

Aril- és heteroaril-szulfonátok, eljárás előállításukra és

gyógyászati alkalmazásuk és ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények.

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány (Ia) általános képletű új aril- és heteroaril-szulfonátokra, ezek előállítási eljárására és (I) általános képletű új aril- és heteroaril-szulfonátokra vonatkozik betegségek, különösen fájdalom és neurodegeneratív betegségek megelőzésére és/vagy kezelésére, ahol az általános képletekben a helyettesítők jellemző jelentése: A jelentése 6-10 szénatomos aril- vagy 5-10-tagú heteroarilcsoport, D jelentése 6-10 szénatomos arilén- vagy 5-10-tagú heteroarilén-csoport, R^1 jelentése az (Ia) általános képletben 4-8 szénatomos alkil- vagy olyan 2-8 szénatomos alkilcsoport, ahol a szénláncot egy vagy két heteroatom vagy csoport szakíthatja meg az alábbiak közül: -O-, -S-, -SO- és -SO₂-, 2-8 szénatomos alkenilcsoport vagy 2-8 szénatomos alkinilcsoport; és R^1 jelentése az (I) általános képletben 3-8 szénatomos alkenilcsoport vagy olyan 2-8 szénatomos alkilcsoport, ahol a szénláncot egy vagy két heteroatom vagy csoport szakíthatja meg az alábbiak közül: -O-, -S-, -SO- és -SO₂-, 2-8 szénatomos alkenilcsoport vagy 2-8 szénatomos alkinilcsoport. A találmány kiterjed a vegyületek gyógyászati alkalmazására és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

RK

Aril- és heteroaril-szulfonátok, eljárás előállításukra és gyó-

gyászati alkalmazásuk és ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány új aril- és heteroaril-szulfonátokra és előál-
lítási eljárásukra, valamint új aril- és heteroaril-szul-
fonátokra vonatkozik rendellenességek, különösen fájdalom és
neurodegeneratív rendellenességek kezelésére és/vagy megelőzé-
sére.

A Δ^9 -tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC) és kismértékben a Δ^8 -THC
is a *Cannabis sativa* növény extraktumának (marihuana, hasis)
biológiailag aktív összetevői, és felelősek a humán központi
idegrendszerre (CNS) gyakorolt hatásért. A kenderből készült
termékek lehetséges történeti és jelenlegi terápiás alkalmazá-
sai közé tartozik többek között a fájdalomcsillapítás, hányás,
étvágytalanság, zöldhályog és mozgási rendellenességek.

Mostanáig a kannabinoid receptorok két altípusát és egy
splice variánst azonosítottak. A CB1 receptor és a splice vari-
áns CB1a főleg a központi idegrendszerben lokalizálódik. A CB2
receptort főleg a perifériás szövetekben, különösen leukociták-
ban, lépben és makrofágokban találták meg.

A CB1 és CB2 receptorok hét transzmembrán régióval rendel-
keznek, és a G-fehérje receptorok családjához tartoznak. Mind-
két receptor negatívan kapcsolódik G_i/G_o fehérjén keresztül az
adenilát cikláshoz, és valószínűleg negatívan kapcsolódik a
glutamát preszinaptikus felszabadulásához. A CB1 receptorok
ezen kívül pozitívan kapcsoltak a káliumcsatornákkal, és nega-
tívan kapcsoltak az N- és Q-típusú kalcium csatornákkal.

CB1 receptor agonistákként idáig számos szerkezeti osztályt ismertettek: klasszikus kannabinoidok, mint például Δ^9 -THC, nem klasszikus kannabinoidok, aminoalkilindolok és eikozanoidok. Ez utóbbi osztály magában foglalja az endogén CB1 receptor agonistát, az anandamidot.

A WO-A-98/37061, WO-A-00/10967 és WO-A-00/10968 számú nemzetközi közzétételi iratokban szubsztituált ariloxi-fenilszulfonsav-észtereket és ezek hatását ismertetik kannabinoid receptor agonistákként.

Az EP-A-0 098 448 számú európai közzétételi iratban szubsztituált imidazol-2-ilfenolalkánszulfonsav-észtereket és a szív összehúzó képességére gyakorolt hatásukat ismertetik.

Imidazolil- és pirazolil-fenolszulfonsav-észterek származékait és ezek herbicid és peszticid hatását ismertetik a WO-A-92/06962, WO-A-93/15074 és WO-A-94/05633 számú nemzetközi közzétételi iratokban.

Az US-A-3 346 612 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban 2- és 4-hidroxibifenil perfluoroktánszulfonsav-észtereit ismertetik lángmentesítő anyagként.

Bizonyos szubsztituált fenol nonafluorbutánszulfonsav-észtereket és butánszulfonsav-észtereket ismertetnek a *J. Org. Chem.*, **63**, 203-208 (1998) és a *Tetrahedr. Lett.*, **40**, 6871-6874 (1999) szakirodalmi helyeken.

A találmány (I) általános képletű vegyületekre és sóikra vonatkozik, ahol a képletben

A jelentése 6-10 szénatomos aril- vagy heteroaril-csoport 5-10 gyűrűs atommal,

ahol az aril- és heteroaril-csoportban a szomszédos gyűrűs atomok adott esetben egy telített vagy részlegesen telítetlen hídon keresztül kapcsolódnak össze, amely 3-7 hídbeli atomot tartalmaz szén-, nitrogén-, oxigén- és kénatomok közül, és

ahol az aril- és heteroaril-csoport és a híd adott esetben egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált az alábbi csoportokkal: 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil-, 2-8 szénatomos alkinil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, 1-8 szénatomos alkanoil-, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, halogénatom, nitro-, ciano-, hidroxil-, trifluormetoxi-csoport, $-\text{CO}_2\text{R}^2$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^7\text{COR}^8$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$ és $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ általános képletű csoport, ahol az 1-8 szénatomos alkilcsoport maga adott esetben szubsztituált halogénatommal, cianocsoporttal, hidroxilcsoporttal vagy $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ általános képletű csoporttal,

ahol

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} és R^{14} jelentése egymással azonosan vagy egymástól különbözően hidrogénatom, adott esetben hidroxilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituált 1-8 szénatomos alkil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport;

D jelentése 6-10 szénatomos arilén- vagy heteroarilén-csoport 5-10 gyűrűs atommal, ahol az arilén- és heteroarilén-csoport adott esetben egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált az alábbiak közül választott csoportokkal: 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil-, 2-8 szénatomos alkinil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, 1-8 szénatomos

alkanoil-, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, halogénatom, nitro-, ciano-, hidroxil-, trifluormetil-, trifluormetoxi-csoport és $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ általános képletű csoport;

ahol

R^{15} jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport és

R^1 jelentése 4-8 szénatomos alkilcsoport,

2-8 szénatomos alkilcsoport, ahol a szénláncot egy vagy két heteroatom vagy csoport megszakítja $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$ és $-\text{SO}_2-$ csoport közül,

2-8 szénatomos alkenilcsoport vagy

2-8 szénatomos alkinilcsoport,

ahol az alkil-, alkenil- és alkinilcsoportok adott esetben egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal és/vagy cianocsoporttal szubsztituáltak,

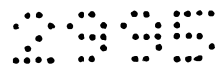
azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek a kivételével, amelyekben D jelentése feniléncsoport és R^1 jelentése 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutilcsoport, és

az [1,1'-bifenil]-4-il-1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-hepta-dekafluor-1-oktánszulfonát és

az [1,1'-bifenil]-2-il-1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-hepta-dekafluor-1-oktánszulfonát

kivételével.

A találmány szerinti vegyületek létezhetnek sztereoizomer formákban, amelyek egymással vagy kép és tükörkép viszonyban vannak (enantiomerek), vagy nincsenek kép és tükörkép viszonyban (diasztereomerek). A találmány vonatkozik mind az enantiomerekre, mind a diasztereomerekre, mind ezek megfelelő keveré-



keire. Az enantiomereknek és a diasztereomereknek ezeket a keverékeit sztereokémiaailag egységes összetevőkre választhatjuk szét ismert módon.

A találmány szerinti vegyületek létezhetnek sóik formájában is. E helyen általánosságban szerves vagy szervetlen bázisokkal vagy savakkal képzett sókra hivatkozunk.

A találmány céljából a fiziológiailag elfogadható sók az előnyösek. A találmány szerinti vegyületek fiziológiailag elfogadható sói lehetnek a találmány szerinti vegyületek ásványi savakkal, karbonsavakkal vagy szulfonsavakkal képzett sói. Különösen előnyös példák a sósavval, a hidrogén-bromiddal, a kén-savval, a foszforsavval, a metánszulfonsavval, az etánszulfonsavval, a toluolszulfonsavval, a benzolszulfonsavval, a naptalinszulfonsavval, az ecetsavval, a propionsavval, a tejsavval, a borkősavval, a citromsavval, a fumársavval, a maleinsavval vagy a benzoésavval képzett sók.

A fiziológiailag elfogadható sók hasonlóképpen lehetnek a találmány szerinti vegyületek fém- vagy ammóniumsói. Különösen előnyös példák a nátrium-, kálium-, magnézium- vagy kalciumsók, és az ammóniából és szerves aminokból, így például etil-aminból, di- és trietil-aminból, di- és trietanolaminból, diciklohexil-aminból, dimetilaminoetanolból, argininből, lizinből, etiléndiaminból és 2-feniletilaminból le származtatott sók.

A találmány körébe tartoznak ammóniumvegyületek is, amelyeket előállíthatunk úgy, hogy a szabad aminokat alkilezéssel átalakítjuk.

A találmány szerinti vegyületek lehetnek hidrátjaik és/vagy szolvátjaik formájában is.

A találmány céljából a szubsztituensek általában az alábbi jelentésekkel rendelkeznek:

a 6-10 szénatomos arilcsoport a találmány céljából egyértékű, 6-10 szénatomot tartalmazó aromás csoportot jelent. Az előnyös arilcsoportok a fenil- és a naftilcsoport.

A 6-10 szénatomos arilénecsoport a találmány céljából egy kétértékű, 6-10 szénatomot tartalmazó aromás csoportot jelent. Példaként megemlíthetjük az alábbiakat: benzol-1,2-diil-, benzol-1,3-diil-, benzol-1,4-diil-, naftalin-1,2-diil-, naftalin-1,3-diil-, naftalin-1,4-diil-csoport. Előnyös a benzoldiil- (fenilén-), különösen a benzol-1,3-diil-csoport.

Az 5-10-tagú heteroaril-csoport a találmány céljából egyértékű 5-10-tagú, heteroatomot tartalmazó aromás csoport, amely 1-4 heteroatomot tartalmaz, előnyösen oxigén-, kén- és nitrogénatomok közül. A heteroaril-csoport kapcsolódhat egy gyűrűs szénatomon és egy gyűrűs heteroatomon keresztül. A kapcsolódás előnyösen egy gyűrűs szénatomon keresztül történik meg. Példaként megemlíthetjük az alábbiakat: fur-2-il-, fur-3-il-, tienil-, pirrol-1-il-, pirrol-2-il-, pirrol-3-il-, imidazol-1-il-, imidazol-2-il-, pirazolil-, tiazolil-, oxazolil-, pirid-2-il-, pirid-3-il-, pirid-4-il-, pirazinil-, pirimidinil-, piridazinil-, indolizinil-, indol-1-il-, indol-2-il-, indol-4-il-, indol-7-il-, benzo[b]tienil-, benzo[b]furil-, indazolil-, kinolil-, izokinolil-, naftiridinil- vagy kinazolinilcsoport. Előnyös a piridil- és a kinolilcsoport.

Az 5-6-tagú heteroaril-csoport a találmány céljából egyértékű 5-6-tagú, heteroatomot tartalmazó aromás csoport, amely 1-4 heteroatomot tartalmazhat, előnyösen oxigén-, kén- és nitrogénatomok közül. A kapcsolódás előnyösen egy gyűrűs szénatomon keresztül történik meg. Példaként megemlíthetjük az alábbiakat: fur-2-il-, fur-3-il-, tienil-, pirrol-1-il-, pirrol-2-il-, pirrol-3-il-, imidazol-1-il-, imidazol-2-il-, pirazolil-, tiazolil-, oxazolil-, pirid-2-il-, pirid-3-il-, pirid-4-il-, pirazinil-, pirimidinil-, piridazinil-csoport. Előnyös a piridilcsoport.

A 3-7 hídbeli atomot tartalmazó telített vagy részlegesen telítetlen híd, amely a szomszédos gyűrűs atomokat összekapcsolja az aril- és heteroaril-csoportban, a találmány céljából egy hidrogénnel telített szénatomokból és/vagy heteroatomokból álló láncot jelent, ahol a heteroatomokat előnyösen oxigén-, kén- és nitrogénatomok közül választjuk. Az egyes hídbeli atomokat összeköthetik egyes kötések vagy bizonyos esetben többszörös kötések, előnyösen kettős kötések. A gyűrűs atomok az aril- vagy heteroaril-csoportban, amelyek összeköttetésben állnak, lehetnek orto-, meta- vagy para-helyzetben egymáshoz képest, ahol az orto helyzet az előnyös. Példaként megemlíthetjük az alábbiakat: propán-1,3-diil-, 1-aza-propán-1,3-diil-, 2-aza-propán-1,3-diil-, 1-tia-propán-1,3-diil-, 1-oxa-propán-1,3-diil-, bután-1,4-diil-, 1-aza-4-oxa-bután-1,4-diil-, 1,4-diaza-bután-1,4-diil-, but-2-én-1,4-diil-, pentán-1,5-diil-, hexán-1,6-diil-, heptán-1,7-diil-csoport. A hidakat tartalmazó aril- vagy heteroaril-csoportokra példaként megemlíthetjük az alábbiakat: indán-4-il-, indén-4-il-, indolin-5-il-, kromán-6-

-il-, kromén-6-il-, 1,2,3,4-tetrahidronaftalin-5-il-, 5H-pirido[2,3-d][1,2]oxazin-3-il-csoport. A híd előnyösen telített és a híd 3-5 szénatomot tartalmaz, de lehetséges, hogy a hídbe-
li szénatomok egyike oxigénatommal, kénatommal vagy nitrogénatommal van felcserélve.

Az 5-10 szénatomos heteroarilén-csoport a találmány céljából kétértékű, 5-10-tagú, heteroatomot tartalmazó aromás csoportot jelent, amely 1-4 heteroatomot tartalmaz, előnyösen oxigén-, kén- és nitrogénatomok közül választva. A heteroarilén-csoport kapcsolódhat gyűrűs szénatomokon és/vagy gyűrűs heteroatomokon keresztül. A kapcsolódás előnyösen gyűrűs szénatomokon keresztül valósul meg. A két szomszédos csoport a heteroarilén-csoporthoz kapcsolódhat orto-, meta-, vagy ha az lehetséges, para-helyzetben. Előnyös a meta-helyzet. Példaként megemlíthetjük az alábbiakat: furán-2,3-diil-, furán-3,4-diil-, tiofén-2,3-diil-, tiofén-2,4-diil-, tiofén-2,5-diil-, pirrol-1,2-diil-, pirrol-2,3-diil-, pirrol-3,4-diil-, imidazol-diil-, pirazol-diil-, piridin-2,3-diil-, piridin-2,4-diil-, piridin-3,4-diil-, piridin-3,5-diil-, piridin-3,6-diil-, pirazin-diil-, pirimidin-diil-, piridazin-diil-, indolizin-diil-, indol-1,2-diil-, indol-2,3-diil-, indol-4,5-diil-, indol-4,6-diil-, indol-4,7-diil-, benzo[b]tiofén-diil-, benzo[b]furán-diil-, indazolin-diil-, kinolin-diil-, izokinolin-diil-, naftiridin-diil- vagy kinazolin-diil-csoport. Előnyös a piridin-diil- és a kinolin-diil-csoport.

