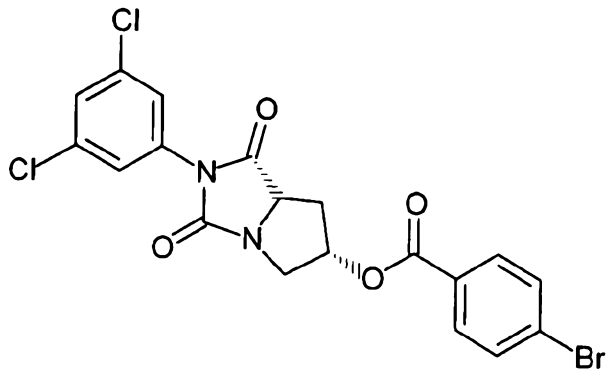
25,4 mg (0,12 mmol) nátrium-triacetoxi-bórhidrid 1 ml metilén-dikloriddal készült oldatát 17,1 mg (0,06 mmol) 17. előkészületi példa oldatához és 14 mg (0,09 mmol) 0,4 ml metilén-dikloriddal készült oldatához adjuk. 24 óra elteltével szobahőmérsékleten a terméket SCX tölteten tisztítva 20,5 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Folyadékkromatográfia: retenciós idő 2,58 perc.

Molekulatömeg: 466 (M+41, M+CH_3CN).

29. példa:

(7a*S*,6*S*)-2-(3,5-Diklór-fenil)-6-[(4-bróm-benzoil)-oxi]--tetrahidropirrolo[1,2-c]imidazol-1,3-dion



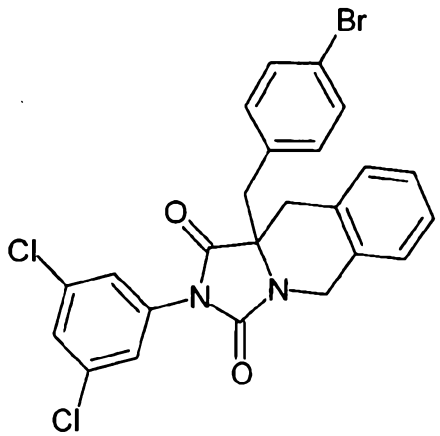
0,6 g (0,002 mol) (7aS,6S)-2-(3,5-diklór-fenil)-6-hidroxi-

-tetrahidropirrolo[1,2-c]imidazol-1,3-dion és 0,2 ml (0,002 mol) trietil-amin 10 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 0 °C-on 0,44 g (0,09 mol) 4-bróm-benzoil-klorid 5 ml metilén-dikloriddal készült oldatát adjuk lassan. A reakcióelegyet hagyjuk 20 °C-ra melegedni és egy éjszakán keresztül kevertetjük. A szerves fázist vízzel és nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk, majd szilícium-dioxid kromatográfia (eluens: metilén-diklorid/petroléter 50/50) után 0,24 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyagként.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform, 200 MHz): csúcsok δ = 7,68 (2H, d); 7,50 (2H, d); 7,38 (1H, m); 7,25 (2H, d); 5,55 (1H, m); 4,46 (1H, dd); 4,36 (1H, d); 3,38 (1H, dd); 2,65-2,59 (2H, m) ppm-nél.

30. példa:

10a-(4-Bróm-benzil)-2-(3,5-diklór-fenil)-10,10a-dihidro-5H--imidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,3-dion



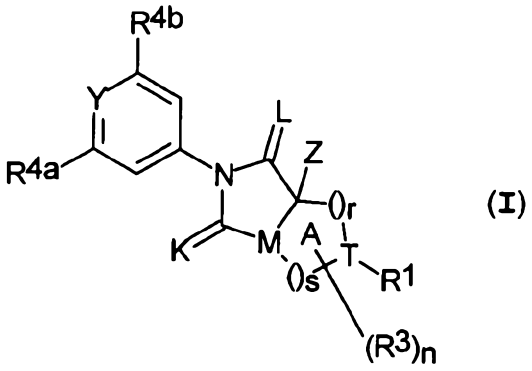
100 mg (0,1 mmol) (*S*)-2-(3,5-diklór-fenil)-10,10a-dihidro-5*H*--imidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,3-dion (22. előkészületi példa) 2,5

ml száraz tetrahidrofuránnal készült oldatához (-40) °C-on 0,5 ml lítium-hexametil-diszilazán tetrahidrofuránnal készült 1M oldatát adjuk. A reakcióelegyet 15 percig kevertetjük (-40) °C-on és 70 mg 4-bróm-benzil-bromid 1 ml száraz tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 30 percig kevertetjük (-50) °C-on, hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, egy éjszakán át kevertetjük, majd megosztjuk nátrium-klorid-oldat és *terc*-butil-metil-éter között. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban töményítjük, a maradékot HPLC-vel tisztítva 34,5 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

