

P 03 01514

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

SSY-65

~~Bejelentő: Sanofi-Synthelabo, Párizs, Franciaország~~

Benzimidazol-származékok, előállításuk és terápiás alkalmazásuk *ereket tartalmazó gyógyszerkészítmények*

K i v o n a t

A találmány (I) általános képletű benzimidazol-származékokra, a képletben

R1 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, halogénatom, nitrocsoport vagy alkoxics csoport,

R2 és **R2'** jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport,

X jelentése nitrogénatom vagy szénatom,

n értéke 1 vagy 2,

m értéke 1 vagy 2,

és, amikor X jelentése nitrogénatom:

R3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, így az (I) általános képletű vegyület egy kvaterner ammónium-vegyület, vagy az R3 nincs jelen, ekkor az (I) általános képletű vegyület egy szekunder vagy terciér amin,

R4 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, cikloalkilcsoport, heterocikloalkilcsoport, amely adott esetben helyettesített; helyettesített alkilcsoport,

heteroaril-, fenil- vagy alkylkarbonilcsoport, adott esetben helyettesített fenilszulfonilcsoport,

és, amikor X jelentése szénatom:

R3 jelentése hidrogénatom, helyettesített amino- vagy karbamoilcsoport, alkil-, alkoxi- vagy heterociklilkarbonilcsoport, $-NHCONH_2$, $-OH$ vagy $-CH_2OH$ csoport,

R4 jelentése hidrogénatom vagy helyettesített alkilénecsoport,

és a vegyületek előállítására és terápiás alkalmazására

vonatkozik. *származék gyógyszerkészítmény előállítására vonatkozik.*

Jelölés képlet (1).

Dr. János Kádár

A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNYBenzimidazol származékok, előállításuk és ~~terápiás alkalmazásuk~~ *exeket**tartalmazó gyógyszerkészítmények*

Bejelentő: SANOFI-SYNTHELABO
174, avenue de France
F-75013 Paris
France

Feltalálók:

- BARTH, Francis, F-34680 Saint-Georges d'Orques (FR)
- BICHON, Daniel, F-34000 Montpellier (FR)
- BOLKENIUS, Frank, 7640 Kehl (DE)
- VAN DORSSELAER, Viviane, F-67100 Strasbourg (FR)

Unió elsőbbség: 2000. augusztus 8. (2000.08.08.)
00/10419 (FR)
2000. november 15. (2000.11.15.)
00/14696

Nemzetközi bejelentés: PCT/FR01/02556 (2001.08.06.)
közzététel: WO 02/12239 (2002.02.14.)

Képviselő: Mármárosi Tamásné
CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., Budapest
(a Szabadalmi Ügyvivői Törvény 12 § (1) bekezdése alapján)

**Benzimidazol-származékok, előállításuk és
terápiás alkalmazásuk**

A jelen találmány benzimidazol-származékokra, a vegyületek előállítására és terápiás alkalmazására vonatkozik.

A jelen találmány közelebbről (I) általános képletű vegyületekre, a képletben

R1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitrocsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport,

R2 és **R2'** jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése nitrogénatom vagy szénatom,

n értéke 1 vagy 2,

m értéke 1 vagy 2,

és, amikor X jelentése nitrogénatom:

R3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, így az (I) általános képletű vegyület egy kvaterner ammónium-vegyület, vagy más esetben az **R3** nem létezik, ekkor az (I) általános képletű vegyület egy szekunder vagy terciér amin,

R4 jelentése

hidrogénatom,

1-6 szénatomos alkilcsoport,

3-7 szénatomos cikloalkilcsoport,

3-7 szénatomos heterocikloalkilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy -COOR általános képletű csoporttal helyettesített, amelyben **R** jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

-(CH₂)_p-heteroaril általános képletű csoport, amelyben *p* értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a heteroarilcsoportot piridil-, aminopiridil-, pirimidinil-, pirazinil-, piridazinil-, imidazolil- és tienilcsoport közül választjuk, a fenti heteroarilcsoport adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített,

heteroarilkarbonilcsoport, ahol a heteroarilcsoportot a furil-, piridil-, pirimidil-, pirazinil-, piridazinil- és az imidazolilcsoport közül választjuk,

fenilkarbonilcsoport, ahol a fenilcsoport adott esetben halogénatommal helyettesített,

(1-6 szénatomos alkil)karbonilcsoport,

-(CH₂)_pCOOR általános képletű csoport, amelyben *p* értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és **R** jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

fenilszulfonilcsoport, amely adott esetben a fenilmagon halogénatommal, trifluormetilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, nitrocsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoporttal helyettesített, vagy

-(CH₂)_p-fenil általános képletű csoport, amelyben *p* értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilcsoport adott esetben

orto- és/vagy meta- és/vagy para-helyzetben az 1-4 szénatomos alkilcsoport, nitrocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, halogénatom, trifluormetilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, (1-4 szénatomos alkoxi)fenilcsoport, 1-4 szénatomos alkilaminocsoport, di(1-4 szénatomos alkil)aminocsoport, -NHCHO képletű vagy -NHCOR' általános képletű csoport közül egymástól függetlenül választott egy-három csoporttal helyettesített, ez utóbbi csoportban R' jelentése 1-4 szénatomos alkoxicssoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, ez az 1-4 szénatomos alkilcsoport adott esetben dimetilaminocsoporttal helyettesített,

és, amikor X jelentése szénatom:

R3 jelentése hidrogénatom, -NR₅R₆, -N(R₅)₃⁺, -NHCOR₇, -CONHR₅, -COR₇ általános képletű, -NHCONH₂, -OH vagy -CH₂OH képletű csoport,

R4 jelentése

hidrogénatom,

-(CH₂)_p-fenil általános képletű csoport, amelyben p értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilcsoport adott esetben az 1-4 szénatomos alkilcsoport, nitrocsoport, aminocsoport, halogénatom, trifluormetilcsoport és 1-4 szénatomos alkoxicssoport közül egymástól függetlenül választott egy-három csoporttal helyettesített,

-(CH₂)_p-heteroaril általános képletű csoport, amelyben p értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a heteroarilcsoportot az

imidazolilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített, a piridilcsoport, aminopiridilcsoport, pirimidinilcsoport, pirazinilcsoport és a piridazinilcsoport közül választjuk, vagy

$-(CH_2)_tNR_7R_8$ általános képletű csoport, amelyben t értéke 0 vagy 1,

azzal a megkötéssel, hogy amikor R_4 jelentése $-NR_7R_8$ általános képletű csoport, R_3 jelentése $-NR_5R_6$, $-NHCOR_7$, $-NHCONH_2$ és $-OH$ csoporttól eltérő,

R5 és **R6** jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R7 és **R8** jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoport, vagy együtt egy telített 5-7-tagú gyűrűt, amely adott esetben egy további nitrogénatomot tartalmaz, így például 1-piperidilcsoportot, 1-pirrolidinilcsoportot vagy 1-piperazinilcsoport alkot, ez a gyűrű adott esetben egy szénatomon vagy egy nitrogénatomon, ezen belül az R_7 és R_8 csoportot hordozó nitrogénatomon helyettesített, így kvaterner ammóniumcsoport alakul ki egy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, vagy egy $-COOR''$ általános képletű csoport, amelyben R'' jelentése fenil- vagy (1-4 szénatomos alkil)fenilcsoport,

annak a két vegyületnek a kivételével, amelyben $R_1 = R_2 = R_2' = R_3 = H$, $X = C$, $n = m = 1$ és R_4 jelentése 4-imidazolilcsoport vagy 5-metil-4-imidazolilcsoport.

Ezt a két vegyületet az EP 646 583 számú európai szabadalmi bejelentésben a táblázatban 16. és 17. vegyületként ismertetik mint 5-HT₃ és 5-HT₄ típusú szerotoninergerg receptor ligandumot.

Az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több aszimmetriás szénatomot tartalmazhatnak. Ily módon enantiomerek vagy diasztereoizomerek formájában létezhetnek. Ezek az enantiomerek és diasztereoizomerek, és ezek elegyei is, többek között a racém elegyek, a találmány részét képezik.