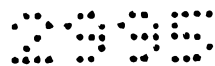
Az 5-6-tagú heteroarilén-csoport a találmány céljából kétértékű, 5-6-tagú, heteroatomot tartalmazó aromás csoportot jelent, amely 1-4 heteroatomot tartalmaz, előnyös oxigén-, kén-

és nitrogénatomok közül választva. A heteroarilén-csoport kapcsolódhat gyűrűs szénatomokon és/vagy gyűrűs heteroatomokon keresztül. A kötődés előnyösen gyűrűs szénatomokon keresztül történik meg. A két szomszédos csoport kapcsolódhat orto-, meta- vagy adott esetben para-helyzetben a heteroarilén-csoporthoz. Előnyös a meta-helyzet. Példaként megemlíthetjük az alábbiakat: furán-2,3-diil-, furán-3,4-diil-, tiofén-2,3-diil-, tiofén-2,4-diil-, tiofén-2,5-diil-, pirrol-1,2-diil-, pirrol-2,3-diil-, pirrol-3,4-diil-, imidazol-diil-, pirazol-diil-, piridin-2,3-diil-, piridin-2,4-diil-, piridin-3,4-diil-, piridin-3,5-diil-, piridin-3,6-diil-, pirazin-diil-, pirimidin-diil-, piridazin-diil-csoport.

Az 1-8 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport a találmány céljából egyenes láncú vagy elágazó láncú alkilcsoportot jelent 1-8 vagy 1-6 szénatommal. Előnyös egy olyan egyenes láncú vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely 1-6 szénatomot tartalmaz. Példaként megemlíthetjük az alábbiakat: metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, t-butil-, n-pentil- és n-hexil-csoport.

A 4-6 szénatomos alkilcsoport a találmány céljából egyenes láncú vagy elágazó láncú alkilcsoportot jelent 4-6 szénatommal. Példaként megemlíthetjük az alábbiakat: n-butil-, i-pentil-, n-pentil-, hexil-, heptil- vagy oktilcsoport. Előnyös az n-butil-, n-pentil- és n-hexil-csoport.

A részlegesen fluorozott 4-8 szénatomos alkilcsoport a találmány céljából egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportot jelent 4-8 szénatommal, ahol az alkilcsoport hidrogénatomjainak egy része fluoratomokkal lehet felcserélve, de az alkilcsoport



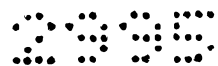
legalább egy hidrogénatomot tartalmaz. Példaként megemlíthetjük az alábbiakat: 4,4,4-trifluorbut-1-il-, 4,4,4-trifluor-3-trifluormetil-but-1-il-, 5,5,5-trifluor-pent-1-il-, 4,4,5,5,5-pentafluor-pent-1-il-csoport. Előnyös a 4,4,4-trifluorbut-1-il-csoport.

A 2-8 szénatomos alkenil- és 2-6 szénatomos alkenilcsoport a találmány céljából egyenes vagy elágazó láncú alkenilcsoportot jelent 2-8 vagy 2-6 szénatommal, és egy, vagy ahol ez lehetséges, több kettőskötéssel. Előnyös egy egyenes vagy elágazó láncú alkenilcsoport 2-4 szénatommal. Példaként megemlíthetjük az alábbiakat: vinil-, allil-, izopropenil- és n-but-2-én-1-il-, n-hex-3-én-1-il-, okt-4-én-2-il-csoport.

A 4-6 szénatomos alkenilcsoport a találmány céljából egyenes láncú vagy elágazó alkenilcsoportot jelent 4-6 szénatommal. Példaként megemlíthetjük az alábbiakat: n-but-2-én-1-il-, i-pentenil-, n-pentenil- vagy hexenilcsoport. Előnyös az n-but-2-én-1-il-, n-pent-2-én-1-il- és az n-hex-2-én-1-il-csoport.

A 2-8 szénatomos alkinil- vagy 2-6 szénatomos alkinilcsoport a találmány céljából egyenes láncú vagy elágazó alkinilcsoportot jelent 2-8 vagy 2-6 szénatommal. Előnyös egy egyenes láncú vagy elágazó alkinilcsoport 2-4 szénatommal. Példaként megemlíthetjük az alábbiakat: etinil-, n-prop-2-in-1-il- és n-but-2-in-1-il-csoport.

A 4-6 szénatomos alkinilcsoport a találmány céljából egyenes láncú vagy elágazó alkinilcsoportot jelent 4-6 szénatommal. Példaként megemlíthetjük az alábbiakat: n-but-2-in-1-il-, i-pentinil-, n-pentinil- vagy hexinilcsoport. Előnyös az n-but-2-in-1-il-, n-pent-2-in-1-il- és n-hex-2-in-1-il-csoport.



A 2-6 szénatomos alkándiilcsoport a találmány céljából egyenes láncú vagy elágazó alkándiilcsoportot jelent 2-6 szénatommal. Előnyös az egyenes láncú vagy elágazó alkándiilcsoport 2-4 szénatommal. Példaként megemlíthetjük az alábbiakat: etilén-, propilén-, propán-1,2-diil-, propán-2,2-diil-, bután-1,3-diil-, bután-2,4-diil-, pentán-2,4-diil-, 2-metil-pentán-2,4-diil-csoport.

Az 1-8 szénatomos alkoxi- vagy 1-6 szénatomos alkoxicssoport a találmány céljából egyenes láncú vagy elágazó alkoxicssoportot jelent 1-8 vagy 1-6 szénatommal. Előnyös az egyenes láncú vagy elágazó alkoxicssoport 1-6 szénatommal. Példaként megemlíthetjük az alábbiakat: metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, t-butoxi-, n-pentoxi- és n-hexoxi-csoport.

Az 1-8 szénatomos alkanoil- vagy 1-6 szénatomos alkanoilcsoport a találmány céljából egyenes láncú vagy elágazó alkanoilcsoportot jelent 1-8 vagy 1-6 szénatommal. Példaként megemlíthetjük az alábbiakat: acetil-, propionil-, butiril-, izobutiril-, butilkarbonil-, izobutilkarboil-, pentilkarbonil- és hexilkarbonil- vagy heptilkarbonil-csoport. Előnyös egy egyenes láncú vagy elágazó alkanoilcsoport 1-4 szénatommal. Különösen előnyös az acetil- és a propionilcsoport.

A 3-8 szénatomos cikloalkil- és 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport a találmány céljából 3-8 vagy 3-6 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoportot jelent. Példaként megemlíthetjük az alábbiakat: ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil-csoport. Előnyös a ciklopentil- és a ciklohexilcsoport.

A halogénatom kifejezés a találmány céljából fluor-, klór-, bróm- és jódatomot jelent. Előnyös a klór- vagy fluoratom.

A tri-(1-6 szénatomos alkil)-aminok a találmány céljából tercier aminokat jelentenek, ahol az aminocsoport nitrogénatomja három egymással megegyező vagy egymástól különböző alkilcsoporttal szubsztituált. Példaként megemlíthetjük az alábbiakat: trietil-amin, diizopropil-etil-amin, tri-n-propil-amin.

Előnyösek az olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

A jelentése 6-10 szénatomos aril- vagy 5-10-tagú heteroaril-csoport,

ahol az aril- és heteroaril-csoport adott esetben egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált az alábbiak közül választott csoportokkal: 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkanoil-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, halogénatom, nitro-, ciano-, hidroxil- és trifluormetoxi-csoport, ahol az 1-6 szénatomos alkilcsoport maga adott esetben halogénatommal vagy hidroxilcsoporttal szubsztituált,

D jelentése fenilén- vagy 5-6-tagú heteroarilén-csoport, ahol a fenilén- és a heteroarilén-csoport adott esetben egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált az alábbiak közül választott csoportokkal: 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, halogénatom, nitro-, ciano-, trifluormetil- és trifluormetoxi-csoport, és

R^1 jelentése 4-8 szénatomos alkilcsoport, vagy
 2-8 szénatomos alkilcsoport, ahol a szénláncot egy vagy két
 heteroatom szakítja meg -O- és -S- csoport közül választva
 és
 ahol az alkilcsoport adott esetben egyszeresen vagy több-
 szörösen halogénatommal szubsztituált,
 és ezek sói,
 azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek a kivételével,
 amelyekben D jelentése fenilénecsopót és R^1 jelentése
 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutilcsoport, és
 az [1,1'-bifenil]-4-il-1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-hepta-
 dekafluor-1-oktánszulfonát és
 az [1,1'-bifenil]-2-il-1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-hepta-
 dekafluor-1-oktánszulfonát
 kivételével.

Hasonlóan előnyösek azok az (I) általános képletű vegyüle-
 tek és sóik, ahol a képletben

A jelentése 6-10 szénatomos arilcsoport vagy 5-10-tagú
 heteroaril-csoport,
 ahol a szomszédos gyűrűs atomok az aril- és heteroaril-
 csoportokban adott esetben 3-5 hídbeli szénatomot tartal-
 mazó telített hídcsoporttal vannak összekapcsolva,
 és ahol az aril-, heteroarilrész és a híd adott esetben 1-
 -3-szorosan szubsztituált az alábbiak közül választott cso-
 portokkal: 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-,
 1-6 szénatomos alkanoilcsoport, halogénatom, nitro-,
 ciano-, hidroxil-, trifluormetoxi-csoport, $-CONR^3R^4$,
 $-NR^7COR^8$ és $-NR^{11}R^{12}$ általános képletű csoport, ahol az 1-6

szénatomos alkilcsoport önmaga adott esetben halogénatommal, hidroxilcsoporttal vagy $-NR^{13}R^{14}$ általános képletű csoporttal szubsztituált,

ahol

$R^3, R^4, R^7, R^8, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ és R^{14} egymással megegyezik vagy egymástól különböző és jelentésük hidrogénatom, adott esetben hidroxilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxilcsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport;

D jelentése feniléncsoport vagy 6-tagú heteroarilén-csoport, ahol a fenilén- és heteroarilén-csoport adott esetben 1-3-szorosan szubsztituált az alábbiak közül választott csoportokkal: 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, nitro-, ciano-, trifluormetil- és trifluormetoxi-csoport,

és

R^1 jelentése adott esetben részlegesen fluorozott 4-8 szénatomos alkilcsoport.

Különösen előnyösek azok a (I) általános képletű vegyületek és sóik, ahol a képletben

A jelentése fenil-, indanil- vagy 1,2,3,4-tetrahidronaftilcsoport,

ahol a gyűrűk adott esetben 1-3-szorosan szubsztituáltak az alábbiak közül választott csoportokkal: 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, ciano-, trifluormetil- és trifluormetoxi-csoport;

D jelentése 1,3-feniléncsoport, ahol a feniléncsoport adott esetben legfeljebb kétszer szubsztituált az alábbiak közül

választott csoportokkal: 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, ciano-, trifluormetil- és trifluormetoxi-csoport, és

R^1 jelentése 4,4,4-trifluor-but-1-il- vagy n-pentil-csoport.

Kidolgoztunk továbbá egy eljárást a (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyre jellemző, hogy

[A] egy (II) általános képletű vegyületet - ahol a képletben A és D jelentése a fentiekben megadott -

inert oldószerben alkalmas bázis jelenlétében egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk - ahol a képletben

X^1 jelentése távozó csoport és

R^1 jelentése a fentiekben megadott -

vagy

[B] egy (IV) általános képletű vegyületet - ahol a képletben

A jelentése a fentiekben megadott és

X^2 jelentése $-B(OR^{16})_2$, $-SnR^{17}_3$, $-ZnR^{18}$ vagy $-SiR^{19}Cl_2$ általános képletű csoport, ahol

R^{16} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy

két R^{16} csoport együtt 2-6 szénatomos alkándiilcsoportot vagy benzol-1,2-diil-csoportot jelent és

R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport - inert oldószerben palládium katalizátor és bázis jelenlétében egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk - ahol a képletben

X^3 jelentése alkalmas távozó csoport és

D és R^1 jelentése a fentiekben megadott -



és adott esetben az [A] vagy [B] reakció után a reakciótermékekben levő szubsztituenseket szokásos eljárásokkal származékképzésnek vetjük alá.

A találmány szerinti [A] eljárást például az 1. reakcióvázlattal és a [B] eljárást például a 2. reakcióvázlattal szemléltethetjük.

Az inert oldószerek a találmány értelmében olyan oldószerek, amelyek a választott reakciókörülmények között változatlanok maradnak, vagy csak jelentéktelen mértékben változnak.

Az [A] eljáráshoz alkalmas inert oldószerekre példák az éterek, így például dietil-éter, glikol-monometil- vagy -dimetil-éter, dioxán vagy tetrahidrofurán, vagy a szénhidrogének, így például benzol, p-krezol, toluol, xilol, ciklohexán vagy petróleum frakciók vagy halogénezett szénhidrogének, így például metilén-klorid, kloroform, tetraklórmétán vagy dimetil-szulfoxid, dimetil-formamid, hexametilfoszfor-triamid, etil-acetát, piridin, trietil-amin vagy pikolin. Hasonlóan lehetséges az említett oldószerek elegyeit vagy vízzel alkotott kétfázisú rendszereit alkalmazni. Különösen előnyösek a metilén-klorid, metilén-klorid/víz, tetrahidrofurán, dioxán és a dioxán/víz.

Az [A] reakcióhoz alkalmas bázisok a szerves aminok, különösen tri-(1-6 szénatomos alkil)-aminok, így például trietil-amin vagy diizopropil-etil-amin vagy heterociklusok, így például piridin, metil-piperidin, piperidin vagy N-metil-morfolin, alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidok vagy -karbonátok, így például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, nátrium-karbonát, kálium-karbonát vagy alkoholok, így például nátrium-metanolát



vagy nátrium-etanolát. Előnyös a trietil-amin és a nátrium-hidroxid.

A bázisokat általában 0,1 mol és 5 mol közötti mennyiségben, előnyösen 1 mol és 3 mol közötti mennyiségben alkalmazzuk, minden esetben az (I) általános képletű vegyület 1 móljára vonatkoztatva.

Az [A] eljárást adott esetben végrehajthatjuk egy fázistranszfer katalizátor jelenlétében is. Alkalmas fázistranszfer katalizátorok például az ammóniumsók, előnyösen a tetrabutilammónium-bromid.

Egy alkalmas X^1 távozó csoport például egy halogénatom, előnyösen klóratom vagy egy szulfonátcsoport, előnyösen triflátcsoport.

A reakciókat végrehajthatjuk atmoszférikus nyomáson, de növelt vagy csökkentett nyomáson is [például 0,5 és 3 bar között]. Általában atmoszférikus nyomást alkalmazunk.

Az [A] eljárást 0°C és 100°C közötti, előnyösen 0°C és 30°C közötti hőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson hajtjuk végre.

A [B] eljárás a (IV) és (V) általános képletű vegyületek redukív kapcsolása, ahogyan azt például az L. S. Hegedus "Organometallics in Synthesis" című könyvben [M. Schlosser, szerkesztő: Wiley (1994)] ismertetik. Palládium-katalizált redukív kapcsolásokat bórsavakkal ("Suzuki kapcsolás") ismertetnek például az alábbi szakirodalmi helyeken: *Tetrahedr. Lett.*, **26**, 2667-2670 (1985); *Chem. Commun.*, 1287-1289 (1984); A. Suzuki és T. N. Mitchell: "Metal-catalyzed cross-coupling reactions", szerkesztő: F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH,



Weinheim, 49. és az ezt követő oldalak, valamint a 167. és az ezt követő oldalak (1998)].