Az ^{1}H-NMR spektrum adatai (deutero-kloroform, 200 MHz): csúcsok δ = 7,45 (2H, d)); 7,25-7,35 (5H, m); 6,95-7,0 (4H, d+d); 5,15 (1H, d); 4,55 (1H, d); 3,25 (2H, sz); 3,20 (1H, d); 2,95 (1H, d) ppm-nél.

Szabadalmi igénypontok

1. Az



(I)

általános képletű vegyületek — amely képletben

L és K jelentése egymástól függetlenül oxigén- vagy kénatom;

M jelentése nitrogénatom vagy =CH-csoport;

Y jelentése =CH-csoport vagy nitrogénatom;

Z jelentése hidrogénatom, alkil-, vagy szubsztituált alkil-csoport, lehet ezen kívül aril-alkil- és heteroarilalkil-csoport, amennyiben M jelentése =CH-csoport és/vagy az A gyűrű rendelkezik egy második kondenzált gyűrűvel;

T jelentése nitrogénatom, =CH-csoport vagy egy R^3 csoporttal szubsztituált szénatom;

R^1 jelentése Q-aril- vagy Q-heteroaril-csoport, ahol (a) amennyiben T jelentése nem nitrogénatom, Q jelentése kötés, -O-, $-NR^{10}-$, -S-, -C(=O)-, $-CO_2-$, -OC(=O)-, $-NR^{10}C(=O)-$, $-C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}CO_2-$, 1-4 szénatomos alkilén-, 1-4 szénatomos szubsztituált alkilén-, 1-4 szénatomos alkenilén-, 1-4 szénatomos szubsztituált alkenilén-csoport, és adott esetben szubsztituált bivalens 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, 1-4 szénatomos amino-

alkil-, 0-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 0-4 szénatomos alkil-szulfonamid-, 1-4 szénatomos acil- vagy 0-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport közül választott, vagy amennyiben Z jelentése aril-alkil- vagy heteroaril-alkil-csoport, R^1 csoport kapcsolódhat egy R^3 csoporttal egy kondenzált karbociklusos vagy heterociklusos gyűrűvé; vagy (b) amennyiben T jelentése nitrogénatom, Q jelentése kötés, -C(=O)-, $-CO_2-$, -OC(=O)-, 1-4 szénatomos alkilén-, 1-4 szénatomos szubsztituált alkilén-, 1-4 szénatomos alkenilén-, 1-4 szénatomos szubsztituált alkenilén-csoport, és adott esetben szubsztituált bivalens 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos amino-alkil-, 0-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 0-4 szénatomos alkil-szulfonamid-, 1-4 szénatomos acil- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport közül választott, biztosítva van, hogy amennyiben M jelentése nitrogénatom, T jelentése nitrogénatom, r értéke 1 és s értéke 2, úgy, hogy az A gyűrű piperazin, R^1 jelentése amino-védőcsoporttól eltérő;

R^3 jelentése úgy választott, hogy legalább egyik (i) az R^3 szubsztituensekből, ahol mindegyik R^3 szubsztituens egyedileg kapcsolódik az A gyűrű bármely rendelkezésre álló szén- vagy nitrogénatomjához, és jelentése mindegyik esetben egymástól függetlenül halogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, nitro-, ciano-, R^8O-, R^9R^8N-, R^8CO_2-, $R^8(C=O)-$, $R^9R^8N(C=O)-$, $R^9(O=)CR^8N-$, $R^9O(O=)CR^8N-$, $R^8(O=)CO-$, $R^9R^8N(O=)CO-$, R^8S-, $R^{8a}(O)_qS-$, $R^9SO_2R^8N-$, $R^9R^8NSO_2-$, aril-, heteroaril-, heterociklusos- és cikloalkil-csoport közül vá-