A találmány szerinti vegyületek bázisok vagy gyógyászatilag elfogadható savakkal alkotott addíciós sók alakjában létezhetnek. Az ilyen addíciós sók szintén a találmány részét képezik.

A jelen találmánnyal összefüggésben

- a "q-r szénatomos alkilcsoport" meghatározás egyenes vagy elágazó láncú telített alifás csoportot jelent, amely q-r szénatomot tartalmaz, ahol q és r egész szám; közelebbről a metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-propil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, n-butil-, pentil- és A hasonló csoportokat említhetjük;

- a "halogénatom" klór-, bróm- vagy jódatomot jelent;

- a "3-7 szénatomos cikloalkilcsoport" meghatározás gyűrűs alkilcsoportot jelent, amely 3-7 szénatomot tartalmaz; közelebbről a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- és a cikloheptilcsoportot említhetjük;

- a "3-7 szénatomos heterocikloalkilcsoport" meghatározás 3-7 szénatomot és egy vagy több heteroatomot, például nitrogénatomot tartalmazó gyűrűs alkilcsoportot jelent; közelebbről a piperidilcsoportokat említhetjük;

- az "(1-4 szénatomos alkoxi)fenilcsoport" meghatározás - $O-(CH_2)_x$ -fenil általános képletű csoportot jelent, amelyben x értéke 1, 2, 3 vagy 4.

A jelen találmány tárgyát képező (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok a vegyületek, amelyekben

R1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport,

R2 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R2' jelentése hidrogénatom,

X jelentése nitrogénatom,

n értéke 1 vagy 2,

m értéke 1 vagy 2,

R3 jelentése hidrogénatom, ekkor az (I) általános képletű vegyület kvaterner ammónium-vegyület, vagy **R3** nem létezik, ekkor az (I) általános képletű vegyület szekunder vagy terciér amin,

R4 jelentése

hidrogénatom,

1-6 szénatomos alkilcsoport,

3-7 szénatomos cikloalkilcsoport,

piridil-, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített,

heteroarilkarbonilcsoport, ahol a heteroarilcsoportot a furilcsoport és a piridilcsoport közül választjuk,

fenilkarbonilcsoport, ahol a fenilcsoport adott esetben halogénatommal helyettesített,

(1-6 szénatomos alkil)karbonilcsoport,

$-(CH_2)_pCOOR$ általános képletű csoport, amelyben p értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és R jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

fenilszulfonilcsoport,

fenilcsoport, amely az 1-4 szénatomos alkilcsoport, nitrocs csoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, halogénatom, trifluormetilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, (1-4 szénatomos alkoxi)fenilcsoport, di(1-4 szénatomos alkil)aminocsoport, $-NHCHO$ csoport és az $-NHCOR'$ általános képletű csoport közül egymástól függetlenül választott egy-három csoporttal helyettesített, ez utóbbi csoportban R' jelentése 1-4 szénatomos alkoxics csoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, ez az 1-4 szénatomos alkilcsoport adott esetben dimetilaminocsoporttal helyettesített,

$-(CH_2)_p$ -fenil általános képletű csoport, amelyben p értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4,

$-(CH_2)_p$ -piridil általános képletű csoport, amelyben p értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4,

$-(CH_2)_p$ -tienil általános képletű csoport, amelyben p értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4,

3-7 szénatomos heterocikloalkilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy $-COOR$ általános képletű csoporttal helyettesített, ahol R jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

vagy más esetben azok az előnyös vegyületek, amelyekben

R_1 jelentése hidrogénatom,

R_2 és R_2' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése szénatom,

n értéke 1 vagy 2,

m értéke 1,

R_3 jelentése hidrogénatom, $-NR_5R_6$, $-N(R_5)_3^+$, $-NHCOR_7$, $-CONHR_5$ általános képletű, $-NHCONH_2$, $-OH$ vagy $-CH_2OH$ képletű csoport,

R_4 jelentése

hidrogénatom,

benzilcsoport (azaz olyan $-(CH_2)_p$ -fenil általános képletű csoport, amelyben p értéke 1),

fenilcsoport, amely adott esetben az 1-4 szénatomos alkilcsoport, nitrocsoport, aminocsoport, halogénatom, trifluormetilcsoport és az 1-4 szénatomos alkoxics csoport közül egymástól függetlenül választott egy-három csoporttal helyettesített,

heteroarilcsoport, amelyet egy imidazolilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített, és egy piridilcsoport közül választunk,

-NR7R8 általános képletű csoport,

azzal a megkötéssel, hogy amikor R4 jelentése -NR7R8 általános képletű csoport, R3 jelentése -NR5R6, -NHCOR7, -NHCONH₂ és -OH csoporttól eltérő,

R5 és R6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R7 és R8 jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport, vagy együtt egy telített 5-7-tagú gyűrűt alkot, amely adott esetben egy további nitrogénatomot tartalmaz, ez a gyűrű adott esetben egy szénatomon vagy egy nitrogénatomon, ezen belül az R7 és R8 csoportot hordozó nitrogénatomon helyettesített, így kvaterner ammóniumcsoport alakul ki egy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, vagy egy -COOR" általános képletű csoport, amelyben R" jelentése fenil- vagy (1-4 szénatomos alkil)fenilcsoport,

annak a két vegyületnek a kivételével, amelyben R1 = R2 = R2' = R3 = H, X = C, m = n = 1, és R4 jelentése 4-imidazolilcsoport vagy 5-metil-4-imidazolilcsoport.

Az utóbbi előnyös vegyületek között a legelőnyösebb (I) általános képletű vegyületek azok, amelyekben

R1 jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy metoxics csoport,

R2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R2' jelentése hidrogénatom,

X jelentése nitrogénatom,

n értéke 1 vagy 2,

m értéke 1 vagy 2,

R3 jelentése hidrogénatom, ekkor az (I) általános képletű vegyület egy kvaterner ammónium-vegyület, vagy az **R3** nem létezik, ekkor az (I) általános képletű vegyület egy szekunder vagy terciér amin,

R4 jelentése

hidrogénatom,

1-4 szénatomos alkilcsoport,

6-7 szénatomos cikloalkilcsoport,

piridil-, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített,

heteroarilkarbonilcsoport, ahol a heteroarilcsoportot a furilcsoport és a piridilcsoport közül választjuk,

fenilkarbonilcsoport, ahol a fenilcsoport adott esetben halogénatommal helyettesített,

(3-5 szénatomos alkil)karbonilcsoport,

$-(CH_2)_p-COOR$ általános képletű csoport, amelyben **p** értéke 0 vagy 1, és **R** jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

fenilszulfonilcsoport,

fenilcsoport, amely a metilcsoport, nitrocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, halogénatom,

trifluormetilcsoport, metoxicsoport, (1-4 szénatomos alkoxi)fenilcsoport, dimetilaminocsoport, -NHCHO csoport vagy -NHCOR' általános képletű csoport közül egymástól függetlenül választott egy-három csoporttal helyettesített, ez utóbbi csoportban **R'** jelentése 1-4 szénatomos alkoxicsoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, ez az 1-4 szénatomos alkilcsoport adott esetben dimetilaminocsoporttal helyettesített,

- $(\text{CH}_2)_p$ -fenil általános képletű csoport, amelyben *p* értéke 1, 2, 3 vagy 4,

- $(\text{CH}_2)_p$ -piridil általános képletű csoport, amelyben *p* értéke 1, 2 vagy 3,

- $(\text{CH}_2)_p$ -tienil általános képletű csoport, amelyben *p* értéke 2,

6-7 szénatomos heterocikloalkilcsoport, amely adott esetben metilcsoporttal vagy -COOR általános képletű csoporttal helyettesített, ahol **R** jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

vagy a leginkább előnyben részesített vegyületek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

R₁ jelentése hidrogénatom,

R₂ és **R₂'** jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport,

x jelentése szénatom,

n értéke 1 vagy 2,

m értéke 1,

R3 jelentése hidrogénatom, $-NR_5R_6$, $-N(CH_3)_3^+$, $-NHCOR_7$, $-CONHR_5$ általános képletű, $-NHCONH_2$, $-OH$ vagy $-CH_2OH$ képletű csoport,