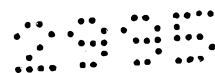
A [B] reakciólépéshez alkalmasnak bizonyuló inert oldószerrekre példák az alábbiak: szerves oldószerek, így éterek, így például dietil-éter, glikol-monometil- vagy -dimetil-éter, dioxán vagy tetrahidrofurán, vagy szénhidrogének, így például benzol, p-krezol, toluol, xilol, ciklohexán vagy petróleum frakciók, vagy halogénezett szénhidrogének, így például metilén-klorid, kloroform, tetraklórmétán vagy dimetil-szulfoxid, dimetil-formamid, hexametil-foszfotriamid, etil-acetát, piridin, trietil-amin vagy pikolin. Hasonlóan lehetséges az említett oldószerek keverékét alkalmazni, és adott esetben vízzel is képezhetünk keveréket. Különösen előnyös a dimetoxi-etán.

A palládium katalizátorokra példaként megemlíthetjük a Pd(II) vegyületeket, mint például a $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ -t és $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -t vagy a Pd(0) vegyületeket, mint például a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ vagy $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$.

A [B] eljáráshoz előnyös bázisok az alkálifém-karbonátok és -hidrogén-karbonátok, különösen a nátrium-karbonát, az alkálifém-hidroxidok, különösen a nátrium-hidroxidok és a szerves aminok, különösen a tri(1-6 szénatomos alkil)-aminok, így például a trietil-amin.

Az X^3 távozó csoport lehet például halogénatom, előnyösen bróm- vagy jódatom vagy triflátcsoport.

A bázisokat általában 0,1 mol és 5 mol közötti, előnyösen 1 mol és 3 mol közötti mennyiségben alkalmazzuk, minden esetben a (IV) általános képletű vegyület 1 móljára vonatkoztatva.



A reakciókat végrehajthatjuk atmoszférikus nyomáson, de növelt vagy csökkentett nyomáson is (például 0,5 és 5 bar között). Általában atmoszférikus nyomást alkalmazunk.

A reakciókat -20°C és 120°C közötti, előnyösen 0°C és 90°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Az [A] vagy [B] reakció reakciótermékeinek származékképzését végrehajthatjuk szokásos eljárásokkal, és ide tartozik a redukció, oxidáció, hidrolízis és/vagy kondenzáció.

A (II) általános képletű vegyületek ismertek vagy előállíthatók általánosan ismert eljárásokkal, például úgy, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet - ahol a képletben

A jelentése a fentiekben megadott és

X^4 jelentése a fentiekben X^3 -nál megadott, és ez utóbbival lehet megegyező vagy ettől különböző -

egy (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk - ahol a képletben

X^5 jelentése a fentiekben X^2 -re megadott, és lehet ez utóbbival megegyező vagy ettől különböző,

D jelentése a fentiekben megadott,

R^{20} jelentése alkalmas hidroxil védőcsoport, előnyösen metil-, benzil-, allil-, metoximetil-, 2-trimetilszililettoximetil- vagy trimetilszililcsoport -

a [B] folyamatnál jelzett körülmények között, és ezt követően a hidroxil-védőcsoportot eltávolítjuk alkalmas körülmények között.

A hidroxil-védőcsoportok beépítése és eltávolítása ismert [lásd például T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. kiadás, New York (1991) és az ott



idézett irodalmi helyeket; *J. Org. Chem.*, **64**, 9719-9721 (1999)].

A (II) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk úgy is, hogy egy (VIII) általános képletű vegyületet - ahol a képletben

A jelentése a fentiekben megadott és

X^6 jelentése a fentiekben X^2 -nél megadott, és ez utóbbival lehet megegyező vagy ettől különböző -

egy (IX) általános képletű vegyülettel kapcsolunk, ahol a képletben

X^7 jelentése a fentiekben X^3 -nál megadott, és ez utóbbival lehet megegyező vagy ettől különböző,

D jelentése a fentiekben megadott,

R^{21} jelentése a fentiekben R^{20} -nál megadott, és ez utóbbival lehet megegyező vagy ettől különböző -

a [B] eljárásnál jelzett reakciókörülmények között.

Abban az esetben, ha a (II) általános képletű vegyületekben A jelentése oxazol, tiazol vagy pirazolgyűrű, ezeket előállíthatjuk úgy, hogy egy (X) általános képletű vegyületet - ahol a képletben

D és R^{20} jelentése a fentiekben megadott -

egy (XI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk - ahol a képletben

X^8 jelentése a fentiekben X^3 -nál megadott, és

R^{22} jelentése 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil-, 2-8 szénatomos alkinil-, trifluormetil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport -



így (XII) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol a képletben

D , R^{20} és R^{22} jelentése a fentiekben megadott,

vagy

egy (XIII) általános képletű vegyületet - ahol a képletben

X^9 jelentése a fentiekben X^3 -nál megadott, és

D és R^{20} jelentése a fentiekben megadott -

egy (XIV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk - ahol a képletben

R^{23} jelentése a fentiekben R^{22} -nél megadott -

így (XV) általános képletű vegyületeket kapunk - ahol a képletben

D , R^{20} és R^{23} jelentése a fentiekben megadott,

vagy

egy (XVI) általános képletű vegyületet - ahol a képletben

D és R^{20} jelentése a fentiekben megadott, és

R^{24} jelentése a fentiekben R^{22} -nél megadott -

hidrazinnal, hidrazin-hidrátval vagy hidrazinsókkal reagáltatunk,

így (XVII) általános képletű vegyületet kapunk - ahol

D , R^{20} és R^{24} jelentése egyaránt a fentiekben megadott -

és végül az R^{20} hidroxil-védőcsoportot alkalmas körülmények között eltávolítjuk a (XII), (XV) vagy (XVII) általános képletű vegyületekből.

A (X), (XI), (XIII), (XIV) és (XVI) általános képletű vegyületek kereskedelmi forgalomban kaphatók, a szakirodalomból ismertek vagy előállíthatók a szakirodalomból ismert eljárásokkal analóg módon.



Az olyan (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben A és D egy heteroatomon, így például nitrogénatomon és egy szénatomon keresztül kapcsolódik, ismertek és előállíthatók a szakirodalomból ismert eljárásokkal analóg módon: 1-fenilpirazol-származékok szintézisét lásd például K. Kirschke: *Methoden der Organischen Chemie [Methods of organic chemistry] (Houben-Weyl)* (E. Schaumann, szerkesztő), Thieme Verlag, Stuttgart, 399-763 (1994); 1-fenilpirrol-származékok szintézisét lásd a *Heterocycles*, 75-82 (1996) vagy a *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 1516 (1973) szakirodalmi helyen; 1-fenilimidazol-származékok szintézisét lásd a *J. Med. Chem.*, **32**, 575-583 (1989) szakirodalmi helyen].

A (III) általános képletű vegyületek kereskedelmi forgalomban kaphatók, a szakirodalomból ismertek vagy előállíthatók a szakirodalomból ismert eljárásokkal analóg módon [vö. például *J. Chem. Soc.*, C, 1265 (1968); *Chem. Ber.*, **100**, 1696 (1967); fluorozott alkánszulfonil-kloridokat előállíthatunk például a WO-A-98/37061 számú nemzetközi közzétételi iratban vagy a DE-A 19 422 64 számú német közzétételi iratban ismertetett módon].

A (VI) és (IX) általános képletű vegyületek, ha X^4 vagy X^7 jelentése jód- vagy brómatom, kereskedelmi forgalomban kaphatók, a szakirodalomból ismertek, vagy előállíthatók a szakirodalomból ismert eljárások alkalmazásával [vö. például J. March, "Advanced Organic Chemistry", 4. kiadás, Wiley, 531-534 (1992) és az ott hivatkozott szakirodalmi helyek]. Ha X^4 és X^7 jelentése triflátcsoport, akkor a (VI) és (IX) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a megfelelő alkoholból ismert módon [triflátok mint távozó csoportok tekintetében vesd össze példá-



ul Synt., 1145-1147 (1990)]. A megfelelő alkoholok kereskedelmi forgalomban kaphatók, szakirodalomból ismertek vagy előállíthatók a szakirodalomból ismert eljárások útján [fenolok előállításának vonatkozásában vedd össze például J. March, "Advanced Organic Chemistry", 4. kiadás, Wiley, 1295. oldal (1992) és az ott hivatkozott szakirodalmi helyek].

A (VII) és (VIII) általános képletű vegyületek kereskedelmi forgalomban kaphatók, a szakirodalomból ismertek vagy előállíthatók a szakirodalomból ismert eljárásokkal analóg módon [aromás bórsavak és bórsavészterek esetén vedd össze például J. Chem. Soc., C, 566 (1966); J. Org. Chem., **38**, 4016 (1973); J. Org. Chem., **60**, 7508 (1995); Tetrahedr. Lett., 3447 (1997) vagy tributilón vegyületekhez lásd: Tetrahedr. Lett., **31**, 1347 (1990)].

A találmány továbbá (I) általános képletű vegyületekre és ezek sóira vonatkozik - ahol a képletben

A jelentése 6-10 szénatomos aril- vagy 5-10-tagú heteroaril-csoport,

ahol az aril- és heteroaril-csoportban a szomszédos gyűrűs atomok adott esetben egy telített vagy részlegesen telítetlen hídon keresztül kapcsolódnak össze, amely 3-7 hídbeli atomot tartalmaz szén, nitrogén, oxigén és kénatomok közül, és

ahol az aril- és heteroaril-csoport és a híd adott esetben egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált az alábbiak közül választott csoportokkal: 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil-, 2-8 szénatomos alkinil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, 1-8 szénatomos alkanoil-, 3-8 szénatomos



cikloalkilcsoport, halogénatom, nitro-, ciano-, hidroxil-, trifluormetoxi-csoport, $-\text{CO}_2\text{R}^2$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^7\text{COR}^8$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$ és $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ általános képletű csoport, ahol az 1-8 szénatomos alkilcsoport maga adott esetben szubsztituált halogénatommal, cianocsoporttal, hidroxilcsoporttal vagy $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ általános képletű csoporttal,

ahol

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} és R^{14} jelentése egymással azonosan vagy egymástól különbözően hidrogénatom, adott esetben hidroxilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituált 1-8 szénatomos alkil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport;

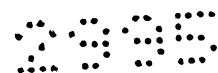
D jelentése 6-10 szénatomos arilén vagy heteroarilén-csoport 5-10 gyűrűs atommal, ahol az arilén- és heteroarilén-csoport adott esetben egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált az alábbiak közül választott csoportokkal: 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil-, 2-8 szénatomos alkinil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, 1-8 szénatomos alkanoil-, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, halogénatom, nitro-, ciano-, hidroxil-, trifluormetil-, trifluormetoxi-csoport és $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ általános képletű csoport;

ahol

R^{15} jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport és

R^1 jelentése 3-8 szénatomos alkilcsoport,

2-8 szénatomos alkilcsoport, ahol a szénláncot egy vagy több heteroatom vagy csoport megszakítja -O-, -S-, -SO- és -SO₂- közül,



2-8 szénatomos alkenilcsoport vagy
2-8 szénatomos alkinilcsoport,
ahol az alkil-, alkenil- és alkinilcsoportok adott esetben
egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal és/vagy
cianocsoporttal szubsztituáltak,
betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek és sóik
betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére, ahol a képletben

A jelentése 6-10 szénatomos aril- vagy 5-10-tagú heteroaril-
-csoport,

ahol az aril- és heteroaril-csoport adott esetben egyszerese-
sen vagy többszörösen szubsztituált az alábbiak közül vá-
lasztott csoportokkal: 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénato-
mos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 1-6 szénatomos al-
koxi-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, halogénatom, nitro-
-, ciano-, hidroxil- és trifluormetoxi-csoport, ahol az
1-6 szénatomos alkilcsoport maga adott esetben halogénatom-
mal vagy hidroxilcsoporttal szubsztituált,

D jelentése fenilén- vagy 5-6-tagú heteroarilén-csoport, ahol
a fenilén- és a heteroarilén-csoport adott esetben egyszerese-
sen vagy többszörösen szubsztituált az alábbiak közül vá-
lasztott csoportokkal: 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénato-
mos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 1-6 szénatomos al-
koxi-, 1-6 szénatomos alkanoil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-
csoport, halogénatom, nitro-, ciano-, trifluormetil- és
trifluormetoxi-csoport, és

R¹ jelentése 3-8 szénatomos alkilcsoport, vagy



2-8 szénatomos alkilcsoport, ahol a szénláncot egy vagy két heteroatom szakítja meg -O- és -S- közül választva és ahol az alkilcsoport adott esetben egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal szubsztituált.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol D jelentése meta-szubsztituált fenilén vagy 5- vagy 6-tagú heteroarilén-csoport.

Hasonlóan különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben D jelentése feniléncsoport vagy 6-tagú heteroarilén-csoport, ahol A és $-O-SO_2-R^1$ egymáshoz képest meta-helyzetben vannak a fenilén- vagy heteroarilén-gyűrűn.

Ezt az (a) szerkezeti képlettel szemléltethetjük.

Hasonlóan különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

R^1 jelentése 4-6 szénatomos alkilcsoport, ahol a szénatomot adott esetben egy vagy két heteroatom szakítja meg a -O-, -S-, -SO- vagy $-SO_2-$ közül választva,

4-6 szénatomos alkenilcsoport vagy

4-6 szénatomos alkinilcsoport,

ahol az alkil-, alkenil- és alkinilcsoportok adott esetben egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal és/vagy cianocsoporttal szubsztituáltak;

azzal a megkötéssel, hogy az alkil-, alkenil- és alkinilcsoport nem perfluorozott.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

R^1 jelentése 4,4,4-trifluorbut-1-il- vagy n-pentil-csoport.

Meglepő módon a találmány szerinti vegyületek értékes farmakológiai hatástartománnyal rendelkeznek, amelyeket nem lehetett előre látni.

A vegyületek kitűnnek azzal, hogy nagyon hatásos agonistái a CB1 receptornak, és bizonyos esetekben a CB2 receptornak. Ezeket alkalmazhatjuk önmagukban vagy kombinációban más hatóanyagokkal akut és/vagy krónikus fájdalom, és neurodegeneratív rendellenességek kezelésére és megelőzésére, különösen rák által indukált fájdalom és krónikus neuropátiás fájdalom, mint például diabetikus neuropátiával, herpesz utáni neuralgiával, perifériális idegkárosodással kapcsolatos fájdalom, centrális fájdalom (például agyisémia következményeképpen) és trigeminális neuralgia és más krónikus fájdalom, mint például lumbágó, hátfájás (alsó hátfájás) vagy reumás fájdalom kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek hasonlóan alkalmasak az agy elsődleges és/vagy másodlagos kóros állapotainak kezelésére, például agyi érgörcs során vagy utána, migrén, görcsös hajlam, hipoxia és/vagy anoxia, melynek eredete korábban nem került említésre, perinatális fulladás, autoimmun betegség, metabolikus és szervi rendellenességek, amelyek együtt járhatnak agykárosodással, valamint elsődleges agyi rendellenességek, például epilepszia következményeképpen fellépő agykárosodás és ateroszklerotikus és/vagy arterioszklerotikus változások kezelésére. A találmány szerinti vegyületek hasonlóan alkalmasak krónikus vagy pszichiátriai rendellenességek kezelésére is, mint például depresszió, neurodegeneratív rendellenességek, így például Alzheimer-kór, Parkinson-kór vagy Huntington-kór, szklerózis multiplex, amiotróf laterális szklerózis (ALS), akut és/vagy

krónikus vírusos vagy bakteriális fertőzések miatti neurodegeneráció és multi-infarktus demencia.

A vegyületeket alkalmazhatjuk továbbá gyógyszerekben hányás, hányinger, zöldhályog, asztma, étvágytalanság, görcsök, reuma, szedáltság és mozgási rendellenességek megelőzésére és kezelésére.