lasztott, és amennyiben az A gyűrű másik atomjához kapcsolódik, mint a T, R^3 jelentése adott esetben keto-csoport (O=), biztosítva van, hogy amennyiben az R^3 az A gyűrű C-5 atomjaként jelölt atomhoz kapcsolódik, akkor R^3 jelentése aril- vagy heteroaril-csoporttól eltérő; és (ii) egy első R^3 csoport és egy második R^3 csoport, ahol az első R^3 csoport és a második R^3 csoport az A gyűrű két szomszédos szénatomjához kapcsolódik, és együtt egy adott esetben szubsztituált karbociklusos vagy heterociklusos-gyűrűt képeznek, amely az A gyűrűhöz kondenzált;

R^{4a} és R^{4b} jelentése egymástól függetlenül a hidrogén-, halogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, nitro-, ciano-, hidroxi-, alkoxi-, szubsztituált alkoxi-, fenoxi-, benzil-oxi-, HO_2C-, H(O=)C-, amino-, alkil-amino-, szubsztituált alkil-amino-, $-CO_2$-alkil-, -(C=O)-alkil- és alkiltio-csoport közül választott;

R^8 és R^9 jelentése (i) egymástól függetlenül választott hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxi-, cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos-csoport, vagy (ii) együttesen egy heterociklusos gyűrűt képeznek;

R^{8a} jelentése alkil-, szubsztituált alkil-, cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos-csport;

R^{10} jelentése hidrogénatom, alkil- vagy szubsztituált alkil--csoport;

n értéke 0, 1 vagy 2;

q értéke 1, 2 vagy 3;

r értéke 1 vagy 2; és

s értéke 0, 1 vagy 2 —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik, amelyekben

K és L közül legalább az egyik oxigénatom;

Y jelentése =CH-csoport;

Z jelentése hidrogénatom, =CH- vagy CR^{3a} csoport, amely képletben R^{3a} jelentése hidroxi-, amino-, alkil-amino-csoport, halogénatom, ciano-csoport vagy adott esetben hidroxi-, amino-, alkil-amino-csoporttal, halogénatommal vagy ciano-csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-csopot;

R^1 jelentése Q-aril- vagy Q-heteroaril-csoport, ahol (a) amennyiben T jelentése nitrogénatomtól eltérő, Q jelentése kötés, -O-, $-NR^{10}-$, -S-, -C(=O)-, $-CO_2-$, -OC(=O)-, 1-4 szénatomos alkilén-, 1-4 szénatomos szubsztituált alkilén-, 1-4 szénatomos alkenilén-, 1-4 szénatomos szubsztituált alkenilén-csoport, vagy adott esetben szubsztituált bivalens 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, 1-4 szénatomos amino-alkil-, 0-4 szénatomos alkilszulfonil-, 0-4 szénatomos alkil-szulfonamid-, 1-4 szénatomos acil- vagy 0-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport közül választott; vagy (b) amennyiben T jelentése nitrogénatom, Q jelentése kötés, -C(=O)-, $-CO_2-$, -OC(=O)-, 1-4 szénatomos alkilén-, 1-4 szénatomos szubsztituált alkilén-, 1-4 szénatomos alkenilén-, 1-4 szénatomos szubsztituált alkenilén-csoport közül választott;

R^3 jelentése halogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, alkenil-,

alkinil-, nitro-, ciano-, R^8O-, R^9R^8N-, R^8CO_2-, $R^8(C=O)$-, $R^9R^8N(C=O)$-, $R^9(O=)CR^8N$-, $R^9O(O=)CR^8N$-, $R^8(O=)CO$-, $R^9R^8N(O=)CO$-, R^8S-, $R^{8a}(O)_qS$-, $R^9SO_2R^8N$-, $R^9R^8NSO_2$-, aril-, heteroaril-, heterociklusos-, cikloalkil- és keto-csoport közül választott, és az A gyűrű bármely elérhető szénatomján kapcsolódhat kivéve T-n, továbbá, ha az R^3 az A gyűrű 5-helyzetű atomjához kapcsolódik, akkor R^3 jelentése aril- vagy heteroaril-csoporttól eltérő;