A találmány szerinti vegyülettel alkalmasak olyan rendellenességek kezelésére is, amelyeket bakteriális és/vagy vírusos fertőzések okoznak, amelyek az immunrendszerben bekövetkező közvetlen és/vagy közvetett változásokon alapulnak, vagy az immunrendszert érintő diszreguláción alapulnak, mint például helyi vagy szisztémás autoimmun betegségek (például lupus erythematosus annak minden variációjában), az ízületek gyulladásos és/vagy autoimmunológiai rendellenességei (például reumátoid arthritis, traumával kapcsolatos gyulladások), a váz- és izomrendszer gyulladásos és/vagy autoimmunológiai rendellenességei, gyulladásos és/vagy autoimmunológiai kóros folyamatok a belső szervekben (például Crohn-betegség, glomerulonephritis), a külső szervekben (például allergiás reakciók levegő által szállított antigének bekerülése miatt), valamint a központi idegrendszerben (például szklerózis multiplex, Alzheimer-kór, pszichiátriai rendellenességek) és az érzékelőszervekben, a vérképző rendszernek és magának az immunrendszernek a primer és/vagy szekunder és/vagy autoimmunológiai rendellenességei (például kilökődési reakciók, AIDS), valamint gyulladásos és/vagy immunológiai eredetű bőrrendellenességek kezelésére emberekben és állatokban. Ezek a vegyületek hatnak az említett rendellenességek közvetett tüneteire is, például a fájdalomra.



A vegyületeket előnyösen fájdalom, görcsös hajlam, agy isémiák, kraniocerebrális trauma és Parkinson-kór kezelésére használjuk.

A találmány szerinti vegyületek továbbá kitűnnek nagy metabolikus stabilitásukkal és nagymértékű orális biológiai hozzáférhetőségükkel. A vegyületek tehát különösen alkalmasak orális kezelésre.

A találmány szerinti vegyületek kannabinoid receptorokra gyakorolt *in vitro* hatását az alábbi biológiai vizsgálati eljárásokkal mutathatjuk be.

1. Patkány CB1 luciferáz riporter gén teszt

Patkány CHO_{CB1} riporter sejtvonalt törzstenyészeteként készítettük el a WO-A-98/37061 számú nemzetközi közzétételi irat 55. és azt követő oldalain ismertetett eljárással.

A következő vizsgálati protokollt használtuk a vegyületek szkrínelésére: a törzstenyészeteket 50% Dulbecco-féle módosított Eagle tápközeg/50% F-12 (DMEM/F12) összetételű, 10% FCS-sel kiegészített közegben tenyésztettük 37°C-on 10% szén-dioxidot tartalmazó atmoszférában, és mindig 2-3 nap elteltével 1:10 arányban osztottuk. A vizsgálandó tenyészeteket 5000 sejt/sor mennyiségben osztottuk szét 96-lyukú tálcákra, és 37°C-on 70 órán át tenyésztettük. A tenyészeteket ezután óvatosan mostuk foszfát-pufferelt sóoldattal, és szérummentes ultra-CHO közeggel (Bio-Whittaker) helyreállítottuk. A DMSO-ban oldott vegyületeket egyszer hígítottuk a közegben, és a vizsgálandó tenyészetekhez pipettáztuk (a DMSO maximális végkoncentrációja a vizsgálati elegyben 0,5%). 20 perccel később forsklolinot adtunk hozzá a tenyészetekhez, majd a tenyészeteket

inkubáltuk egy inkubátorban 37°C-on 3 órán át. A felülúszókat ezután eltávolítottuk és a sejteket 25 µl lízis reagens (25 mM trisz foszfát, pH=7,8 2 mM DTT-vel, 10% glicerin, 3% Triton X100) hozzáadásával lizáltuk. Közvetlenül ezután luciferáz szubsztrát oldatot (2,5 mM ATP, 0,5 mM luciferin, 0,1 mM koenzim A, 10 mM tricin, 1,35 mM MgSO₄, 15 mM DTT, pH=7,8) adtunk hozzá, és rövid ideig ráztuk, és a luciferáz aktivitást Hamamatsu kamerarendszer alkalmazásával mértük.

A G_i fehérjék inaktiválásához a vizsgálati tenyészeteket 5 ng/ml (végkoncentráció) pertusszisz toxinnal kezeltük 16 órával a vizsgálat előtt.

Az IC₅₀ értékeket a GraphPadPrism program alkalmazásával (Hill egyenlet, mégpedig: "one-site competition") alkalmazásával számítottuk.

A 3. és 17. példák ebben a vizsgálatban 2,4 nM illetve 16 nM IC₅₀ értékeket mutatnak.

2. nCB2 luciferáz riporter gén teszt

CHOLuc9 sejteket stabilan transzfektáltuk a humán CB2 receptorral. A transzfektálást, a klón szelekciót és a vizsgálat kifejlesztését a patkány CB1 receptorral kapcsolatos munkával analóg módon hajtottuk végre. Az alábbi protokollt használtuk a sejtek farmakológiai jellemzésére és a vegyületek vizsgálatára:

A törzstenyészeteket 50% Dulbecco-féle módosított Eagle tápközeg/50% F-12 (DMEM/F12) összetételű, 10% FCS-sel kiegészített közegben tenyésztettük 37°C-on 10% szén-dioxidot tartalmazó atmoszférában, és mindig 2-3 nap elteltével 1:10 arányban osztottuk. A vizsgálandó tenyészeteket 5000 sejt/sor mennyiségben osztottuk szét 96-lyukú tálcákra 5% FCS-t tartalmazó



DMEM/F12 közegben, és 37°C-on 70 órán át tenyésztettük. A tenyészeteket ezután eltávolítottuk a közegből, és szérummentes ultra-CHO közeggel (Bio-Whittaker) helyreállítottuk. A DMSO-ban oldott vegyületeket (200x végkoncentráció) a vizsgálandó tenyészetekhez pipettáztuk (a DMSO maximális végkoncentrációja a vizsgálati elegyben 0,5%). 20 perccel később forskloltint adtunk hozzá a tenyészetekhez, majd a tenyészeteket inkubáltuk egy inkubátorban 37°C-on 3,5 órán át. A felülúszókat ezután eltávolítottuk és a sejteket 25 µl lízis reagens (25 mM trisz foszfát, pH=7,8 2 mM DTT-vel, 10% glicerin, 3% Triton X100) hozzáadásával lizáltuk. Közvetlenül ezután 50 µl kétszeres töménységű luciferáz szubsztrát oldatot (5 mM ATP, 1 mM luciferin, 0,2 mM koenzim A, 10 mM tricin, 1,35 mM MgSO₄, 15 mM DTT, pH=7,8) adunk hozzá, és rövid ideig ráztuk, és a luciferáz aktivitást Hamamatsu kamerarendszer alkalmazásával mértük.

Az IC₅₀ értékeket a GraphPadPrism™ program alkalmazásával (Hill egyenlet, mégpedig: "one-site competition") alkalmazásával számítottuk.

3. Kötődés a patkány kéreg membránokhoz

Membránfehérjét preparáltunk különféle szövetekből és sejtekből szokásos eljárásokkal. Puffert, jelzett ligandumot, DMSO-t vagy vizsgálandó vegyületet pipettázunk össze, majd 100 µg fehérjét adunk hozzá, és az elegyet óvatosan elkeverjük és vízfürdőben inkubáljuk 30°C-on 60 percen át. Az inkubációs idő letelte után a reakciót leállítjuk, jéggel hűtött inkubációs puffer hozzáadásával minden egyes csőhöz. Szűrjük, majd 3/4 ml inkubációs pufferrel mossuk. A szűrleteket minifiolákba visszük

át, és a radioaktivitást egy folyadék szcintillációs számláló alkalmazásával meghatározzuk.

A találmány szerinti vegyületek metabolikus stabilitását az alábbi *in vitro* vizsgálati eljárásban találjuk meg.

4 Mikroszomális stabilitási vizsgálat

A találmány szerinti vegyületek metabolikus stabilitását mérhetjük patkány máj mikroszómákban [a *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **283**, 46-58 (1997) szakirodalmi helyen ismerttetett analóg módon].

A mikroszomális stabilitást meghatározásához, és a lehetséges maximális biológiai elérhetőség (F_{max}) extrapolálásához a májban lejátszódó első áthaladási ("first-pass") effektus miatt (1. fázisú reakciók) a vegyületet kis koncentrációban inkubáltuk mikroszomális fehérjével, kofaktorok hozzáadásával 37°C-on 15 percig.

Az inkubáció és a mintavétel egy módosított automata pipettázóberendezésen zajlik (Canberra Packard).

A találmány szerinti vegyületek biológiai elérhetőségét és más farmakokinetikai paramétereit *in vivo* meghatározhatjuk az alábbi módon:

5. Farmakokinetika patkányokban

a) Intravénás infúzió

A vegyületet egy "Brannüle"-ön keresztül infuzionáltatjuk egy laterális farokvénába közvetlenül a véráramba 15 perc leforgása alatt. Egy kalibrált 20 ml-es fecskendőt használunk a választott dózis és térfogat pontos beadásához. Egy Braun Melsungen 152440/1 számú pumpát használunk az infúzióhoz.

b) Orális beadás

A vegyületet boluszként gyomorszondán át adjuk be.

Mintavétel és feldolgozás

Vér és plazma

Vérmintákat gyűjtöttünk katéterezett állatokból (nyaki véna) heparinizált csövekbe. A vért centrifugáljuk és a plazmát elemzéshez (LC-MS-MS) alkalmas módon elkészítjük. A plazmát -15°C-nál alacsonyabb hőmérsékleten tároljuk az elemzésig.

d) A 2. példa szerinti vegyület farmakokinetikai eredményei

A mikroszomális adatok (patkány máj mikroszómák) akár 100%-os maximális biológiai elérhetőséget jósolnak.

Az *in vivo* kísérletekből (patkány) származó farmakokinetikai paraméterek:

Orális adatok: (dózis 3 mg/kg): AUC_{norm} : 0,322 kg·h/l, $C_{max, norm}$: 0,0674 kg/l, t_{max} : 3 óra, $t_{1/2}$: 1,7 óra, F: 100%.

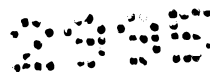
I.V. adatok: (dózis: 0,3 mg/kg): CL: 3,1 l/h/kg, V_{ss} : 5,8 l/kg, $t_{1/2}$: 2,2 óra.

A találmány szerinti vegyületek *in vivo* hatását láthatjuk például az alábbi állatmodellekben:

6. Hipotermia (patkány)

A CB1 receptorokra gyakorolt *in vivo* agonista hatást patkány hipotermia vizsgálati eljárásban vizsgáltuk.

5 perccel azután, hogy meghatároztuk az alap testhőmérsékletet egy nyelőcsővi hőmérő szondával, beadtuk (orálisan) a vizsgálandó vegyületet. Egy kontroll csoport hasonlóképpen orálisan csak a vizsgálandó vegyületekhez használt oldószert kapja (Cremophors EL 1-10% + desztillált víz). A testhőmérsékletet



120 és 240 perccel az orális beadás után megmérjük. Az egyes dózisokhoz tartozó csoport 5-7 állatból (patkány) áll.

Patkány hipotermia agonizmus vizsgálat

Példa	ED _{-1°C} ^{a)} [mg/kg]
2.	5 mg/kg

^{a)} A testhőmérséklet 1°C-kal való csökkentéséhez hatásos dózis.

A találmány szerinti vegyületek fájdalmas állapotok kezelésére való alkalmasságát az alábbi állatmodellekben mutathatjuk be.

7. Ülőideg ágak átvágása (axotómia) patkányban (krónikus fájdalom modell)

Pentobarbitálos érzéstelenítés közben egy ülőideg hármaskeresztágazását kiemeljük, és a szárcapocscsonthoz és a sípcsontcsonthoz vezető ágakat átvágjuk, miután az idegeket elkötöttük az axotómia helyéhez közel eső helyen. A kontroll állatok egy ál-operáción mennek keresztül. Az operáció után az idegátvágáson átesett állatokban krónikus mechanikai allodynia és fokozott hőre való érzékenység fejlődik ki.

A mechanikai allodyníát az ál-operált állatokkal összehasonlítva egy nyomásátalakító segítségével vizsgáljuk (elektronikus von Frey aneszteziométer, IITC Inc.-Life Science Instruments, Woodland Hills, CA, USA).

A termális hiperalldéziát meghatározhatjuk úgy, hogy mérjük azt a késleltetési időt, amelyen belül egy patkány elveszi az egyik lábát egy sugárzó hőforrással érintett területről (talp teszt, Ugo Basile (Milan)).

A vegyületet különféle beadási utakon adtuk be (i.v., i.p., orálisan, i.t., i.c.v., transzdermálisan) különböző időekkel a fájdalom vizsgálat előtt.

A 2. példa szerinti vegyület 1 mg/kg orális minimális hatékony dózissal csökkenti a hiperalgéziát a modellben (akut beadás, 60 perccel a vizsgálat előtt).

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatóságát például neurodegeneratív rendellenességek kezelésére bemutathatjuk a permanens fokális agy isémia modellben patkányban (MCA-O) vagy a szubdurális hematoma modellben patkányban (SDH) (WO-A-98/37061, 60. és ezt követő oldalak).

8. 6-Hidroxidapomin (6-OH-DA) sérülés patkányban

A dopaminerg nigrostriatális és striatopallidális neurotransmisszió degenerációja a Parkinson-kór fő jellemvonása. A Parkinson-kór klinikai képe nagymértékben stimulálható egy állatmodellben, amelyben a neurotoxin 6-OH-DA-t intracerebrálisan injektáljuk patkányokba.

Hím patkányokat (Harlan Winkelmann, Németország; testtömeg a vizsgálat kezdetekor: 200-250 g) használtunk az ismertetett kísérletekhez. A kísérleti állatokat ellenőrzött körülmények (páratartalom, hőmérséklet) között tartottuk 12 órás fény/sötétség ciklussal. A kísérletben részt nem vevő állatoknak szabad hozzáférésük volt vízhez és táplálékhoz.

Az operáció napján 30 perccel a sérülés létrehozása előtt pargylint (Sigma, St. Louis, MO, USA; 50 mg/kg i.p.) és dezmetilimipramin-hidrokloridot (Sigma; 25 mg/kg i.p.) adtunk be az állatoknak, hogy elnyomjuk a 6-hidroxidopamin metabolizmust, illetve hogy megelőzzük a 6-hidroxidopamin-felvételt a

noradrenerg struktúrákba. Azután, hogy 50 mg/kg i.p. nátrium-pentobarbitállal érzéstelenítést váltottunk ki, a kísérleti állatokat egy sztereotaktikus keretben rögzítettük. A nigrostriatális neurotranszmissziós sérülést egy egyoldali egyszeri 8 µg 6-OH-DA HBr injekcióval (Sigma, St. Louis, MO, USA) váltottuk ki, 4 µl 0,01% töménységű aszkorbinsav/sóoldatban oldva. Az oldatot lassan, 1 µl/perc sebességgel injektáltuk be. A König és Klippel injekciós koordináták: 2,4 mm elülső, 1,49 mm oldalsó és -2,7 mm ventrális. Az injekció után a bőr alá szúrt tűt egy helyben hagytuk 5 percig, hogy megkönnyítsük a neurotoxin diffúzióját.

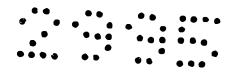
Az operáció után az állatokat egy meleg lemezre helyeztük, és miután a megfigyelés alatt visszanyerték eszméletüket, visszahelyeztük a ketrecükbe, és táplálékot és vizet tetszésük szerint kaptak.

Az aktív vegyület csoportban az állatokat a vegyületekkel, az operáció utáni első naptól a kísérlet végéig, 28 nappal az operáció utánig kezeltük.

A sérülés utáni mozgási hiányosságokat az alábbi vizsgálat-tal értékeltük ki mennyiségileg, ahogyan azt a megfelelő szakirodalomban ismertetik:

a) Lépcsős vizsgálat ("Staircase Test"; első láb koordinációs vizsgálat)

Barnéoud és munkatársai: "Effects of complete and partial lesions of the dopaminergic mesotelencephalic system on skilled forelimb use in the rat.", *Neuroscience*, **67**, 837-848 (1995).



b) Gyorsuló rotarod vizsgálat ("Accelerating rotarod test"; egyensúly vizsgálat)

Spooren és munkatársai: "Effect of the prototypical mGlu₅ receptor antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine on rotarod, locomotor activity and rotational responses in unilateral 6-OHDA-lesioned rats." *Eur. J. Pharmacol*, **406**, 403-410 (2000).

c) Az első lábak húzóerejének mérése

Dunnet és munkatársai: "A lateralised grip strength test to evaluate unilateral nigrostriatal lesions in rats." *Neurosci. Lett.*, **246**, 1-4 (1998).

Például az első lábak koordinációjának javulása a lépcső vizsgálatban megfigyelhető 1,0 mg/kg dózisban orálisan bid. beadott 2. példa szerinti vegyület esetén.

Az új aktív vegyületeket ismert módon átalakíthatjuk szokásos készítményekké, így tablettákká, bevonatos tablettákká, pirulákká, granulátumokká, aeroszolokká, szirupokká, emulziókká, szuszpenziókká és oldatokká inert, nem toxikus, gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagok és oldószerek alkalmazásával. Ezekben a terápiásan aktív vegyület minden esetben mintegy 0,5 és 90 tömeg% közötti koncentrációban kell hogy legyen az egyéb keverékre vonatkoztatva, azaz olyan mennyiségekben, amely elegendő a kijelölt dózistartomány eléréséhez.

A készítményeket például úgy állítjuk elő, hogy az aktív vegyületeket oldószerekkel és/vagy hordozóanyagokkal és ahol ez megfelelő, emulgeálószerrel és/vagy szétesést elősegítő szerekkel hígítjuk; és például abban az esetben, ha hígítószerként

vizet használunk, adott esetben szerves oldószereket alkalmazhatunk kiegészítő oldószerekként.

A beadás szokásos úton játszódik le, előnyösen orálisan, transzdermálisan vagy parenterálisan, különösen perlinguálisan vagy intravénásan. Azonban lejátszódhat inhalálás útján is a szájon vagy az orron keresztül, például sprayk segítségével, vagy topikálisan a bőrön keresztül.

Általában előnyösnek bizonyult mintegy 0,001 és 10 mg/kg mennyiség orális beadása, előnyösen 0,005 és 3 mg/testtömeg kg között a hatékony eredmény eléréséhez.

Azonban szükség lehet adott esetben eltérni a kijelölt mennyiségektől, különösen a testtömegtől és a beadás módjától, a gyógyszerre adott egyedi választól, a formulázás természetétől és a beadás idejétől és időközzeitől függően. Így bizonyos esetben sikerrel járhatunk a fent említett minimális mennyiség-nél kisebb mennyiséggel is, míg más esetekben az említett felső határt túl kell lépni. Nagyobb mennyiségek beadása esetén tanácsos lehet ezeket több egyedi dózissra elosztani a nap során.

A kiindulási vegyületek és összehasonlító példák szerinti vegyületek retenciós idejének meghatározását HPLC-vel az alábbi körülmények között hajtottuk végre.

Oszlop: Kromasil C18 60*2; beinjektált térfogat 1,00 µl; áramlási sebesség: 0,75 ml/perc; eluens: A=0,01 M vizes H₃PO₄, B=CH₃CN; gradiens [t(perc): A/B]: 0: 90/10; 0,5: 90/10, 4,5: 10/90; 6,5: 10/90; 7,5: 90/10.

Kiindulási vegyületek**1A. példa****3-(3-Klórphenil)-fenol****a) 3-(3-Klórphenil)fenil-metil-éter [(1) képletű vegyület]**

Argongáz atmoszféra alatt 1,42 ml 2 M nátrium-karbonát-oldatot, 12,5 mg diklórbisz-(trifenilfoszfin)palládium(II)-t és 236 mg (1,550 mmol) 3-metoxifenilbórsavat [*J. Chem. Soc. Perkin I*, 2591-97 (1996)] hozzáadunk 250 mg (1,293 mmol) 3-brómklórbenzolhoz 2,5 ml dimetoxietánban, és az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával 18 órán át forraljuk. Hűlés után a reakcióelegyet 3 g Extrelut® NT3-mal (Merck) töltött cartridge-on keresztül szűrjük, és a terméket diklórmetánnal mossuk. Az oldószer csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk szilikagélen (0,04-0,063 mm), ciklohexán és diklórmetán 6:1 arányú elegyével mozgó fázisként.

Hozam: 261 mg (az elméleti 92,5%-a)

R_f (ciklohexán/diklórmetán 6/1)=0,36

MS (EI): 219 (M+H)

HPLC, retenciós idő=5,28 perc.

b) 3-(3-Klórphenil)-fenol [(2) képletű vegyület]

220 mg (1,01 mmol) 1Aa) példa szerinti 3-(3-klórphenil)fenil-metil-étert feloldunk 2 ml jégcetben, és 1,3 ml 48% töménységű vizes hidrogén-bromid hozzáadása után forrásponton keverjük 4 órán át. A reakcióelegyet szárazra pároljuk csökkentett nyomáson, a maradékot 1,5 ml vízzel és 10 ml diklórmetánnal elegyítjük és egy 3 g Extrelut® NT3-mal (Merck) töltött cartridge-ra töltjük, és a terméket diklórmetánnal mossuk. Az

oldószeret csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot kromatográfiásan tisztítjuk szilikagélen (0,04-0,063 mm) ciklohexán és diklórmétán 10:1 arányú elegyével mozgó fázisként.

Hozam: 204 mg (az elméleti 98%-a)

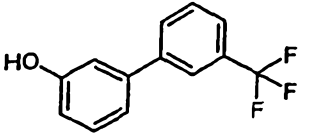
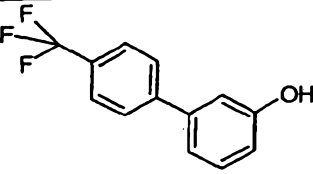
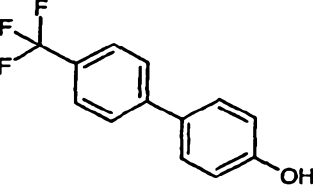
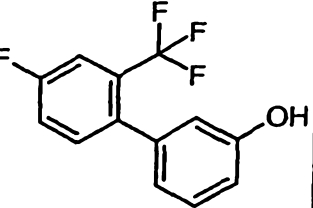
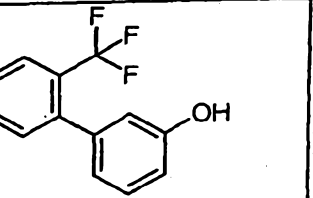
R_f (ciklohexán/diklórmétán 10/1)=0,24

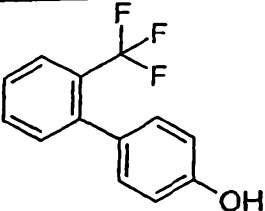
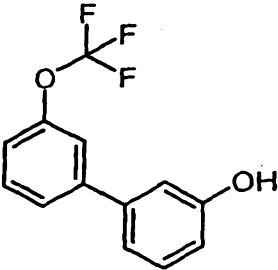
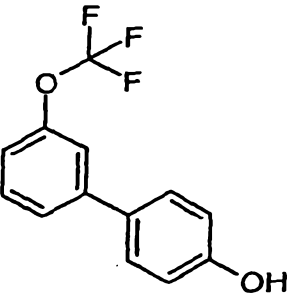
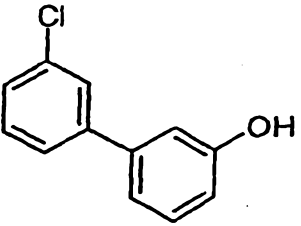
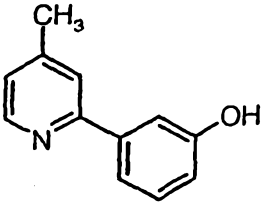
MS (EI): 205 (M+H)

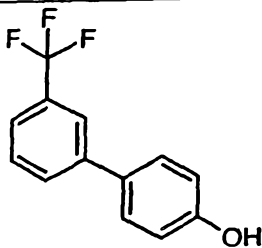
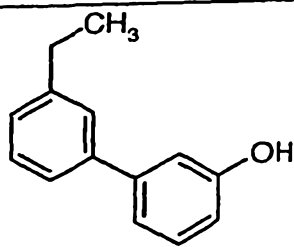
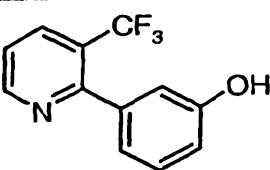
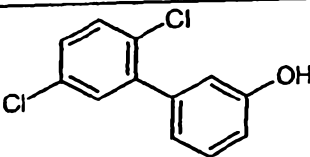
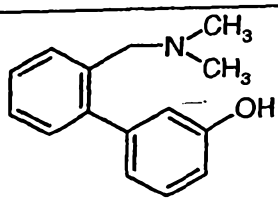
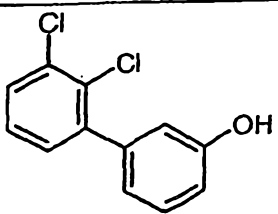
HPLC, retenciós idő=4,43 perc.

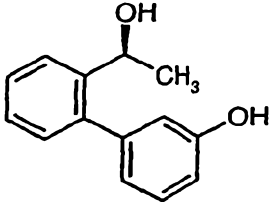
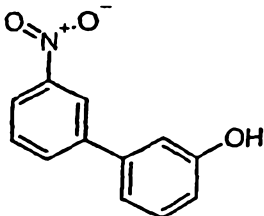
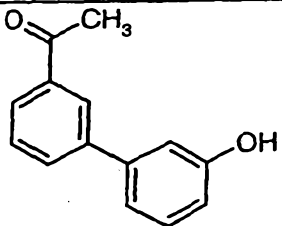
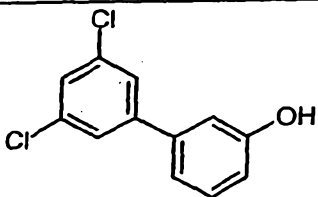
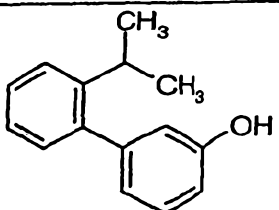
Az 1A. táblázatban bemutatott vegyületeket az 1A. példában ismertetett eljárással kaptuk a megfelelő (VI) általános képletű vegyületekből és a megfelelő (VII) általános képletű vegyületekből, nevezetesen 3-metoxifenilbórsavból (3-MPB) vagy 4-metoxifenilbórsavból [4-MPB; *Tetrahedron*, **48**, 8073-8078 (1992), 8073-8078 (1992)].

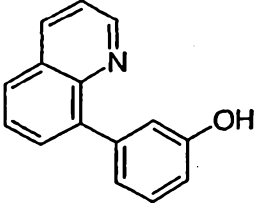
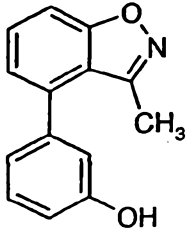
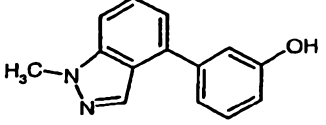
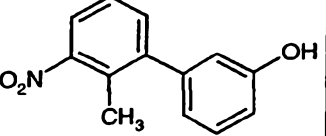
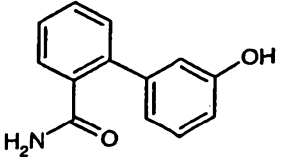
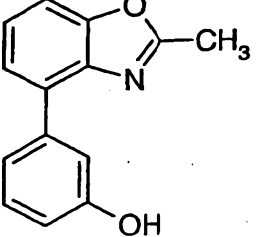
1A. táblázat

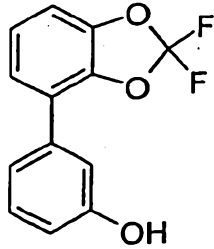
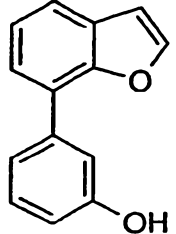
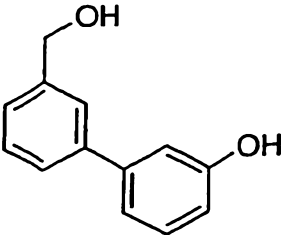
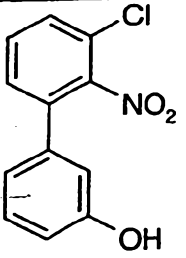
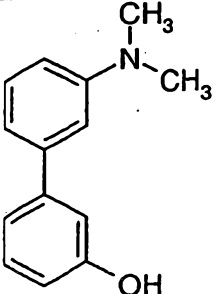
Példa	Szerkezet	X ⁴ [kiindulási vegyület (VI)]	Kiindulási vegyület (VII)	Hozam [%]	HPLC (t _{ret}) [perc]	MS (EI) [m/z]
2A		Br ¹⁾	3-MPB	89,2	4,67	239 (M+H)
3A		Br	3-MPB	93,18	4,55	239 (M+H)
4A		Br	4-MPB	85,33	4,55	239 (M+H)
5A		Br	3-MPB	44,15	4,5	257 (M+H)
6A		Br	3-MPB	93,35	4,41	239 (M+H)

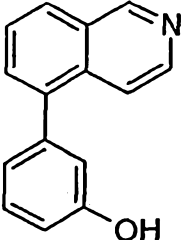
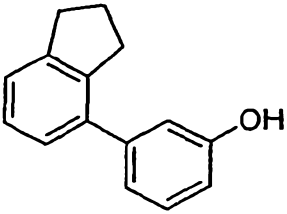
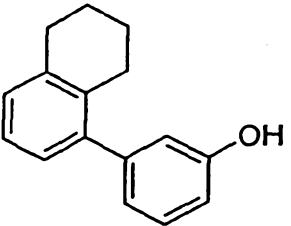
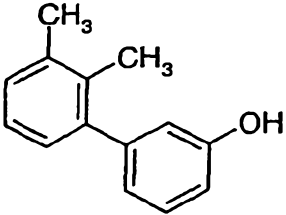
Példa	Szerkezet	X ⁴ [kiindulási vegyület (VI)]	Kiindulási vegyület (VII)	Hozam [%]	HPLC (t _{ret}) [perc]	MS (EI) [m/z]
7A		Br	4-MPB	91,29	4,41	239 (M+H)
8A		Br	3-MPB	94	4,6	255 (M+H)
9A		Br	4-MPB	86,24	4,6	255 (M+H)
10A		Br	3-MPB	98,06	4,43	205 (M+H)
11A		Br	3-MPB	50,3	0,71	186 (M+H)

Példa	Szerkezet	X ⁴ [kiindulási vegyület (VI)]	Kiindulási vegyület (VII)	Hozam [%]	HPLC (t _{ret}) [perc]	MS (EI) [m/z]
12A		Br	4-MPB	94,19	4,51	239 (M+H)
13A		Br	3-MPB	81,54	4,55	199 (M+H)
14A		Br	3-MPB	61,79	3,67	240 (M+H)
15A		Br	3-MPB	95,61	4,6	240 (M+H)
16A		Br	3-MPB	54,43	2,52	228 (M+H)
17A		Br	3-MPB	97,23	4,54	240 (M+H)