R^{4a} és R^{4b} jelentése egymástól függetlenül a hidrogén-, halogénatom, alkil-, alkoxi-, ciano-, nitro-, halogén-alkil- és halogén-alkoxi-csoport közül választott;

R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport, és R^{8a} jelentése alkilcsoport;

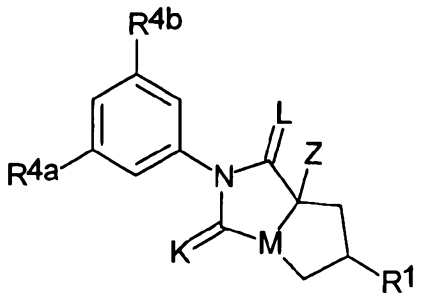
R^{10} jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy HCO_2- vagy alkil-CO_2-csoporttal szubsztituált kis szénatomszámú alkilcsoport;

n értéke 0 vagy 1;

q értéke 1; és

r értéke 1 vagy 2;

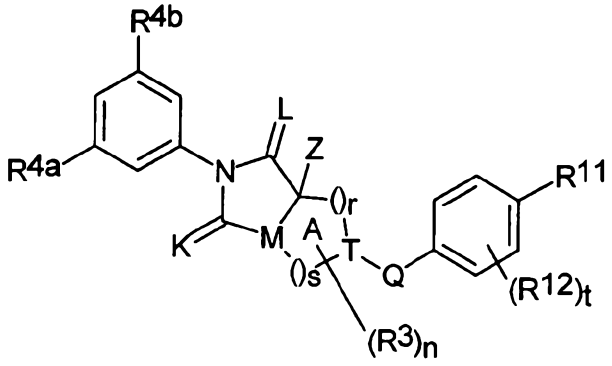
3. Az 1. igénypont szerinti



általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik, amelyekben R^1 jelentése fenil-C_{0-2}alkilén-O-, fenil-C_{0-2}alkilén-S-, fenil-C_{0-2}alkilén-R^{10}N-, fenil-C_{1-3}acil-, fenil-C_{0-2}alkoxi-karbonil-, fenil-SO_2-R^{10}N-csoport, és az R^1 csoport fenil-csoportja 0-2 szubsztituenssel rendelkezik a halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, nitro-, ciano-, hidroxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi-, HCO_2-, HC(=O)-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-amino-, C_{1-4}alkil-CO_2-, C_{1-4}alkil-(C=O)-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, fenil-, fenoxi-, benzil- vagy benziloxi-csoport közül választva.

5. Az 1. igénypont szerinti



általános képletű vegyületek — amely képletben

Z jelentése hidrogénatom, alkil- vagy hirdoxi-, alkoxi--csoporttal, halogénatommal, ciano-, nitro-, amino- vagy alkil--amino-csoporttal szubsztituált alkil-csoport;

R^{11} jelentése hidrogén-, halogénatom, alkil-, alkoxi-, halogén--alkil-, halogén-alkoxi-, nitro- vagy ciano-csoport;

R^3 és R^{12} jelentése egymástól függetlenül az alkil-, szubsztituált alkil-csoport, halogénatom, halogén-alkil-, halogén--alkoxi-, nitro-, ciano-, hidroxi-, alkoxi-, amino-, alkil--amino-, acil-, alkoxi-karbonil-, karbamil-, szulfonil- és

szulfonamid-csoport közül választott;

n értéke 0 vagy 1;

s értéke 1 vagy 2; és

t értéke 0, 1 vagy 2 —

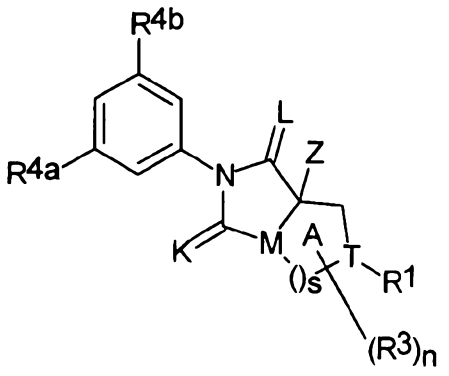
és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik, amelyekben mind R^{4a} és R^{4b} jelentése hidrogénatom.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik, amelyekben M jelentése =CH- csoport.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik, amelyekben M jelentése nitrogénatom; T jelentése nitrogénatom, r értéke 1 és s értéke 2, azaz az A gyűrű piperazin, és R^1 jelentése Q-aril vagy Q-heteroaril-csoport, amely képletben Q jelentése egy kötés, a -C(=O)-, $-CO_2-$, -OC(=O)-, 1-4 szénatomos alkilén-, 1-4 szénatomos szubsztituált alkilén-, 1-4 szénatomos alkenilén-, 1-4 szénatomos szubsztituált alkenilén-csoport közül választott, azzal a fenntartással, hogy Q-R^1 benzil- és (benzil-oxi)-karbonil-csoporttól eltérő.

9. Az



(Ia)

általános képletű vegyületek — amely képletben

L és K jelentése oxigén- vagy kénatom;

M jelentése nitrogénatom vagy =CH-csoport;

Z jelentése hidrogénatom, alkil-, vagy hidroxi-csoporttal, halogénatommal, ciano-, amino- vagy alkil-amino-csoporttal szubsztituált alkil-csoport, vagy amikor R^1 az R^3 csoporttal együtt az A gyűrűhöz kondenzált benzolgyűrűt alkotnak, akkor Z jelentése arilalkil- vagy heteroarilalkil-csoport;

T jelentése nitrogénatom, $=CR^5$- csoport;

R^1 jelentése (a) $Ar-(CH_2)_m-W$-csoport, vagy (b) az R^3 csoporttal együtt az A gyűrűhöz kondenzált benzolgyűrűt képez, amikor Z jelentése arilalkil- vagy heteroarilalkil-csoport;

Ar jelentése aril- vagy heteroaril-csoport, amely 0-1 R^{11} és 0-2 R^{12} csoporttal lehet szubsztituáltva;

W jelentése (a) ha T jelentése $=CR^5$- csoport, a kötés, -O-, $-NR^{10}$- -S-, -C(=O)-, $-CO_2$- és $-CH(R^{13})-C(=O)$- csoportokból választottt; és (b) ha T jelentése nitrogénatom, akkor a kötés, -C(=O)-, $-CO_2$- és $-CH(R^{13})-C(=O)$- csoportok közül választott, azzal a fenntartással, hogy ha M jelentése nitrogénatom, T jelentése nitrogénatom és s értéke 2, azaz A gyűrű piperazin, akkor az $Ar-(CH_2)_m-W$- csoport benzil- vagy (benzil-oxi)-karbonil-csoporttól eltérő;

R^3 jelentése úgy választott, hogy legalább egyik (i) az R^3 szubsztituensekből, ahol mindegyik R^3 szubsztituens egyedileg kapcsolódik az A gyűrű bármely rendelkezésre álló szén- vagy nitrogénatomjához, és jelentése mindegyik esetben egymástól függetlenül halogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, alkenil-, nitro-, ciano-, keton-, R^8O-, R^9R^8N-, R^8CO_2-, $R^8(C=O)$-, $R^9R^8N(C=O)$-, $R^9(O=)CR^8N$-, $R^9O(O=)CR^8N$-, $R^8(O=)CO$-,

$R^9R^8N(O=)CO-$, R^8S-, $R^{8a}(O)_qS-$, $R^9SO_2R^8N-$, $R^9R^8NSO_2-$, aril-, heteroaril-, heterociklusos- és cikloalkil-csoport közül választott; és (ii) egy első R^3-csoport és egy második R^3--csoport, ahol az első R^3-csoport és a második R^3-csoport az A gyűrű két szomszédos szénatomjához kapcsolódik és együtt egy adott esetben szubsztituált karbociklusos vagy heterociklusos-gyűrűt képeznek, amely az A gyűrűhöz kondenzált, vagy egy R^3-csoport az R^1 csoporttal együtt kondenzált benzolgyűrűt alkotnak;

R^5 jelentése hidrogén-, halogénatom, alkil-, alkenil-, hidroxi-, nitro-, ciano-, hidroxi-, alkoxi-, amino- vagy alkil-amino--csoport vagy adott esetben hidroxi-, amino-, alkil-amino--csoporttal, halogénatommal vagy ciano-csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^{4a} és R^{4b} jelentése egymástól függetlenül a hidrogén-, halogénatom, alkil-, nitro-, ciano-, halogén-alkil- és halogén--alkoxi-csoport közül választott;