Példa	Szerkezet	X ⁴ [kiindulási vegyület (VI)]	Kiindulási vegyület (VII)	Hozam [%]	HPLC (t _{ret}) [perc]	MS (EI) [m/z]
18A		Br	3-MPB	61,84	3,62	215 (M+H)
19A		Br	3-MPB	91,59	4,11	216 (M+H)
20A		Br	3-MPB	92,74	3,85	213 (M+H)
21A		Br	3-MPB	89,6	4,78	240 (M+H)
23A		Br	3-MPB	95,14	4,65	213 (M+H)

Példa	Szerkezet	X ⁴ [kiindulási vegyület (VI)]	Kiindulási vegyület (VII)	Hozam [%]	HPLC (t _{ret}) [perc]	MS (EI) [m/z]
24A		Br	3-MPB	82,91	3,38	222 (M+H)
25A		OTf ⁽²⁾	3-MPB	78,97	4,05	226 (M+H)
26A		Br ⁽³⁾	3-MPB	85,13	3,81	(DCI, NH ₃) 225 (M+H)
27A		Br	3-MPB	77,55	4,24	(DCI, NH ₃) 247 (M+NH ₄)
28A		Br	3-MPB	89,03	3,43	(DCI, NH ₃) 231 (M+NH ₄)
29A		OTf	3-MPB	46,96	3,01	DCI/NH ₃ : 226 (M+H)

Példa	Szerkezet	X ⁴ [kiindulási vegyület (VI)]	Kiindulási vegyület (VII)	Hozam [%]	HPLC (t _{ret}) [perc]	MS (EI) [m/z]
30A		OTf	3-MPB	51,31	4,49	250 (M)
31A		OTf	3-MPB	47,69	4,86	DCI/NH ₃ : 242 (M+NH ₄)
32A		OTf	3-MPB	41,28	3,42	200 (M)
33A		OTf	3-MPB	87,14	4,43	249 (M)
34A		OTf	3-MPB	83,82	2,77	213 (M)

Példa	Szerkezet	X ⁴ [kiindulási vegyület (VI)]	Kiindulási vegyület (VII)	Hozam [%]	HPLC (t _{ret}) [perc]	MS (EI) [m/z]
35A		OTf	3-MPB	90,77	2,61	221 (M)
36A		OTf	3-MPB	92,09	4,75	210 (M)
37A		OTf	3-MPB	98,1	4,89	224 (M)
38A		Br	3-MPB	96,46	4,61	198 (M)

- 1) *J. Amer. Chem. Soc.*, **65**, 389 (1943)
- 2) Előállítás 3-metil-1,2-benzizoxazol-4-ol-ból [*J. Chem. Soc. Perkin I*, 2220-2222 (1973)].
- 3) Előállítás 4-bróm-1H-indazol N-metilezésével [*J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 1063 (1984)] metil-jodiddal és kálium-karbonáttal DMF-ben.

39A. példa

4-Hidroxi-2-piridinil-trifluormetánszulfonát [(3) képletű vegyület]

Argongáz atmoszféra alatt 5,91 g (53,2 mmol) dihidroxi-piridint szuszpendálunk 54,2 ml piridinben és 0°C-ra hűtjük. Ehhez cseppenként mintegy 10 perc leforgása alatt hozzáadunk 8,55 ml (50,5 mmol) trifluormetánszulfonsav-anhidridet. Az elegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és 30 percig keverjük. A feldolgozást úgy végezzük, hogy vizet adunk hozzá, etil-acetáttal extraháljuk, mossuk, szárítjuk és forgó bepárló készülékben bepároljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk 200 g szilikagélen (0,04-0,063 mm), ciklohexán és etil-acetát 9:1 arányú elegyétől 1:1 arányú elegyéig.

Hozam: 3,47 g (az elméleti 26,8%-a).

40A. példa

2-Trifluormetilszulfoniloxi-4-piridinil-4,4,4-trifluor-1-butánszulfonát [(4) képletű vegyület]

Argongáz atmoszféra alatt 550 mg (2,26 mmol) 4-hidroxi-2-piridinil-trifluormetánszulfonátot (39A. példa) szuszpendálunk 15 ml diklórmétánban szobahőmérsékleten. Ehhez cseppenként hozzáadunk 2 ml 40% töménységű vizes tetrabutylammónium-hidroxid oldatot. Ezután hozzáadunk 476 mg (2,26 mmol) 4,4,4-trifluor-1-butánszulfonil-kloridot, és 20 percig hagyjuk reagálni. A feldolgozást úgy végezzük, hogy vizet adunk hozzá, etil-acetáttal extraháljuk, mossuk, szárítjuk és forgó bepárló készüléken bepároljuk. A maradékot gyorskromatográfiásan tisztítjuk 20 g szilikagélen (0,04-0,063 mm) ciklohexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyétől 1:1 arányú elegyéig.

Hozam: 590 g (az elméleti 62,5%-a).

41A. példa

Metil-3-(4-etil-1,3-oxazol-2-il)fenil-éter [(5) képletű vegyület]

1,81 g (12,0 mmol) 3-metoxibenzamid és 1,81 g (12,0 mmol) 1-bróm-2-butanon 11 ml toluollal készült szuszpenzióját visszafolyató hűtő alkalmazásával keverjük 24 órán át. 70 ml diklórmétánt adunk hozzá, és az elegyet 5% töménységű vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, amíg a pH-érték 9 nem lesz. Fáziselválasztás után a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és szűrjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk szilikagélen (0,04-0,063 mm), mozgó fázisként ciklohexán és etil-acetát 6:1 arányú elegyével.

Hozam: 900,9 mg (az elméleti 32,7%-a).

R_f (ciklohexán/etil-acetát 3:1)=0,55

MS (DCI): 204 (M+H)

HPLC, retenciós idő=4,34 perc.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,20 (t, 3H); 2,55 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 7,08 (ddd, 1H), 7,40-7,58 (m, 3H); 7,92 (s, 1H).

42A. példa

Metil-3-(4-trifluormetil-1,3-oxazol-2-il)fenil-éter [(6) képletű vegyület]

a) 1,81 g (12,0 mmol) 3-metoxibenzamid és 1,76 g (12,0 mmol) 1-klór-3,3,3-trifluoracetón 11 ml toluollal készült szuszpenzióját visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 24 órán át keverjük. 70 ml diklórmétánt adunk hozzá, és az elegyet 5%-os töménységű vizes nátrium-



-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, amíg a pH-érték 9 nem lesz. A fáziselválasztás után a szerves fázist telített vízes nátrium-klorid-oldattal mossuk és nátrium-szulfáton szárítjuk. A kapott maradékot szűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd kromatográfiásan tisztítjuk szilikagélen (0,04-0,063 mm), mozgó fázisként ciklohexán és etil-acetát 6:1 arányú elegyével. Így 79,5% hozammal 3-metoxi-N-(3,3,3-trifluor-2-oxopropil)benzamidot kapunk nem ciklizált termékként.

- b) 1,72 g (6,57 mmol) a) lépés szerinti 3-metoxi-N-(3,3,3-trifluor-2-oxopropil)benzamidot 15 ml foszfor-oxikloridban keverünk visszafolyatós hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 4 órán át. 20 ml etil-acetáttal végzett hígítás után az oldószert óvatosan 5 ml jég-víz elegyhez adjuk. A szerves fázist 3x20 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot kromatográfiásan tisztítjuk szilikagélen (0,04-0,063 mm), mozgó fázisként ciklohexán és etil-acetát 6:1 arányú elegyének alkalmazásával.

Hozam: 1,20 g (az elméleti 53,9%-a).

R_f (ciklohexán/etil-acetát 3:1)=0,70

MS (DCI): 244 (M+H)

HPLC, retenciós idő=4,73 perc.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,86 (s, 3H); 7,19 (ddd, 1H), 7,40-7,66 (m, 3H); 9,04 (m, 1H).



43A. példa

Metil-3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil-éter [(7) képletű vegyület]

1,17 g (15,6 mmol) tioacetamid és 2,75 g (12,0 mmol) 3-metoxi-brómacetofenon 40 ml toluollal készült szuszpenzióját visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 24 órán át keverjük. 100 ml etil-acetátot és 15 ml vizet adunk hozzá. A fáziselválasztás után 3x30 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk. Szűrés után az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot kromatográfiásan tisztítjuk szilikagélen (0,04-0,063 mm), mozgó fázisként ciklohexán és etil-acetát 7:1 arányú elegyével.

Hozam: 2,63 g (az elméleti 98,5%-a).

R_f (ciklohexán/etil-acetát 5:1)=0,49

MS (DCI): 206 (M+H)

HPLC, retenciós idő=4,23 perc.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOH-d_4) δ : 2,75 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 6,89 (ddd, 1H), 7,31 (dd, 1H); 7,40-7,46 (m, 2H); 7,61 (s, 1H).

44A. példa

Metil-3-[3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il]fenil-éter [(8) képletű vegyület]

500 mg (2,03 mmol) 4,4,4-trifluor-1-(3-metoxifenil)-bután-1,3-dion és 156,2 mg (2,23 mmol) hidrazin-monohidroklorid 35 ml etanollal készült oldatát visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 24 órán át keverjük. Az etanolt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a kapott maradékot 20 ml etil-acetátban felvesszük. Kétszer mossuk vízzel, és egy-



szer telített vizes nátrium-klorid-oldattal. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és szűrjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk.

Hozam: 474,4 mg (az elméleti 85,2%-a).

R_f (ciklohexán/etil-acetát 3:1)=0,27

MS (DCI): 243 (M+H), 260 (M + NH₄)

HPLC, retenciós idő=4,40 perc.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 3,82 (s, 3H); 6,98 (m, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,36-7,47 (m, 3H); 14,07 (széles s, 1H).

45A. példa

3-(4-Etil-1,3-oxazol-2-il)-fenol [(9) képletű vegyület]

Argongáz atmoszféra alatt 9,47 ml, diklórmetánnal készült 1,0 M bór-tribromid oldatot 0°C-on cseppenként hozzáadunk 583 mg (2,87 mmol) 3-(5-etil-1,3-oxazol-2-il)fenil-metil-éter (41A. példa) 13 ml diklórmetánnal készült oldatához. 1 óra elteltével a hűtőfürdőt eltávolítjuk és az elegyet 25°C-on 4 órán át keverjük. 0°C-on először 25 ml vizet, majd 80 ml etil-acetátot adunk hozzá. A fázisokat elválasztjuk, és a vizes fázist 3x50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk és szűrjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk szilikagélen (0,04-0,063 mm), mozgó fázisként diklórmetán és metanol 25:1 arányú elegyével.

Hozam: 550,3 mg (az elméleti 87,1%-a).

R_f (diklórmetán/metanol 20:1)=0,42

MS (DCI): 190 (M+H)

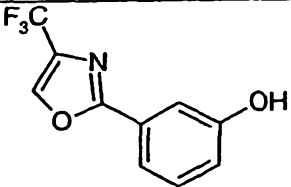
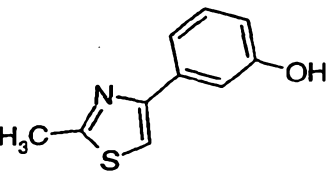
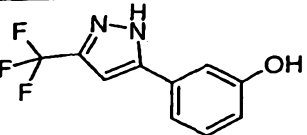
HPLC, retenciós idő=3,80 perc.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,20 (t, 3H); 2,47-2,58 (m, 2H); 6,89 (ddd, 1H), 7,25-7,42 (m, 3H); 7,88 (s, 1H); 9,77 (s, 1H).

A 2A. táblázatban bemutatott fenolokat a 45A. példában ismertetett eljárással állítottuk elő.

2A. táblázat

Példa	Szerkezet	Kiindulási vegyület	Hozam [%]	HPLC (t_{ret}) [perc]	MS (EI) [m/z]
46A		42A	64,0	4,1	247 ($\text{M}+\text{NH}_4$)
47A		43A	46,3	3,47	192 ($\text{M}+\text{H}$)
48A		44A	97,3	3,83	229 ($\text{M}+\text{H}$) 246 ($\text{M}+\text{NH}_4$)



Előállítási példa

1. példa

3'-Klór[1,1'-bifenil]-3-il-4,4,4-trifluor-1-butánszulfonát

84,00 mg (0,41 mmol) 1A. példa szerinti 3-(3-klórfenil)fenolt 0°C-on 1,0 ml diklórmétánhoz adunk, és hozzáadunk 66,15 mg (0,205 mmol) tetrabutil-ammónium-bromidot és 0,0613 ml 45% töménységű nátrium-hidroxid-oldatot. Cseppenként hozzáadunk 103,7 mg (0,49 mmol) 4,4,4-trifluor-butánszulfonil-kloridot (WO-A-98/37061 számú nemzetközi közzétételi irat, 131. oldal) 1 ml diklórmétánban, majd az elegyet 25°C-on 1,5 órán át keverjük. A reakcióelegyet 1 ml vízzel elegyítjük és egy 3 g Extrelut® NT3-mal (Merck) töltött cartridge-on keresztül szűrjük és diklórmétánnal alaposan mossuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk szilikagélen (0,04-0,063 mm), mozgó fázisként ciklohexán és diklórmétán 1:1 arányú elegyével.

Hozam: 142,3 mg (az elméleti 90,2%-a).

R_f (ciklohexán/diklórmétán 1/1)=0,20

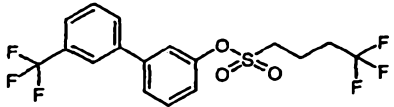
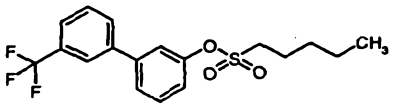
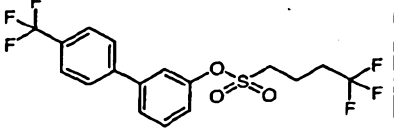
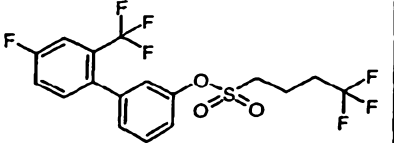
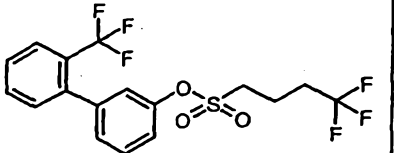
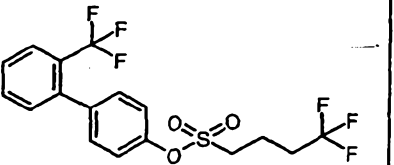
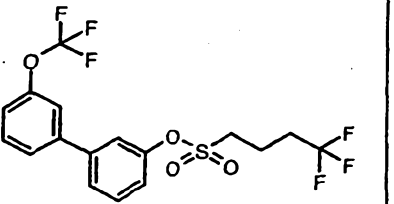
MS (EI): 379 (M+H)

HPLC, retenciós idő=5,14 perc.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 3,75 (t, 2H); 7,3-7,9 (m, 8H).

A 2. táblázatban bemutatott vegyületeket az 1. példában ismertetett eljárással állítottuk elő.