R^8 és R^9 jelentése (i) egymástól függetlenül választott hidrogénatom, alkil-, szubsztituált alkil-, cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos-csoport, vagy (ii) együttesen egy heterociklusos gyűrűt képeznek;

R^{8a} jelentése alkil-, szubsztituált alkil-, cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy heterociklusos-csport;

R^{11} jelentése hidrogén-, halogénatom, alkil-, hidroxi-, alkoxi-, amino-, alkil-amino-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi-, nitro- vagy ciano-csoport;

R^{12} jelentése alkil-, szubsztituált alkil-csoport, halogénatom, halogén-alkil-, halogén-alkoxi-, nitro-, ciano-, hidroxi-,

alkoxi-, szubsztituált alkoxi-, amino-, alkil-amino-, acil-, alkoxi-karbonil-, karbamil-, szulfonil- vagy szulfon-amid-csoport;

R^{10} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil- vagy szubsztituált alkil-csoport;

m értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

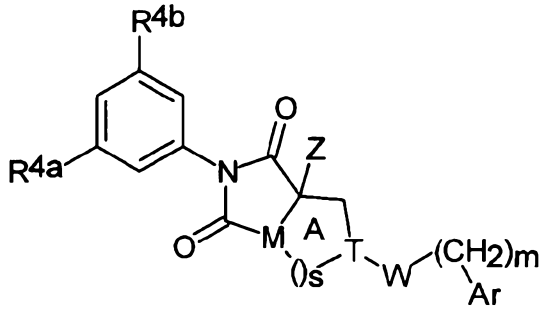
n értéke 0, 1 vagy 2;

q értéke 1, 2 vagy 3; és

s értéke 1 vagy 2 —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

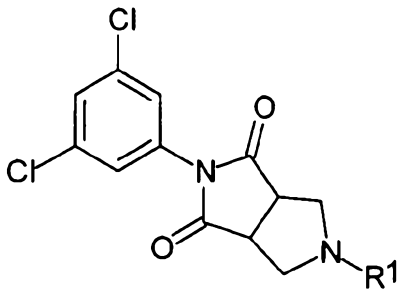
10. A 9. igénypont szerinti



általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

11. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Ar jelentése adott esetben szubsztiutált fenil- vagy izokinolinil-csoport, és mind R^{4a} és R^{4b} jelentése halogénatom.

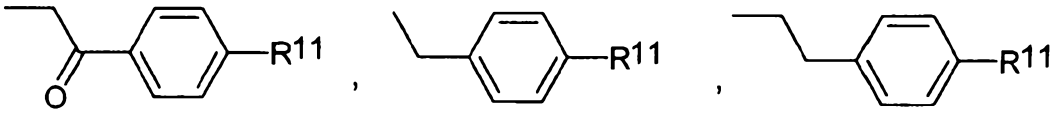
12. A 9. igénypont szerinti



(Ia)

általános képletű vegyületek — amely képletben

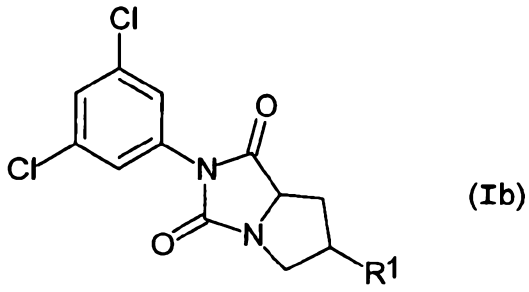
R^1 jelentése a



általános képletű csoportok közül választott; és

R^{11} jelentése hidrogén-, bróm-, klóratom, ciano- és metoxi--csoport.