2. táblázat

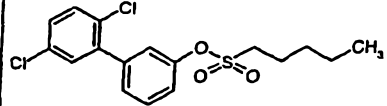
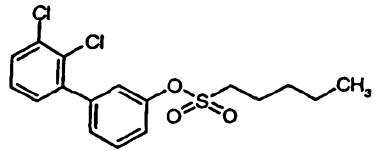
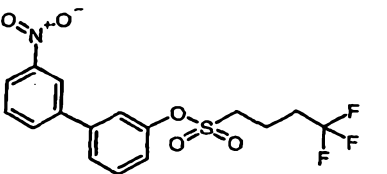
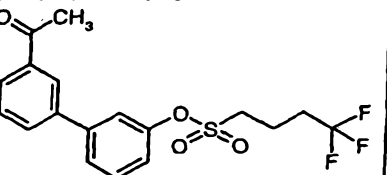
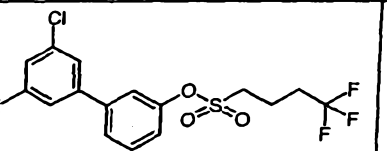
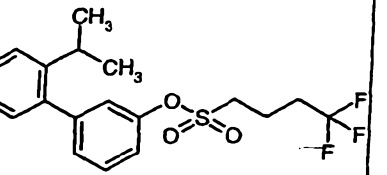
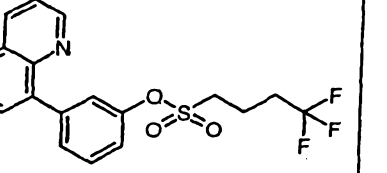
Példa	Szerkezet	Kiindulási vegyület	Hozam [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t _{ret}) [perc]
2		2A	96,13	413 (M+H)	5,3
3		2A	98,83	373 (M+H)	5,55
4		3A	94,49	413 (M+H)	5,2
5		5A	93,01	431 (M+H)	5,12
6		6A	92,94	413 (M+H)	5,07
7		7A	95,32	413 (M+H)	5,09
8		8A	94,12	429 (M+H)	5,24



Példa	Szerkezet	Kiindulási vegyület	Hozam [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t _{ret}) [perc]
9		9A	94,23	429 (M+H)	5,26
10		3A	96,85	373 (M+H)	5,44
11		6A	94,51	373 (M+H)	5,31
12		7A	93,79	373 (M+H)	5,33
13		8A	94,82	389 (M+H)	5,49
14		10A	89,8	339 (M+H)	5,42
15		12A	92,81	413 (M+H)	5,18



Példa	Szerkezet	Kiindulási vegyület	Hozam [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t _{ret}) [perc]
16		13A	81,01	373 (M+H)	5,28
17		11A	68,92	360 (M+H)	3,86
18		14A	83,51	414 (M+H)	4,63
19		15A	87,23	414 (M+H)	5,25
20		16A	73,21	ESI 402 (M+H)	3,59
21		17A	86,99	414 (M+H)	5,21
22		18A	57,2	389 (M+H)	4,54
23		13A	74,45	333 (M+H)	5,56

Pél- da	Szerkezet	Kiindu- lási vegyü- let	Hozam [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t_{ret}) [perc]
24		15A	81,92	374 (M+H)	5,53
25		17A	85,57	374 (M+H)	5,49
26		19A	90,63	391 (M+H)	4,85
27		20A	67,4	388 (M+H)	4,7
28		21A	84,04	415 (M+H)	5,46
29		23A	83,92	388 (M+H)	5,38
30		24A	81,62	397 (M+H)	4,51



Pél- da	Szerkezet	Kiindu- lási vegyü- let	Hozam [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t_{ret}) [perc]
31		25A	64,05	401 (M+H)	4,83
32		20A	67,75	348 (M+H)	4,92
33		21A	83,09	375 (M+H)	5,77
34		24A	75,18	357 (M+H)	4,75
35		26A	70,69	(DCI, NH ₃) 399 (M+H)	4,68
36		27A	73,59	(DCI, NH ₃) 421 (M+NH ₄)	4,93
37		28A	66,4	(DCI, NH ₃) 405 (M+NH ₄)	4,38
38		29A	82,25	(DCI, NH ₃) 400 (M+H)	4,88



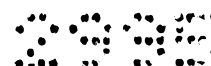
Pél- da	Szerkezet	Kiindu- lási vegyü- let	Hozam [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t_{ret}) [perc]
39		30A	84,03	(DCI,NH ₃) 441 (M+NH ₄)	5,16
40		31A	87,5	(DCI,NH ₃) 402 (M+NH ₄)	5,01
41		32A	24,99	(DCI,NH ₃) 374 (M+NH ₄)	4,38
42		33A	77,89	ESI: 446 (M+Na)	5,09
43		33A	91,71	ESI: 406 (M+Na)	5,32
44		34A	79,35	ESI: 388 (M+H)	4,63

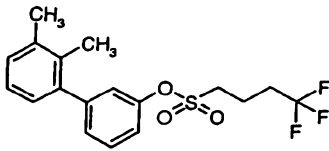
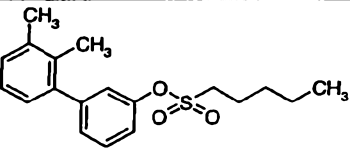


Pél- da	Szerkezet	Kiindu- lási vegyü- let	Hozam [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t _{ret}) [perc]
45		34A	90,58	ESI: 348 (M+H)	4,91
46		35A	97,12	ESI: 396 (M+H)	3,84
47		35A	92,83	ESI: 356 (M+H)	3,99
48		40 ¹⁾	22,23	ESI: 419 (M+H)	5,41
49		42 ²⁾	78,14	ESI: 394 (M+H)	4,96



Példa	Szerkezet	Kiindulási vegyület	Hozam [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t_{ret}) [perc]
50		49 ³⁾	27,7	ESI: 472 (M+Na)	4,57
51		49 ⁴⁾	46,79	ESI: 488 (M+Na)	4,55
52		49 ⁵⁾	32,43	ESI: 464 (M+H)	4,7
53		36A	87,99	(DCI, NH3) 402 (M+NH4)	5,57
54		36A	91,68	(DCI, NH3) 362 (M+NH4)	5,89
55		37A	87,26	(DCI, NH3) 416 (M+NH4)	5,67
56		37A	88,53	(DCI, NH3) 376 (M+NH4)	6,04



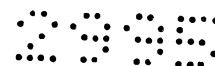
Pél- da	Szerkezet	Kiindu- lási vegyü- let	Hozam [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t_{ret}) [perc]
57		38A	84,08	(DCI, NH ₃) 390 (M+NH ₄)	5,4
58		38A	90,65	(DCI, NH ₃) 350 (M+NH ₄)	5,72

- 1) Előállítás a 40. példa szerinti vegyületből N-klór-szukcinimiddal való reagáltatással DMF-ben 100°C-on.
- 2) Előállítás a 42. példa szerinti vegyületből vasporrall való reagáltatással jégcet és víz elegyében 90°C-on.
- 3) Előállítás a 49. példa szerinti vegyületből propionil-kloriddal való reagáltatással piridinben forrás közben.
- 4) Előállítás a 49. példa szerinti vegyületből metoxiacetil-kloriddal való reagáltatással piridinben forrás közben.
- 5) Előállítás a 49. példa szerinti vegyületből butiril-kloriddal való reagáltatással piridinben forrás közben.

59. példa

2-(4-terc-Butilfenil)-4-piridinil-4,4,4-trifluor-1-butánszulfonát [(11) képletű vegyület]

42,2 g (0,24 mmol) 4-terc-butylbenzobórsav, 90 mg (0,22 mmol) 2-trifluormetilszulfoniloxi-4-piridinil-4,4,4-trifluor-1-butánszulfonát (40A. példa), 12,5 mg (0,01 mmol) tetrakisfenil-palládium(0) és 68,6 mg (0,65 mmol) nátrium-



-karbonát keverékét 5 ml dioxánban 80°C-on melegítjük argongáz atmoszféra alatt 2 órán át. A reakcióelegyet hűtjük, 0,5 ml vízzel elegyítjük és egy 3 g Extrelut NT3-mal (Merck) töltött cartridge-on keresztül szűrjük, és diklórmetánnal alaposan mosuk és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot preparatív HPLC alkalmazásával szilikagélen végzett kromatografálással tisztítjuk toluollal.

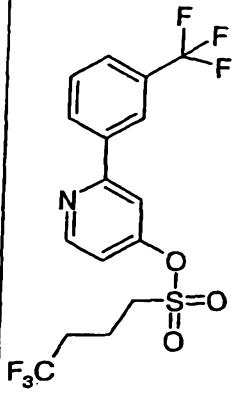
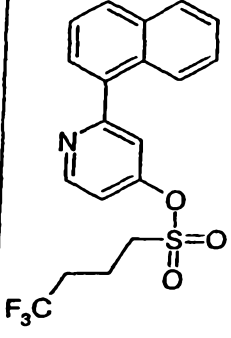
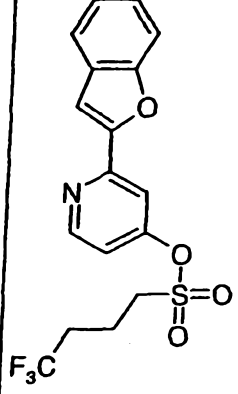
Hozam: 15,4 mg (az elméleti 17,8%-a)

MS (EI): 402 (M+H)

HPLC, retenciós idő=5,47 perc.

A 3. táblázatban bemutatott vegyületeket a 40A. példa szerinti vegyületből az 59. példában ismertetett eljárással állítjuk elő.

3. táblázat

Pél- da	Szerkezet	Kiindu- lási vegyü- let	Hozam [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t_{ret}) [perc]
60		40A	9.8	414 (M+H)	5.34
61		40A	5	396 (M+H)	4.89
62		40A	29.8	386 (M+H)	R_f 0,40 ciklo- hexán/ etil-ace- tát (9:1)

63. példa

3-(4-Etil-1,3-oxazol-2-il)fenil-4,4,4-trifluor-1-butánszulfonát [(12) képletű vegyület]

1,66 ml (6,34 mmol) 40%-os töménységű vizes tetrabutil-ammónium-hidroxidot hozzáadunk 200 mg (1,06 mmol) 45A. példa szerinti 3-(4-etil-1,3-oxazol-2-il)fenol 7,0 ml diklórmétánnal készült oldatához. 5 perc elteltével hozzáadunk 333,9 mg (1,59 mmol) 4,4,4-trifluorbutánszulfonil-kloridot, és az elegyet 25°C-on 2 órán át keverjük. A reakcióelegyhez 5 ml vizet adunk, és a vizes fázist 3x25 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és szűrés után az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk szilikagélen (0,04-0,063 mm), mozgó fázisként diklórmétán és etil-acetát 100:1 arányú elegyétől 50:1 arányú elegyéig.

Hozam: 210,2 mg (az elméleti 53,8%-a)

R_f (ciklohexán/diklórmétán 3/1)=0,34

MS (EI): 363

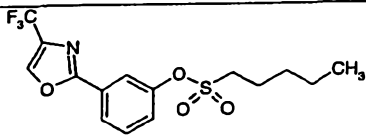
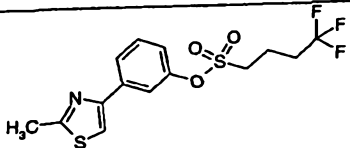
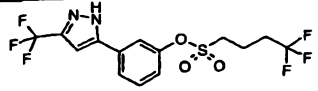
HPLC, retenciós idő=4,88 perc.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,29 (t, 3H); 2,20-2,52 (m, 4H); 2,63 (q, 2H); 3,39 (t, 2H); 7,30-7,58 (m, 3H); 7,90 (d, 1H); 7,99 (széles d, 1H).

A 4. táblázatban bemutatott vegyületeket a 63. példában ismertetett eljárással állítottuk elő.



4. táblázat

Példa	Szerkezet	Kiindulási vegyület	Hozam [%]	HPLC (t_{ret}) [perc]	MS (EI) [m/z]
64		46A	44.3	5.26	364 (M+H)
65		47A	75.0	4.77	365
66		48A	49.4	4.70	403 (M+H)

A fent említett példák szerinti vegyületek az alábbi $^1\text{H-NMR}$ spektroszkópiai adatokkal rendelkeznek:

5. táblázat

Példa	
2.	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) $\delta/\text{ppm} = 2,00-2,15$ (m, 2H), 2,40-2,60 (m, 2H), 3,74 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,35-8,10 (m, 8H)
8.	$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) $\delta/\text{ppm} = 1,95-2,20$ (m, 2H), 2,35-2,65 (m, 2H), 3,73 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,32-7,87 (m, 8H)
21.	$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) $\delta/\text{ppm} = 1,90-2,20$ (m, 2H), 2,33-2,67 (m, 2H), 3,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,35-7,80 (m, 8H)
53.	$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) $\delta/\text{ppm} = 1,86-2,20$ (m, 4H), 2,35-2,65 (m, 2H), 2,75-3,05 (m, 4H), 3,71 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,15-7,75 (m, 7H)
55.	$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) $\delta/\text{ppm} = 1,50-1,85$ (m, 4H), 1,90-2,13 (m, 2H), 2,35-2,60 (m, 4H), 2,70-2,90 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,69 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,90-7,62 (m, 7H)

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek és ezek sói, hidrátjai és/vagy szolvátjai, ahol a képletben

A jelentése 6-10 szénatomos aril- vagy 5-10-tagú heteroaril-csoport,

ahol az aril- és heteroaril-csoportban a szomszédos gyűrűs atomok adott esetben egy telített vagy részlegesen telítetlen hídon keresztül kapcsolódnak össze, amely 3-7 hídbeli atomot tartalmaz szén-, nitrogén-, oxigén- és kénatomok közül, és

ahol az aril- és heteroaril-csoport és a híd adott esetben egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált az alábbi csoportokkal: 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil-, 2-8 szénatomos alkinil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, 1-8 szénatomos alkanoil-, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, halogénatom, nitro-, ciano-, hidroxil-, trifluormetoxi-csoport, $-\text{CO}_2\text{R}^2$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^7\text{COR}^8$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$ és $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ általános képletű csoport, ahol az 1-8 szénatomos alkilcsoport maga adott esetben szubsztituált halogénatommal, cianocsoporttal, hidroxilcsoporttal vagy $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ általános képletű csoporttal,

ahol

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} és R^{14} jelentése egymással azonosan vagy egymástól különbözően hidrogénatom, adott esetben hidroxilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituált 1-8 szénatomos alkil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport;

D jelentése 6-10 szénatomos arilén- vagy 5-10-tagú heteroarilén-csoport, ahol az arilén- és heteroarilén-csoport adott esetben egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált az alábbiak közül választott csoportokkal: 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil-, 2-8 szénatomos alkinil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, 1-8 szénatomos alkanoil-, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, halogénatom, nitro-, ciano-, hidroxil-, trifluormetil-, trifluormetoxi-csoport és $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ általános képletű csoport;

ahol

R^{15} jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport és

R^1 jelentése 4-8 szénatomos alkilcsoport, 2-8 szénatomos alkilcsoport, ahol a szénláncot egy vagy két heteroatom vagy csoport megszakítja $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$ és $-\text{SO}_2-$ közül,

2-8 szénatomos alkenilcsoport vagy 2-8 szénatomos alkinilcsoport,

ahol az alkil-, alkenil- és alkinilcsoportok adott esetben egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal és/vagy cianocsoporttal szubsztituáltak,

azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek a kivételével, amelyekben D jelentése feniléncsoport és R^1 jelentése 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutilcsoport, és az [1,1'-bifenil]-4-il-1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-hepta-dekafluor-1-oktánszulfonát és az [1,1'-bifenil]-2-il-1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-hepta-dekafluor-1-oktánszulfonát

kivételével.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és sóik, hidrátjaik és/vagy szolvátjaik, ahol a képletben

A jelentése 6-10 szénatomos arilcsoport vagy 5-10-tagú heteroaril-csoport,

ahol a szomszédos gyűrűs atomok az aril- és heteroaril-csoportokban adott esetben 3-5 hídbeli szénatomot tartalmazó telített hídcsoporttal vannak összekapcsolva,

és ahol az aril-, heteroarilrész és a híd adott esetben 1-3-szorosan szubsztituált az alábbiak közül választott csoportokkal: 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkanoilcsoport, halogénatom, nitro-, ciano-, hidroxil-, trifluormetoxi-csoport, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^7\text{COR}^8$ és $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ általános képletű csoport, ahol az 1-6 szénatomos alkilcsoport önmaga adott esetben halogénatommal, hidroxilcsoporttal vagy $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ általános képletű csoporttal szubsztituált,

ahol

R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} és R^{14} egymással megegyezik vagy egymástól különböző és jelentésük hidrogénatom, adott esetben hidroxilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport;

D jelentése feniléncsoport vagy 6-tagú heteroarilén-csoport, ahol a fenilén- és heteroarilén-csoport adott esetben 1-3-szorosan szubsztituált az alábbiak közül választott csoportokkal: 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, halogénatom, nitro-, ciano-, trifluormetil- és trifluormetoxi-csoport,

és

R¹ jelentése adott esetben részlegesen fluorozott 4-8 szénatomos alkilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és sóik, hidrátjaik és/vagy szolvátjaik, ahol a képletben

A jelentése fenil-, indanil- vagy 1,2,3,4-tetrahidronaftilcsoport,

ahol a gyűrűk adott esetben 1-3-szorosan szubsztituáltak az alábbiak közül választott csoportokkal: 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, ciano-, trifluormetil- és trifluormetoxi-csoport;

D jelentése 1,3-feniléncsoport, ahol a feniléncsoport adott esetben legfeljebb kétszer szubsztituált az alábbiak közül választott csoportokkal: 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, ciano-, trifluormetil- és trifluormetoxi-csoport, és

R¹ jelentése 4,4,4-trifluorbut-1-il- vagy n-pentil-csoport.

4. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy

[A] egy (II) általános képletű vegyületet - ahol a képletben A és D jelentése az 1. igénypontban megadott -

inert oldószerben alkalmas bázis jelenlétében egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk - ahol a képletben

X¹ jelentése alkalmas távozó csoport és

R¹ jelentése az 1. igénypontban megadott -
vagy

[B] egy (IV) általános képletű vegyületet - ahol a képletben

A jelentése az 1. igénypontban megadott és

X^2 jelentése $-B(OR^{16})_2$, $-SnR^{17}_3$, $-ZnR^{18}$ vagy $-SiR^{19}Cl_2$ általános képletű csoport, ahol

R^{16} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy

két R^{16} csoport együtt 2-6 szénatomos alkándiilcsoportot vagy benzol-1,2-diil-csoportot jelent és

R^{17} , R^{18} és R^{19} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport - inert oldószerben palládium katalizátor és bázis jelenlétében egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk - ahol a képletben

X^3 jelentése alkalmas távozó csoport és

D és R^1 jelentése az 1. igénypontban megadott - és adott esetben az [A] vagy [B] reakció után a reakciótermékekben levő szubsztituenseket szokásos eljárásokkal származék-képzésnek vetjük alá.

5. (I) általános képletű vegyületek és ezek sói, hidrátjai és/vagy szolvátjai, ahol a képletben

A jelentése 6-10 szénatomos aril- vagy 5-10-tagú heteroaril-csoport,

ahol az aril- és heteroaril-csoportban a szomszédos gyűrűs atomok adott esetben egy telített vagy részlegesen telítetlen hídon keresztül kapcsolódnak össze, amely 3-7 hídbeli atomot tartalmaz szén, nitrogén, oxigén és kénatomok közül, és

ahol az aril- és heteroaril-csoport és a híd adott esetben egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált az alábbiak közül választott csoportokkal: 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil-, 2-8 szénatomos alkinil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, 1-8 szénatomos alkanoil-, 3-8 szénatomos

cikloalkilcsoport, halogénatom, nitro-, ciano-, hidroxil-, trifluormetoxi-csoport, $-\text{CO}_2\text{R}^2$, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^7\text{COR}^8$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$ és $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ általános képletű csoport, ahol az 1-8 szénatomos alkilcsoport maga adott esetben szubsztituált halogénatommal, cianocsoporttal, hidroxilcsoporttal vagy $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ általános képletű csoporttal,

ahol

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} és R^{14} jelentése egymással azonosan vagy egymástól különbözően hidrogénatom, adott esetben hidroxilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal szubsztituált 1-8 szénatomos alkil- vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport;

D jelentése 6-10 szénatomos arilén- vagy 5-10-tagú heteroarilén-csoport, ahol az arilén- és heteroarilén-csoport adott esetben egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált az alábbiak közül választott csoportokkal: 1-8 szénatomos alkil-, 2-8 szénatomos alkenil-, 2-8 szénatomos alkinil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, 1-8 szénatomos alkanoil-, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, halogénatom, nitro-, ciano-, hidroxil-, trifluormetil-, trifluormetoxi-csoport és $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ általános képletű csoport;

ahol

R^{15} jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport és

R^1 jelentése 3-8 szénatomos alkilcsoport,

2-8 szénatomos alkilcsoport, ahol a szénláncot egy vagy több heteroatom vagy csoport megszakítja $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$ és $-\text{SO}_2-$ közül,

2-8 szénatomos alkenilcsoport vagy

2-8 szénatomos alkinilcsoport,
 ahol az alkil-, alkenil- és alkinilcsoportok adott esetben
 egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal és/vagy
 cianocsoporttal szubsztituáltak -
 betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére történő alkalmazás-
 ra.

6. (I) általános képletű vegyületek, ezek sói, hidrátjai
 és/vagy szolvátjai, ahol a képletben

A jelentése 6-10 szénatomos aril- vagy 5-10-tagú heteroaril-
 -csoport,

ahol az aril- és heteroaril-csoport adott esetben egyszeres-
 sen vagy többszörösen szubsztituált az alábbiak közül vá-
 lasztott csoportokkal: 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénato-
 mos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 1-6 szénatomos al-
 koxi-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, halogénatom, nit-
 ro-, ciano-, hidroxil- és trifluormetoxi-csoport, ahol az
 1-6 szénatomos alkilcsoport maga adott esetben halogénatom-
 mal vagy hidroxilcsoporttal szubsztituált,

D jelentése fenilén- vagy 5-6-tagú heteroarilén-csoport, ahol
 a fenilén- és a heteroarilén-csoport adott esetben egyszer-
 sen vagy többszörösen szubsztituált az alábbiak közül vá-
 lasztott csoportokkal: 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénato-
 mos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 1-6 szénatomos al-
 koxi-, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, halogénatom, nit-
 ro-, ciano-, trifluormetil- és trifluormetoxi-csoport, és

R¹ jelentése 4-8 szénatomos alkilcsoport, vagy
 2-8 szénatomos alkilcsoport, ahol a szénláncot egy vagy két
 heteroatom szakítja meg -O- és -S- közül választva és

ahol az alkilcsoport adott esetben egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal szubsztituált -
betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére történő alkalmazásra.

7. A 2. vagy 3. igénypont szerinti vegyületek betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére történő alkalmazásra.

8. Gyógyászati készítmény, amely legalább egy, az 5-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz legalább egy gyógyászatilag megfelelő, alapjában véve nem toxikus hordozóval vagy segédanyaggal együtt.

9. Az 5-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazása fájdalommal járó állapotok és/vagy neurodegeneratív betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére szánt gyógyászati készítmények előállítására.

10. Az 5-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazása Parkinson-kór kezelésére és/vagy megelőzésére szánt gyógyászati készítmény előállítására.

A meghatalmazott:

Danubia Szabadalmi és

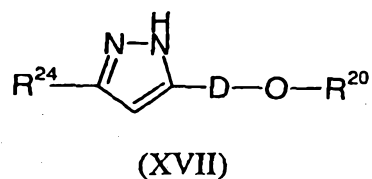
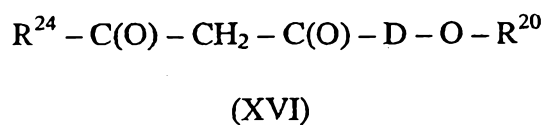
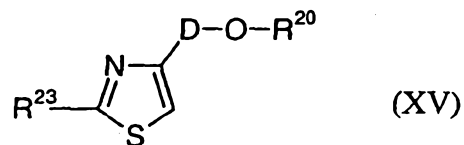
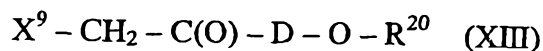
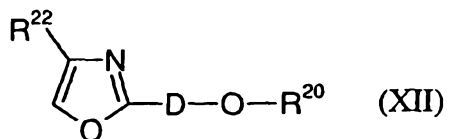
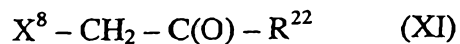
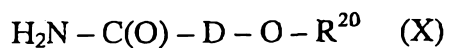
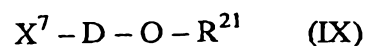
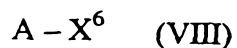
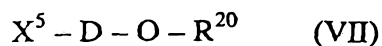
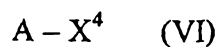
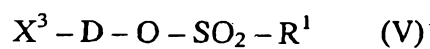
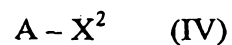
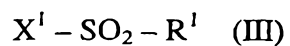
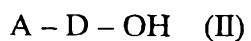
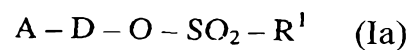
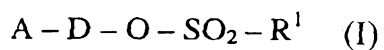
Védjegy Iroda Kft.

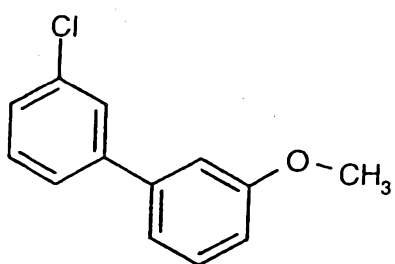
Kmethy
Kmethy Boglárka

szabadalmi ügyvivőjelölt

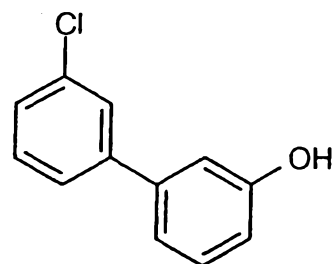
3 oldal nyízzal

2003. 03. 17. TK

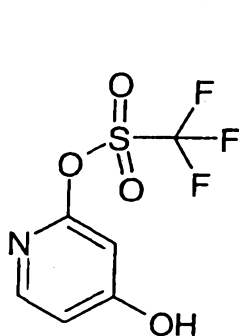




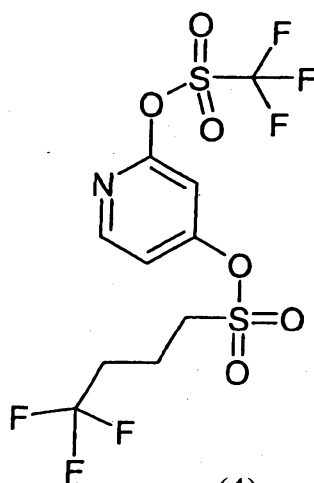
(1)



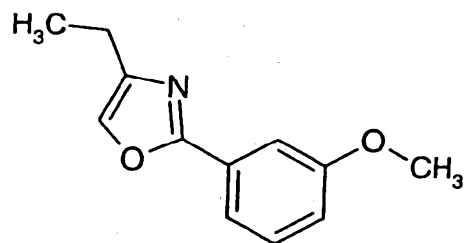
(2)



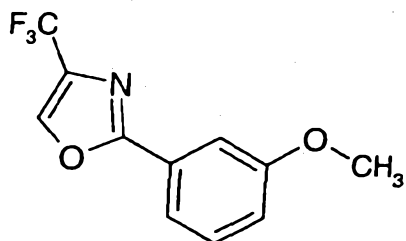
(3)



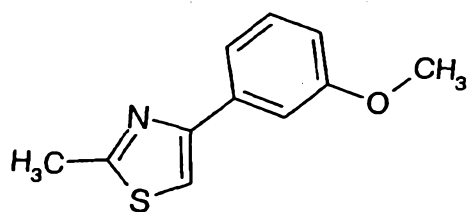
(4)



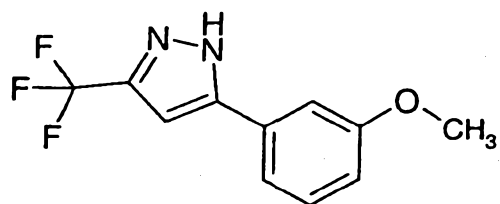
(5)



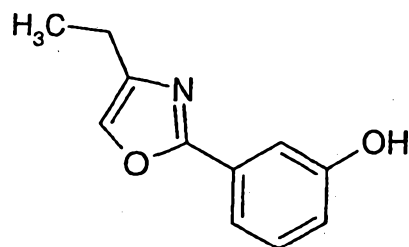
(6)



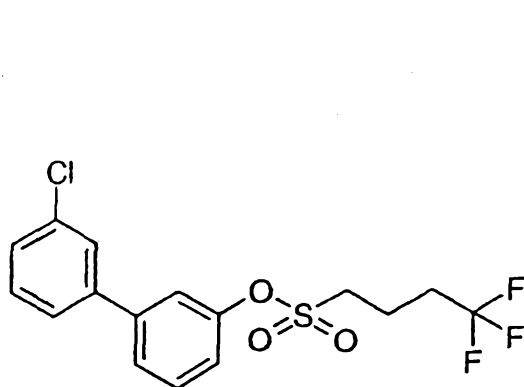
(7)



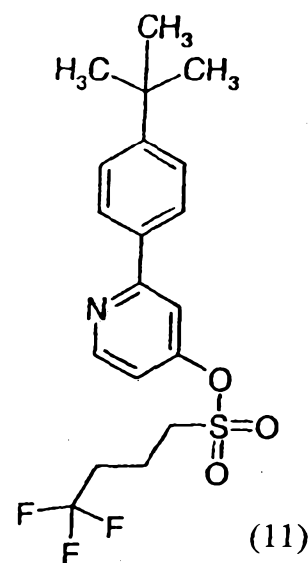
(8)



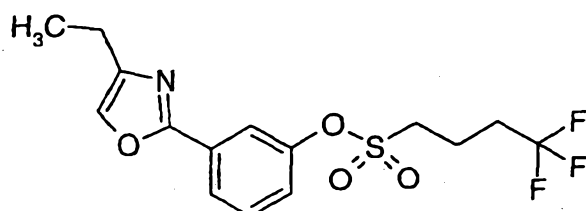
(9)



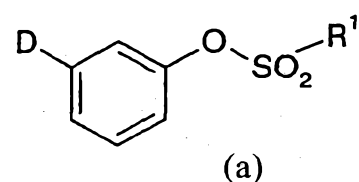
(10)



(11)

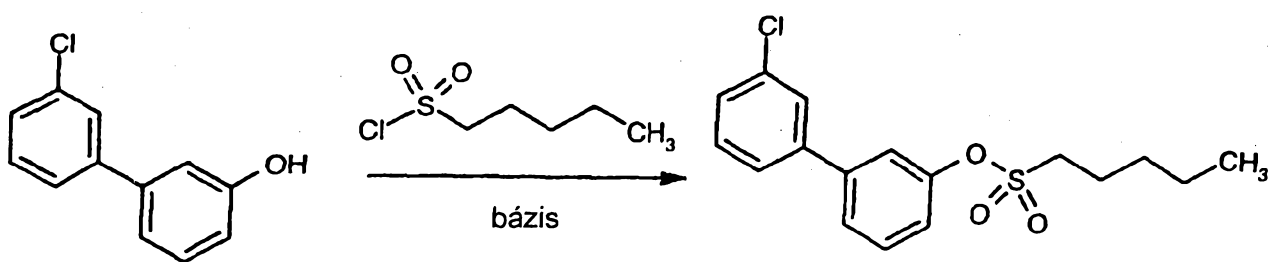


(12)



(a)

1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat