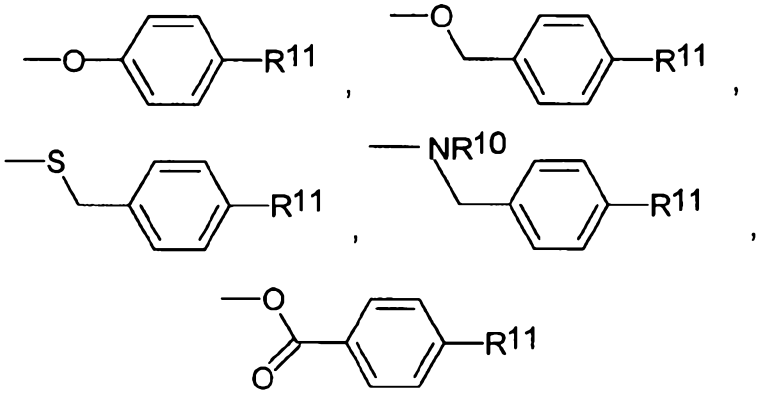
13. A 9. igénypont szerinti



(Ib)

általános képletű vegyületek — amely képletben

R^1 jelentése az



általános képletű csoportok közül választott;

R^{11} jelentése hidrogén-, bróm-, klóratom, ciano- és metoxi--csoport; és

R^{10} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

14. A 9. igénypont szerinti (i) alábbi vegyületek

(7a*S*,6*R*)-2-(3,5-diklór-fenil)-6-(4-bróm-fenoxi)-tetrahidro-

pirrolo[1,2-c]imidazol-1,3-dion;

(7a*S*,6*R*)-2-(3,5-diklór-fenil)-6-(4-bróm-fenoxi)-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]imidazol-1,3-dion;

5-[2-(4-klór-fenil)-etil]-2-(3,5-diklór-fenil)-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-dion;

7-[2-(4-bróm-fenil)-etil]-2-(3,5-diklór-fenil)-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirazin-1,3-dion;

7-[2-(4-bróm-fenil)-1-metil-2-oxo-etil]-2-(3,5-diklór-fenil)--tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirazin-1,3-dion;

(7a*S*,6*S*)-4-{[2-(3,5-diklór-fenil)-1,3-dioxo-hexahidropirrolo-[1,2-c]imidazol-6-il-amino]-metil}-benzonitril;

(7a*S*,6*S*)-*N*-(4-ciano-benzil)-*N*-[2-(3,5-diklór-fenil)-1,3--dioxo-hexahidropirrolo[1,2-c]imidazol-6-il]-acetamid;

(6*R*,7a*S*)-[6-(4-bróm-benzil-oxi)-2-(3,5-diklór-fenil)-1,3-dioxo--tetrahidropirrolo[1,2-c]imidazol-7a-il]-ecetsav-metil-észter;

5-[2-(4-bróm-fenil)-2-oxo-etil]-2-(3,5-diklór-fenil)--tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-1,3-dion;

2-(3,5-diklór-fenil)-5-naftalin-2-il-metil-tetrahidropirrolo-[3,4-*c*]pirrol-1,3-dion;

(7a*S*,6*S*)-2-(3,5-diklór-fenil)-6-(4-bróm-benzil-oxi)-tetra-hidropirrolo[1,2-c]imidazol-1,3-dion;

10*a*-(4-bróm-benzil)-2-(3,5-diklór-fenil)-10,10*a*-dihidro-5H--imidazo[1,5-*b*]izokinolin-1,3-dion;

(6*S*,7a*S*)-6-(4-bróm-benzil)-2-(3,5-diklór-fenil)-tetrahidro-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-1,3-dion; és

(ii) gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

15. Gyógyszerkészítmény gyulladásos- vagy immunbetegség ke-

D1579

zelésére, amely (a) legalább egy 1. igénypont szerinti vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját, és (b) egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozót vagy hígítót tartalmaz.

16. Gyógyszerkészítmény gyulladásos- vagy immunbetegség kezelésére, amely (a) legalább egy 9. igénypont szerinti vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját, és (b) egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozót vagy hígítót tartalmaz.

17. Gyógyszerkészítmény, amely (i) legalább egy 1. igénypont szerinti vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját; (ii) egy vagy több, a gyulladásos- vagy immunbetegségek kezelésében hatásos második készítményt; és (iii) egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozót tartalmaz.

18. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik alkalmazása gyulladásos- vagy immunbetegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

19. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik alkalmazása leukointegrin/ICAM kapcsolatos állapotok gátlására szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

A meghatalmazott:

2004. 03. 29