R4 jelentése

hidrogénatom,

benzilcsoport,

fenilcsoport, amely adott esetben a halogénatom és a trifluormetilcsoport közül egymástól függetlenül választott egy-három csoporttal helyettesített,

heteroarilcsoport, amelyet egy imidazolilcsoport, amely adott esetben metilcsoporttal helyettesített, és egy piridilcsoport közül választunk,

$-NR_7R_8$ általános képletű csoport,

azzal a megkötéssel, hogy amikor **R4** jelentése $-NR_7R_8$ általános képletű csoport, **R3** jelentése $-NR_5R_6$, $-NHCOR_7$, $-NHCONH_2$ és $-OH$ csoporttól eltérő,

R5 és **R6** jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R7 és **R8** jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy együtt egy telített 5-7-tagú gyűrűt alkot, amely adott esetben egy további nitrogénatomot tartalmaz, ez a gyűrű adott esetben egy szénatomon vagy egy nitrogénatomon, ezen belül az **R7** és **R8** csoportot hordozó nitrogénatomon helyettesített, így kvaterner ammóniumcsoport alakul ki egy

metilcsoporttal, vagy egy -COOR'' általános képletű csoport, amelyben $\mathbf{R''}$ jelentése (1-4 szénatomos alkil)fenilcsoport,

annak a két vegyületnek a kivételével, amelyben $\mathbf{R1} = \mathbf{R2} = \mathbf{R2'} = \mathbf{R3} = \mathbf{H}$, $\mathbf{X} = \mathbf{C}$, $\mathbf{n} = \mathbf{m} = 1$, és $\mathbf{R4}$ jelentése 4-imidazolilcsoport vagy 5-metil-4-imidazolilcsoport.

A leírás további részében a "leválócs csoport" olyan csoportot jelent, amely egy molekulából egy vegyértékkötés heterolitikus hasításával, egy elektronpár eltávolításával könnyen lehasítható. Ez a csoport így könnyen helyettesíthető egy másik csoporttal, például egy szubsztitúciós reakcióban. Ilyen leválócs csoport például egy halogénatom vagy egy aktivált hidroxilcsoport, így egy mezil-, tozil-, triflát-, acetil- és hasonló csoport. Leválócs csoportokra példákat és előállításukra való hivatkozásokat a J. March "Advances in Organic Chemistry" (3. kiadás, Wiley Interscience) című könyvének 310-316. oldalán találunk.

A jelen találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket az 1. reakcióvázlaton bemutatott eljárással állítjuk elő. Ezen eljárás szerint egy (II) általános képletű származékot, amelyben $\mathbf{R1}$, $\mathbf{R2}$, $\mathbf{R2'}$ és $\mathbf{n}$ jelentése az előzőekben meghatározott, és $\mathbf{A}$ jelentése kilépőcs csoport, előnyösen halogénatom, egy (III) általános képletű aminnal, a képletben $\mathbf{X}$, $\mathbf{R3}$, $\mathbf{R4}$ és $\mathbf{m}$ jelentése az előzőekben meghatározott, oldószerben, például alkoholban, így izoamil-alkoholban, éterben, például tetrahidrofuránban vagy trietilénglikol-

monometil-éterben, vagy szénhidrogénben, például toluolban, szobahőmérséklet és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten reagáltatunk, így (I) általános képletű vegyületet kapunk. A reakciót bázis, például 2,6-dimetillutidin vagy nátrium-terc-butoxid, alkálifém-halogenid, így kálium-fluorid, vagy palládium- vagy nikkelkatalizátorok jelenlétében valósíthatjuk meg, amint azt például az EP 646 583 számú európai szabadalmi bejelentésben vagy a *J. Med. Chem.* (1986) **29** 1178-1183, *Tetrahedron Letters* (1997) **32** 5607-5610, *Tetrahedron Letters* (1999) **55** 12829-12842 és a *Tetrahedron Letters* (1999) **40** 6875-6879 irodalmi helyen leírják.

Amikor az (I) általános képletű vegyületben egy szabad primer vagy szekunder aminocsoport van, a vegyületet úgy is megkaphatjuk, hogy egy (II) általános képletű vegyületet olyan (III) általános képletű aminnal reagáltatunk, amelyben az aminocsoport egy hagyományos amino-védőcsoporttal, például terc-butilkarbamátcsoporttal (BOC) védett. Az így kapott, védett aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet ezután valamelyik ismert eljárásnak megfelelően kezeljük, hogy a szabad aminocsoportot tartalmazó kívánt (I) általános képletű vegyületet kapjuk. Az amino-védőcsoportokra és az eltávolításukra alkalmas eljárásokra példákat a T. W. Greene és P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" (J. Wiley, Ed., 1991) című könyvében találunk.

A (II) általános képletű vegyületeket a 2. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő a szakember által ismert körülmények között, közelebbről egy (IV) általános képletű vegyület, amelyben R_1 , R_2 , n és R_2' jelentése az előzőekben meghatározott, és egy halogénezőszer, például foszforil-klorid reagáltatásával.

A (IV) általános képletű vegyületeket a 2. reakcióvázlaton leírt eljárással állíthatjuk elő. Ezen eljárás egy változata szerint egy (V) általános képletű diamint, a képletben R_1 , R_2 , R_2' és n jelentése az előzőekben meghatározott, egy foszgénszármazékkal, például karbonildiimidazollal (CDI) kapcsolunk. Egy másik változat szerint egy (VI) általános képletű származékot, a képletben R_1 jelentése az előzőekben meghatározott, egy (VIII) általános képletű alkilezőszerrel reagáltatva alkilezünk, a képletben R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, R_2 jelentése az előzőekben meghatározott, így (VII) általános képletű termékeket kapunk, amelyekben n értéke 1, és R_2' jelentése hidrogénatom, vagy egy (IX) általános képletű szerrel, a képletben R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport és Y jelentése kilépőcsoport, ahol R_2 és R_2' jelentése az előzőekben meghatározott, így olyan (VII) általános képletű termékeket kapunk, amelyekben n értéke 2. Az így előállított (VII) általános képletű vegyületeket (VII) általános képletű karbonsavakká (R jelentése hidrogénatom) vagy

savszármazékokká, például sav-kloridokká (VII, R jelentése klóratom) alakítjuk, majd a szakember által ismert körülmények között közvetlenül (II) általános képletű közbenső termékeké ciklizáljuk. Ehhez a második változathoz hasonló megközelítést írnak le közelebbről a JP 55111406 számú japán szabadalmi bejelentésben vagy a *Tetrahedron Letters* (1995) **36** 1387-1390 irodalmi helyen.

Más esetben a (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben R² és R^{2'} jelentése hidrogénatomtól eltérő, a megfelelő, R^{2'} helyén hidrogénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületekből R^{2'}Z típusú reagenssel végzett alkilezéssel kaphatjuk, ahol a képletben Z jelentése kilépőcsoport, előnyösen jódatom. Ezt a reakciót oldószerben, például dimetilformamidban, dietil-éterben vagy tetrahidrofuránban, bázis jelenlétében, a szakemberek által ismert eljárásoknak megfelelően végezhetjük.

A (III), (V), (VI), (VIII) és (IX) általános képletű vegyületek a kereskedelemben kaphatók vagy a szakember által ismert eljárási körülmények között előállíthatók.

A (II) általános képletű új szintetikus közbenső termékek szintén a jelen találmány tárgyát képezik.

A következő példák a jelen találmányt szemléltetik. A vegyületeknek a példákban feltüntetett száma a vegyületeknek később, a táblázatban megadott számára utal, amely táblázatban számos találmány szerinti vegyület kémiai szerkezete látható.

1. példa: (II) általános képletű közbenső termékek előállítása

1.1 2-Klór-4,5-dihidroimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on (A = Cl, R1 = H, R2 = R2' = H, n = 1) előállítása

Ezt a vegyületet a (IV) általános képletű, a JP 55111406 számú japán szabadalmi bejelentésben leírt 4H-imidazo[4,5,1-ij]kinolin-2,6-(1H,5H)dionból állítjuk elő. Egy 250 ml-es, visszafolyató hűtővel ellátott háromnyakú lombikban 10 g (IV) általános képletű vegyületet 38,6 ml foszforil-kloriddal és 6,3 g ammónium-kloriddal forralás közben reagáltatunk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, jégre öntjük, és a pH-ját élénk keverés közben, 20 %-os vizes ammónia-oldat hozzáadásával 9-re állítjuk be. A képződött elegyet két alkalommal 250-250 ml etil-acetáttal extraháljuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 9,81 g fehér szilárd anyagot kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben. ^1H NMR (200 MHz, δ ppm) DMSO D6: 7,8 (d, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,3 (t, 1H); 4,5 (t, 2H); 3,0 (t, 2H).

1.2. 1-Klór-8,9-dihidro-7H-2,9a-diazabenz[cd]azulén-6-on előállítása (A = Cl, R1 = H, R2 = R2' = H, n = 2)

1.2.1: Etil-[3-(2-klórbenzimidazol-1-il)butirát]

Egy mágneses keverővel, adagolótölcsérrel és visszafolyató hűtővel ellátott 1 literes háromnyakú lombikba 2,88 g (72 mmol) 60 %-os olajos nátrium-hidrid diszperziót

mérünk, a nátrium-hidridet két alkalommal pentánnal mossuk, majd kis mennyiségű dimetilformamidot, 200 ml vízmentes dimetilformamidban oldott 14,78 g (72 mmol) etil-4-brómbutirátot, és egy órás szobahőmérsékleten végezett keverés után 200 ml vízmentes dimetilformamidban oldott 10,0 g (65,5 mmol) 2-klór-1H-benzimidazolt adunk hozzá. A reakcióelegyet 65 °C 8 órán át melegítjük, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten tartjuk. Ezután a dimetilformamidot lepároljuk, és a maradékot etil-acetátban felvesszük. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A 22 g nyers terméket 750 g szilikagélen 10 %-tól 30 %-ig változó mennyiségű etil-acetátot tartalmazó etil-acetát/petroléter gradienseleggyel eluálva gyorsan kromatografáljuk, így 16,58 g (95 %) cím szerinti vegyületet különítünk el sárga olaj alakjában. ^1H NMR (300 MHz, δ ppm) CDCl_3 : 1,25 (t, 3H); 2,15 (kvint., 2H); 2,40 (t, 2H); 4,15 (kvartett, 2H); 4,25 (t, 2H); 7,20-7,40 (m, 2H); 7,70 (dd, 1H).

1.2.2: Lítium-[3-(2-klór-1-benzimidazolil)butoxid]

A 16,58 g (62,2 mmol) etil-észtert 180 ml tetrahidrofuránban oldjuk, egy mágneses keverővel ellátott 1 literes egynyakú gömblombikba helyezzük, és 1,49 g (24 mmol) lítium-hidroxid 100 ml desztillált vízzel készült oldatát adjuk hozzá. Az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten hagyjuk reagálni, majd a tetrahidrofuránt és vizet lepároljuk.

A maradékot 2 liter dietil-éterben felvesszük, és a képződött elegyet 2 órán át keverjük. A kivált fehér csapadékot kiszűrjük, dietil-éterrel mossuk és forgólapátos szivattyúval létesített vákuumban foszfor-pentoxid felett alaposan megszárítjuk, így 14 g (92 %) várt terméket kapunk fehér kristályok alakjában. A vegyületet további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben. ^1H NMR (300 MHz, δ ppm) DMSO D_6 + ε D_2O : 1,85 (m, 2H); 1,95 (m, 2H); 4,20 (t, 2H); 7,25 (m, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,60 (d, 1H). LC-MS: $\text{MH}^+ = 239$ (sav).

1.2.3: 1 Klór-8,9-dihidro-7H-2,9a-diazabenz[cd]azulén-6-on

A 11,95 g (49,7 mmol) lítiumsót egy mágneses keverővel, visszafolyató hűtővel és adagolótölcsérrel ellátott 2 literes háromnyakú lombikba helyezzük argon atmoszféra alatt. Ezután 1 liter, foszfor-pentoxidról frissen desztillált 1,2-diklóretánt, majd gyorsan és keverés közben 8,55 ml (102 mmol) oxalil-kloridot adunk hozzá, és az elegyet 15 percig kb. 40 °C-on melegítjük. Ezt követően 19,54 g (154,5 mmol) alumínium-kloridot adunk az átmeneti termékként képződött sav-kloridhoz, és az elegyet 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd jég/só keverékére öntjük és 1,2 diklóretánnal extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. A 10,6 g nyers terméket 800 g szilikagélen 20 % etil-acetátot tartalmazó diklórmétánnal eluálva gyorsan

kromatografáljuk, így 7,06 g (65 %) várt terméket kapunk fehér kristályok alakjában.

^1H NMR (300 MHz, δ ppm) CDCl_3 : 2,40 (kvint., 2H); 3,15 (t, 2H); 4,40 (t, 2H); 7,35 (t, 1H); 7,95 (d, 1H); 8,05 (d, 1H). LC-MS: $\text{MH}^+ = 221$.

1.3. **2-Klór-5-metil-4,5-dihidroimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on** (A = Cl, R1 = H, R2 = CH_3 , R2' = H, n = 1) előállítás

1.3.1: Metil-[1-metil-3-(2-klór-1-benzimidazolil)propionát]

Egy mágneses keverővel, adagolótölcsérrel és visszafolyató hűtővel ellátott 1 literes háromnyakú lombikba nitrogénatmoszféra alatt 15,25 g (100 mmol) 2-klór-1H-benzimidazol 100 ml kloroformmal készült oldatát helyezzük, majd 47 ml (110 mmol) Triton B-t és 107 ml (1 mol) metil-metakrilátot adunk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd hűlni hagyjuk, és ezután a kloroformot lepároljuk. A maradékot etil-acetátban felvesszük, és a szerves fázist három alkalommal vízzel, majd egy alkalommal telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A 16,0 g nyers terméket 1 kg szilikagélen 30 %-tól 70 %-ig változó mennyiségű etil-acetátot tartalmazó etil-acetát/petroléter gradienseleggyel eluálva gyorsan kromatografáljuk, így 10,1 g (40%) várt terméket kapunk fehér kristályok alakjában. ^1H NMR (300 MHz, δ ppm) DMSO D_6 : 1,15 (d, 3H); 3,05 (m, 1H); 3,50 (s, 3H); 4,25 (dd, 1H); 4,50 (dd, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,60 (m, 2H).

1.3.2: Lítium-[1-metil-3-(2-klór-1-benzimidazolil)propionát]

Ezt a vegyületet az 1.2 példában leírt eljárással, metil-[1-metil-3-(2-klór-1-benzimidazolil)propionát] és lítium-hidroxid reagáltatásával állítjuk elő. ^1H NMR (300 MHz, δ ppm) DMSO D_6 + ε D_2O : 1,35 (d, 3H); 2,60 (m, 1H); 4,10 (dd, 1H); 4,40 (dd, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,55 (d, 1H); 7,60 (d, 1H). LC-MS: $\text{MH}^+ = 239$ (sav).

1.3.3: 2-Klór-5-metil-4,5-dihidroimidazo[4,5,1-i,j]kinolin-6-on

Ezt a vegyületet a lítiumsóból az 1.2 példában leírt eljárással állítjuk elő, amelyet oxalil-kloriddal a közbenső termék sav-kloriddá alakítunk, majd alumínium-kloriddal reagáltatunk. ^1H NMR (300 MHz, δ ppm) DMSO D_6 : 1,40 (d, 3H); 3,20 (m, 1H); 4,10 (dd, 1H); 4,65 (dd, 1H); 7,45 (t, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,85 (d, 1H). LC-MS: $\text{MH}^+ = 221$.

1.4. 2-Klór-4,5-dihidro-9-metilimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on (A = Cl, $\text{R}_1 = 9\text{-CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{R}_2' = \text{H}$, $n = 1$) előállítása

1.4.1. 2-Hidroxi-4-metilbenzimidazol

Egy mágneses keverővel ellátott kétnyakú lombikba argonatmoszféra alatt, egymást követően 5 g (41 mmol) 2,3-diaminotoluolt, 7,3 g (45 mmol) 1,1-karbonildiimidazolt és 50 ml vízmentes dimetilformamidot mérünk. Az elegyet 4 órán át 90-95 °C-on keverjük, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot 250 ml vízben felvesszük, és az oldatot 3 x 250 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extrakció

alatt képződött oldatlan terméket (4,8 g) elkülönítjük, és az egyesített szerves fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így további 1,2 g, összesen 6 g (kvantitatív hozam) kívánt terméket kapunk. ^1H NMR (300 MHz, δ ppm) DMSO D6: 2,27 (s, 3H); 6,72 (m, 2H); 6,82 (m, 1H).

1.4.2. 2-Klór-4-metilbenzimidazol

Egy mágneses keverővel ellátott 250 ml-es kétnyakú lombikba argonatmoszféra alatt 5,92 g (40 mmol) 2-hidroxi-4-metilbenzimidazolt és 40 ml foszforil-kloridot mérünk. Az elegyet 20 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd a foszforil-kloridot vákuumban lepároljuk. A visszamaradó szilárd anyagot 250 ml vízben oldjuk, az oldatot 28 %-os ammónia-oldattal pH = 8-ra semlegesítjük, majd a vizes fázist 3 x 250 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szokásos feldolgozás után 6,23 g (93 %) cím szerinti vegyületet kapunk. ^1H NMR (300 MHz, δ ppm) DMSO D6: 2,47 (s, 3H); 7,01 (d, 1H); 7,11 (t, 1H); 7,32 (d, 1H).

1.4.3. Metil-[1-metil-3-(2-klór-4-metil-1-benzimidazolil)-propionát]

A cím szerinti vegyületet az 1.3.1 példában leírt eljárással állítjuk elő. Hozam: 7,85 g (94 %). ^1H NMR (300 MHz, δ ppm) DMSO D6: 2,48 (s, 3H); 2,86 (t, 2H); 3,56 (s, 3H); 4,49 (t, 2H); 7,06 (d, 1H); 7,19 (t, 1H); 7,44 (d, 1H).

1.4.4. Lítium-[1-metil-3-(2-klór-4-metil-1-benzimidazolil)-
-propionát]

A cím szerinti vegyületet az 1.3.2. példában leírt eljárással állítjuk elő. Hozam: 6,94 g (94 %). ^1H NMR (300 MHz, δ ppm) DMSO D6: 2,3 (dd, 2H); 2,48 (s, 3H); 4,32 (dd, 2H); 7,01 (d, 1H); 7,15 (t, 1H); 7,41 (d, 1H) (sav).

1.4.5. 2-Klór-4,5-dihidro-9-metilimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on

A cím szerinti vegyületet az 1.3.3. példában leírt eljárással állítjuk elő. Hozam: 4,72 g (76 %). ^1H NMR (300 MHz, δ ppm) DMSO D6: 2,58 (s, 3H); 3,05 (t, 2H); 4,53 (t, 2H); 7,19 (d, 1H); 7,52 (d, 1H).

2.példa: 1-(6-Oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]-
-kinolin-2-il)-4-piperidinopiperidin ($\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_2' = \text{R}_3 = \text{H}$,
 $\text{R}_4 = 1\text{-piperidil}$, $\text{X} = \text{C}$, $n = m = 1$) (45. vegyület)

400 mg 1.1. példában leírt (II) általános képletű klórszármazék, 5 ml dimetilformamid, 70 mg kálium-fluorid, 0,2 ml 2,6-lutidin és 500 mg 4-piperidinopiperidin elegyét 2 órán át 140 °C-on melegítjük. Ezután az oldószert lepároljuk, és a maradékot szilikagélen 8 % metanolt tartalmazó diklórmétánnal eluálva kromatografáljuk. 375 mg terméket kapunk fehéres szilárd anyag alakjában. ^1H NMR (200 MHz, δ ppm) DMSO D6: 1,2-2,2 (m, 12H); 3,0 (m, 3H); 3,2-3,4 (m, 4H); 4,2 (d, 2H); 4,65 (t, 2H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (d, 1H); 7,8 (d, 1H).

3.példa: 1-Metil-1-[1-(6-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo-
-[4,5,1-ij]kinolin-2-il)-4-piperidinil]piperidinium-klorid (R_1

= R2 = R2' = R3 = H, R4 = N-metil-1-piperidil, X = C, n = 1, m = 1) (48. vegyület)

3.1: 4-(N-piperidino)Bocpiperidin

Egy háromnyakú gömblombikba nitrogén alatt 3,98 g 4-oxo-N-Bocpiperidint, 1,7 g piperidint és 7,1 g titán(IV)-izopropoxidot mérünk, és az elegyet egy órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 20 ml etanolt és 850 mg nátrium-ciano-bór-hidridet adunk hozzá. A képződött elegyet 17 órán át szobahőmérsékleten reagáltatjuk, majd 5 ml vízzel megbontjuk és 5 perces keverés után Whatman papíron át szűrjük. A rózsaszínű oldatot bepároljuk, a maradékot 100 ml etil-acetátban felvesszük, és a képződött oldatot magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot 100 g szilikagélen acetonnal eluálva kromatografáljuk. Így 2,2 g olajat különítünk el, amely kristályosodik, és NMR-spektruma megfelel a várt szerkezetnek. A terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

3.2: N-Boc-4-(N-metil-piperidinium)piperidin-klorid

2,2 g előző lépésben kapott vegyületet 5 ml metil-jodiddal 17 órán át fény kizárása mellett keverünk, majd az elegyet bepároljuk. 3,10 g fehér kristályos anyagot kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

3.3: 4-(N-Metilpiperidinium)piperidin-klorid



Az előző lépésben kapott kristályos anyagot 20 ml diklórmétánban szuszpendáljuk, és a szuszpenzióhoz 5 ml telített dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk. Gumyszerű csapadék válik ki, amelyet 20 ml metanolban oldunk, az oldatot szárazra pároljuk, és a maradékot 5 ml metanolban felvesszük. Ezt az oldatot 0 °C-ra hűtjük, és 1,35 ml 30 %-os metanolos nátrium-metoxid-oldatot adunk hozzá. A képződött elegyet 15 percig keverjük, majd szűrjük és szivattyúval létesített vákuumban bepároljuk. A kapott amint további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

3.4: 1-Metil-1-[1-(6-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-
ij]kinolin-2-il)-4-piperidil]piperidinium-klorid

Egy háromnyakú lombikba argon alatt 400 mg 2-klór-5,6-dihidro-6H-imidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-ont, 5 ml dimetil-formamidot, 70 mg kálium-fluoridot, 0,2 ml 2,6-lutidint és 1,6 g (N-metilpiperidinium)piperidin-kloridot mérünk, és az elegyet 5 órán át 140 °C-on keverjük, majd szivattyúval létesített vákuumban bepároljuk. A maradékot 70 g Silica H (Merck) adszorbensen 10 % metanolt és 0,5 % trietil-amint tartalmazó diklórmétánnal eluálva kromatografáljuk. 50 mg tiszta terméket kapunk, amelynek NMR-spektruma megfelel a kívánt szerkezetnek.

4. példa: 2-[4-(4-Dimetilaminofenil)piperazin-1-il]-4,5-dihidroimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on ($R_1 = R_2 = R_2' = H$, $R_3 =$

-, R4 = para-dimetilaminofenil, X = N, n = m = 1) (58. vegyület)

4.1: 1-(terc-Butoxikarbonil)-4-(4-dimetilaminofenil)piperazin

Egy visszafolyató hűtővel és mágneses keverővel ellátott gömblombikba nitrogénatmoszféra alatt, egymást követően 0,85 g (4,25 mmol) 1-bróm-4-N,N-dimetilanilint, 0,039 g (0,17 mmol) palládium-acetátot, 0,17 g (0,25 mmol) 2,2'-bisz(difenilfoszfino)-1,1'-binaftilt (BINAP-ot) és 0,67 g (5,95 mmol) kálium-terc-butilátot mérünk. A lombikot három alkalommal nitrogénnel átöblítjük, majd a 25 ml toluol és 0,95 g (5,1 mmol) N-(terc-butoxikarbonil)piperazin hozzáadása után kapott reakcióelegyet 20 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezt követően szobahőmérsékletre hűtjük és etil-acetáttal hígítjuk. A szerves fázist két alkalommal vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. Az 1,38 g maradékot szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 9:1 térfogataránytól 1:1 térfogatarányig változó összetételű gradienselegyével eluálva kromatografáljuk. 0,67 g (50 %) cím szerinti vegyületet kapunk. ^1H NMR (300 MHz, δ ppm) CDCl_3 : 1,47 (s, 9H); 2,99 (m, 4H); 3,57 (m, 4H); 6,72 (d, 2H); 6,89 (d, 2H).

4.2: N-1-(4-Dimetilaminofenil)piperazin

0,67 g (2,2 mmol) 1.1 példa szerinti terméket 20 ml trifluorecetsavban oldunk, és az oldatot mágneses keverővel 2,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a

trifluorecetsavat lepároljuk, és a maradékot telített vizes nátrium-karbonát-oldatban felvesszük. A vizes fázist két alkalommal etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal semlegesre mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmétán, metanol és ammónium-hidroxid 95:5:0,1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 0,31 g (69 %) cím szerinti terméket kapunk (R_f : 0,1).

4.3: 2-[4-(4-Dimetilaminofenil)piperazin-1-il]-4,5-dihidroimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on

Egy visszafolyató hűtővel és mágneses keverővel ellátott gömblombikba egymást követően 0,2 g (0,969 mmol) 1.1 példában leírt klór közbenső terméket, 1 ml trietilénglikol-monometil-étert (TGME-t), 0,125 ml (1,07 mmol) lutidint, 0,148 g (0,969 mmol) cézium-fluoridot és 1 ml trietilénglikol-monometil-éterben oldott 0,219 g (1,07 mmol) 1.2 példa szerinti származékot helyezzeünk, és a reakcióelegyet 140 °C 1,5 órán át melegítjük. Ezután hűlni hagyjuk, vízzel hígítjuk és két alkalommal etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat két alkalommal vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A 0,38 g maradékot szilikagélen etil-acetáttal eluálva kromatografáljuk. Az elkülönített 0,246 g olajat kis mennyiségű diklórmétánban oldjuk és dietil-éter hozzáadásával kristályosítjuk. A képződött fehér szilárd anyagot, amely a várt terméknek felel meg, kiszűrjük. Hozam 0,208 g (57 %). LC-

MS: $MH^+ = 376$. 1H NMR (300 MHz, δ ppm) DMSO D_6 : 2,79 (s, 6H); 3,0 (t, 2H); 3,14 (m, 4H); 3,55 (m, 4H); 4,47 (t, 2H); 6,71 (d, 2H); 6,91 (d, 2H); 7,15 (dd, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,60 (d, 1H).

5. példa: 2-[4-(4-terc-Butoxikarbonilaminofenil)-

-piperazin-1-il]-4,5-dihidroimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on (R1

= R2 = R2' = H, R3 = -, X = N, R4 = 4-terc-

butiloxikarbonilaminofenil, n = m = 1) (57. vegyület)

5.1: 1-[2-(Trimetilszilil)etilkarbonil]-4-(4-nitrofenil)piperazin

10 g (48,31 mmol) 1-(4-nitrofenil)piperazin és 14,4 g (50,73 mmol) 2-(trimetilszilil)etil-p-nitrofenil-karbonát 220 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát 3 órán át mágneses keverővel végzett keverés és visszafolytatás közben forraljuk, majd 20 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután bepároljuk, a maradékot diklórmetánban oldjuk, és a szerves fázist négy alkalommal 1 n nátrium-hidroxid-oldattal és két alkalommal vízzel mossuk. Ezt követően nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk; a 12 g (71 %) olajos maradékot további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben. 1H NMR (300 MHz, δ ppm) $CDCl_3$: 0,04 (s, 9H); 1,02 (m, 2H); 3,43 (m, 4H); 3,65 (m, 4H); 4,22 (m, 2H); 6,82 (d, 2H); 8,13 (d, 2H).

5.2: 1-[2-(Trimetilszilil)etilkarbonil]-4-(4-aminofenil)-piperazin

12 g (34,2 mmol) előző lépésben kapott nitroszármazék, 4-5 spatula Raney-nikkel és 300 ml etanol elegyét hidrogénatmoszféra alatt, atmoszferikus nyomáson 18 órán át mágneses keverővel élénken keverjük. A szűrés és bepárlás után kapott maradékot további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben. A várt terméket, amely az NMR- és LC-MS analízis szerint kb. 50 %-ban van jelen, nehéz tisztítani. ^1H NMR (300 MHz, δ ppm) CDCl_3 : 0,04 (s, 9H); 1,03 (m, 2H); 2,96 (m, 4H); 3,59 (m, 4H); 4,18 (m, 2H); a szennyezések jelenléte miatt az aromás protonok nem asszignálhatók.

5.3: 1-[2-(Trimetilszilil)etilkarbonil]-4-(4-terc-butoxikarbonilaminofenil)piperazin

Az előző lépésben kapott és becslés alapján 31 mmol terméket tartalmazó nyers reakcióelegyet egy visszafolyató hűtővel ellátott gömblombikba helyezünk, majd 50 ml tetrahidrofuránban oldott 7,5 g (34,1 mmol) di(terc-butil)-dikarbonátot adunk hozzá, és a képződött elegyet 44 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután a tetrahidrofuránt lepároljuk, és a maradékot víz és etil-acetát elegyében felvesszük. A szerves fázist két alkalommal vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmétán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk. Az elkülönített szennyezett terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben. LC-MS: $\text{MH}^+ = 422$.

5.4: 1-(4-terc-Butoxikarbonilaminofenil)piperazin

Egy visszafolyató hűtővel és mágneses keverővel ellátott gömblombikba 3 g (7,12 mmolnak tekintett) előző lépésben kapott közbenső terméket és 60 ml tetrahidrofuránban oldott 3,37 g (10,68 mmol) tetrabutylammónium-fluoridot helyezünk. A reakcióelegyet 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd bepároljuk. A maradékot víz és etil-acetát elegyében felvesszük. A szerves fázist két alkalommal vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmétán, metanol és ammónium-hidroxid 90:10:0,1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 0,99 g (a három lépésre vonatkoztatva összesen 50 %) cím szerinti vegyületet kapunk. ^1H NMR (300 MHz, δ ppm) CDCl_3 : 1,50 (s, 9H); 3,04 (m, 8H); 6,60 (s, 1H); 6,87 (d, 2H); 7,23 (d, 2H).

5.5: 2-[4-(4-(terc-Butoxikarbonilaminofenil)piperazin-1-il)]-4,5-dihidroimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on

Egy visszafolyató hűtővel és mágneses keverővel ellátott gömblombikba egymást követően 0,7 g (3,39 mmol) 1.1 példában leírt klór közbenső terméket, 7 ml TGME-t, 0,43 ml (3,73 mmol) lutidint, 0,514 g (3,39 mmol) cézium-fluoridot és 1,03 g (3,73 mmol) 1-(4-terc-butoxikarbonilaminofenil)piperazint mérünk. A reakcióelegyet 2 órán át 140 °C-on melegítjük, majd hűlni hagyjuk, vízzel hígítjuk és két alkalommal etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat két alkalommal vízzel mossuk,

nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 75:25 térfogataránytól 1:1 térfogatarányig változó összetételű gradienselegyével eluálva kromatografáljuk, így 1,1 g (73 %) várt vegyületet kapunk fehér szilárd anyag alakjában. LC-MS: $MH^+ = 448$. 1H NMR (500 MHz, δ ppm) DMSO D_6 : 1,45 (s, 9H); 3,00 (t, 2H); 3,22 (m, 4H); 3,55 (m, 4H); 4,47 (t, 2H); 6,91 (d, 2H); 7,15 (dd, 1H); 7,33 (m, 2H); 7,35 (d, 1H); 7,61 (d, 1H).

6. példa: 2-[4-(4-Aminofenil)piperazin-1-il]-4,5-dihidroimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on-dihidroklorid ($R_1 = R_2 = R_2' = H$, $R_3 = -$, $R_4 = \text{para-aminofenil}$, $X = N$, $n = m = 1$) (50. vegyület)

0,22 g (0,497 mmol) 5. példa szerinti vegyülethez etanolos hidrogén-klorid-oldatot adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezután bepároljuk, a maradékot dietil-éterrel eldolgozzuk, így a várt terméket 0,155 g (80 %) fehér szilárd anyag alakjában kapjuk. 1H NMR (500 MHz, δ ppm) DMSO D_6 : 3,06 (t, 2H); 3,63 (m, 4H); 3,84 (m, 4H); 4,65 (t, 2H); 7,10 (d, 2H); 7,26 (d, 2H); 7,36 (dd, 1H); 7,54 (d, 1H); 7,71 (d, 1H); 10,06 (széles csúcs, 2H).

7. példa: 2-[4-(4-Acetamidofenil)piperazin-1-il]-4,5-dihidroimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on ($R_1 = R_2 = R_2' = H$, $R_3 = -$, $R_4 = \text{para-acetamidofenil}$, $X = N$, $n = m = 1$) (60. vegyület)

27 μ l (0,468 mmol) ecetsav és 0,152 g (0,936 mmol) karbonildiimidazol 4 ml dimetilformamiddal készült oldatához

0,20 g (0,48 mmol) 6. példában előállított vegyületet és 80 µl (0,572 mmol) trietil-amint adunk. A reakcióelegyet mágneses keverővel 20 órán át 70 °C-on keverjük. Ezután a dimetilformamidot vákuumban lepároljuk, a maradékot vízben felvesszük és eldolgozzuk. A képződött szilárd anyagot kiszűrjük, minimális mennyiségű diklórmétánnal, majd dietil-éterrel mossuk, így 0,12 g (64 %) várt terméket kapunk. ¹H NMR (500 MHz, δ ppm) DMSO D6: 1,99 (s, 3H); 3,00 (t, 2H); 3,25 (m, 4H); 3,55 (m, 4H); 4,48 (t, 2H); 6,94 (d, 2H); 7,15 (dd, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,44 (d, 2H); 7,61 (d, 1H); 9,70 (s, 1H).

8. példa: 2-(4-n-Propilpiperazin-1-il)-4,5-

dihidroimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on-dihidroklorid (R1 = R2 = R2' = R4 = H, X = N, R3 = n-propil, n = m = 1) (26. vegyület)

Egy visszafolyató hűtővel és mágneses keverővel ellátott gömblombikba egymást követően 0,2 g (0,969 mmol) 1.1 példában előállított (II) általános képletű közbenső terméket, 1 ml trietilénglikol-monometil-étert (TGME-t), 0,37 ml (3,30 mmol) lutidint, 0,148 g (0,969 mmol) cézium-fluoridot és 1 ml TGME-ben oldott 0,296 g (1,18 mmol) N-propilpiperazin-dihidrobromidot mérünk. A reakcióelegyet 2 órán és 15 percen át 140 °C-on melegítjük, majd hűlni hagyjuk, telített vizes nátrium-karbonát-oldattal hígítjuk és szilárd nátrium-klorid hozzáadása után két alkalommal etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat két alkalommal telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük

és bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmétán, metanol és ammónium-hidroxid 95:5:0,5 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk. Az elkülönített 0,203 g olajat kis mennyiségű diklórmétánban oldjuk, és az oldathoz hidrogén-klorid gázzal telített vízmentes dietil-étert adunk. A képződött fehér szilárd anyagot, amely a várt terméknek felel meg, kiszűrjük. Hozam 0,23 g. LC-MS: $MH^+ = 299$. 1H NMR (360 MHz, δ ppm) DMSO D_6 : 0,94 (t, 3H); 1,78 (m, 2H); 3,08 (m, 4H); 3,28 (m, 2H); 3,62 (s, 2H); 3,88 (m, 2H); 4,25 (m, 2H); 4,65 (t, 2H); 7,42 (t, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,76 (d, 1H); 11,66 (s, 1H).

9. példa: 2-(4-terc-Butiloxikarbonilpiperazin-1-il)-4,5-dihidroimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on ($R_1 = R_2 = R_2' = H$, $R_3 = -$, $X = N$, $R_4 = \text{terc-butiloxikarbonil}$, $n = m = 1$) (12. vegyület)

Egy visszafolyató hűtővel és mágneses keverővel ellátott gömblombikba egymást követően 0,25 g (1,2 mmol) 1.1 példában leírt közbenső terméket, 1,5 ml TGME-t, 0,155 ml (1,33 mmol) lutidint, 0,184 g (1,21 mmol) cézium-fluoridot és 1,5 ml TGME-ben oldott 0,237 g (1,28 mmol) (terc-butil)-1-piperazinkarboxilátot helyezünk. A reakcióelegyet 3 órán át 120 °C-on melegítjük, majd hűlni hagyjuk, vízzel hígítjuk és két alkalommal etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat két alkalommal vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmétán és

etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 0,315 g (73 %) várt vegyületet kapunk fehér szilárd anyag alakjában. LC-MS: $MH^+ = 357$. 1H NMR (500 MHz, δ ppm) DMSO D_6 : 1,51 (s, 9H); 3,07 (t, 2H); 3,46 (m, 4H); 3,58 (m, 4H); 4,52 (t, 2H); 7,23 (t, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,68 (d, 1H).

10. példa: 2-(Piperazin-1-il)-4,5-dihidroimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on-dihidroklorid ($R_1 = R_2 = R_2' = R_3 = R_4 = H$, $X = N$, $n = m = 1$) (13. vegyület)

0,1 g (0,28 mmol) 9. példában előállított és minimális mennyiségű metanolban oldott vegyülethez hidrogén-klorid gázzal telített vízmentes dietil-étert adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át mágneses keverővel keverjük. Ezután bepároljuk, és a maradékot metanol és diklórmétán elegyből kristályosítjuk. A várt terméket 0,07 g fehér szilárd anyag alakjában kapjuk. LC-MS: $MH^+ = 257$. 1H NMR (500 MHz, δ ppm) DMSO D_6 : 3,12 (t, 2H); 3,95 (m, 4H); 3,94 (m, 4H); 4,66 (T, 2H); 7,43 (t, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 9,679 (s, 2H).

11. példa: 2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-4,5-dihidroimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on-dihidroklorid ($R_1 = R_2 = R_2' = H$, $R_3 = -$, $R_4 = COCH_3$, $X = N$, $n = m = 1$) (15. vegyület)

20 μ l (0,349 mmol) ecetsav, 0,055 g (0,349 mmol) hidroxibenzotriazol és 55 μ l (0,349 mmol) diizopropil-azodikarboxilát 5 ml diklórmétánnal készült oldatához 0,085 g

(0,26 mmol) 10. példa szerinti vegyületet és 75 μ l (0,52 mmol) trietil-amint adunk. A reakcióelegyet mágneses keverővel szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd etil-acetáttal és 1 n sósavval hígítjuk. A nyers terméket a szokásos sav-bázis extrakcióval és vizes mosással, majd a szerves fázis nátrium-szulfáton való szárításával és bepárlásával különítjük el. Ezt az anyagot szilikagélen diklórmétán és etanol 95:5 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 0,04 g várt terméket kapunk. LC-MS: MH^+ = 299. 1H NMR (500 MHz, δ ppm) DMSO D_6 : 2,13 (s, 3H); 3,08 (t, 2H); 3,46 (m, 2H); 3,52 (m, 2H); 3,70 (m, 4H); 4,54 (t, 2H); 7,23 (t, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,68 (d, 1H).

12. példa: 2-[4-(4-Piridil)piperazin-1-il]-4,5-

dihidroimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on-dihidroklorid ($R_1 = R_2 = R_2' = H$, $R_3 = -$, $R_4 = 4$ -piridil, $X = N$, $n = m = 1$) (23.

vegyület)

Egy visszafolyató hűtővel és mágneses keverővel ellátott gömblombikba egymást követően 0,2 g (0,969 mmol) 1.1 példában leírt közbenső terméket, 1 ml TGME-t, 125 μ l (0,969 mmol) lutidint, 0,148 g (0,969 mmol) cézium-fluoridot és 1 ml TGME-ben oldott 0,238 g (1,02 mmol) 1-(4-piridil)piperazint helyezünk. A reakcióelegyet 1 óra 50 percen át 140 °C-on melegítjük, majd hűlni hagyjuk, telített vizes nátrium-karbonát-oldattal hígítjuk és szilárd nátrium-klorid hozzáadása után két alkalommal etil-acetáttal extraháljuk. A

szerves fázisokat két alkalommal telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmétán, metanol és ammónium-hidroxid 95:5:0,5 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 0,071 g várt terméket kapunk fehér szilárd anyag alakjában. LC-MS: $MH^+ = 334$. 1H NMR (360 MHz, δ ppm) DMSO D_6 : 3,01 (t, 2H); 3,58 (m, 8H); 4,51 (t, 2H); 6,91 (d, 2H); 7,18 (t, 2H); 7,37 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 8,20 (d, 2H).

13. példa: 2-(4-Benzilpiperidin-1-il)-4,5-dihidroimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on-dihidroklorid ($R_1 = R_2 = R_2' = R_3 = H$, $R_4 = \text{benzil}$, $X = C$, $n = m = 1$) (1. vegyület)

Egy visszafolyató hűtővel és mágneses keverővel ellátott gömblombikba nitrogénatmoszféra alatt, egymást követően 8 ml vízmentes toluolban oldott 0,206 g (1 mmol) 1.1 példában leírt közbenső vegyületet, 0,157 mg (1,4 mmol) kálium-terc-butoxidot, 0,04 g (0,06 mmol) 2,2'-bisz(difenilfoszfino)-1,1'-binaftilt, 0,009 g (0,04 mmol) palládium(II)-acetátot és 2 ml toluolban oldott 0,21 g (1,2 mmol) N-benzilpiperazint helyezünk. A reakcióelegyet egy éjszakán át 85 °C-on melegítjük, majd hűlni hagyjuk és etil-acetáttal hígítjuk. Ezután három alkalommal vízzel, majd egy alkalommal telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A 0,24 g maradékot diklórmétán és etil-acetát 8:2 térfogatarányú elegyével

eluálva kromatografáljuk, így 0,075 g várt terméket kapunk.
 LC-MS: $MH^+ = 346$. 1H NMR (360 MHz, δ ppm) DMSO D_6 : 1,37 (m, 1H); 1,67 (széles d, 1H); 1,80 (m, 1H); 2,58 (d, 1H); 2,84-3,00 (t, 2H, és m, 1H); 3,81 (széles d, 1H); 4,40 (t, 2H); 7,12 (t, 1H); 7,20 (m, 3H); 7,26-7,37 (m, 1H, és d, 1H); 7,5 (d, 1H).

14. példa: 1-(6-Oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-
 ij]kinolin-2-il)-4-fenil-4-piperidinkarboxamid ($R_1 = R_2 = R_2' = H$, $R_3 = CONH_2$, $R_4 = \text{fenil}$, $X = C$, $n = m = 1$) (43. vegyület)

14.1: (III) általános képletű vegyület: 4-fenilpiperidin-4-karboxamid

A vegyületet a *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **7**(19), 1997, 2531-2536 irodalmi helyen leírt szintézissel kapjuk.

14.2: 1-(6-Oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]kinolin-2-il)-4-fenil-4-piperidinkarboxamid

Egy 50 ml-es háromnyakú lombikba nitrogén alatt 300 mg 1.1 példában leírt (II) általános képletű vegyületet, 5 ml dimetilformamidot, 70 mg kálium-fluoridot, 0,2 ml 2,6-lutidint és 510 mg fentebb leírt (IV) általános képletű vegyületet mérünk. Az elegyet 4 órán át 140 °C-on keverjük, majd nagy vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen (70-200 mikron) 2 % metanolt tartalmazó diklórmétánnal eluálva kromatografáljuk. Az elkülönített terméket minimális mennyiségű forró acetontól átkristályosítjuk. Ily módon 270 mg fehér kristályos anyagot kapunk. Az NMR-spektrum szignáljai

megfelelnek a várt terméknek: ^1H NMR (200 MHz, δ ppm) DMSO D6: 2,0 (m, 2H); 2,5 (m, 2H); 3,0 (t, 2H); 3,2-3,8 (m, 4H); 4,45 (t, 2H); 7,0-7,5 (m, 10H).

15. példa: 1-(6-Oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-
ij]kinolin-2-il)-4-fenil-4-aminopiperidin-dihidroklorid ($\text{R1} =$
 $\text{R2} = \text{R2}' = \text{H}$, $\text{R3} = \text{NH}_2$, $\text{R4} = \text{fenil}$, $\text{X} = \text{C}$, $n = m = 1$) (46.
vegyület)

0,53 g (1,21 mmol), a fentebb leírt lejárásokkal előállított, a tábla szerinti 42. vegyület 5 ml metanollal készült oldatához 4 ml tömény sósavat adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig mágneses keverővel keverjük. Ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot abszolút etanolban felvesszük, és az oldatot ismét szárazra pároljuk. A várt terméket 0,45 g fehér szilárd anyag alakjában kapjuk. ^1H NMR (200 MHz, δ ppm) DMSO D6: 2,4-2,8 (m, 4H); 3,1 (t, 2H); 3,7 (m, 2H); 4,2 (m, 2H); 4,8 (t, 2H); 7,4-7,8 (m, 8H); 9,0 (s, 2H).

16. példa: 2-[4-(4-Hidroxifenil)piperazin-1-il]-4,5-dihidroimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on ($\text{R1} = \text{R2} = \text{R2}' = \text{H}$, $\text{R3} = -$, $\text{X} = \text{N}$, $\text{R4} = 4\text{-hidroxifenil}$, $n = m = 1$) (71. vegyület)

16.1 2-Klór-4,5-dihidroimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on-etilénketál

Egy visszafolyató hűtővel és mágneses keverővel ellátott gömblombikba egymást követően 10 ml 1,2-diklóretánban oldott 0,6 g (2,9 mmol) 1.1 példában leírt közbenső terméket, 0,216 g

(3,49 mmol) etilénглиkolt, 0,01 g p-toluolszulfonsavat, 0,372 g (3,49 mmol) trimetil-ortoformiátot és végül 13 ml 1,2-diklóretánt mérünk. A képződött elegyet 24 órán át visszafolytatás közben forraljuk, ezután a reagensekből (az etilénглиkolból, a p-toluolszulfonsavból és a trimetil-ortoformiátból) ugyanilyen mennyiségeket hozzáadunk, és az elegy melegítését további 18 órán át folytatjuk. Ezt követően az oldószert lepároljuk, és a maradékot etil-acetátban felvesszük. Az oldatot híg nátrium-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, majd szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot szilikagélen tiszta diklórmétántól diklórmétán és etil-acetát 96:4 térfogatarányú elegyéig változó összetételű gradienseleggyel eluálva kromatografáljuk. Ily módon 0,54 g (74 %) cím szerinti vegyületet kapunk. $MH^+ = 251$.

16.2 2-[4-(4-Benziloxifenil)piperazin-1-il]-4,5-dihidroimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on-etilénketál előállítása

Egy visszafolyató hűtővel és mágneses keverővel ellátott gömblombikba egymást követően 0,54 g (2,16 mmol) 16.1 példában leírt közbenső vegyületet, 3 ml TGME-t, 277 μ l (2,38 mmol) lutidint, 0,328 g (2,16 mmol) cézium-fluoridot és 0,725 g (2,38 mmol) 1-(4-benziloxifenil)piperazint mérünk. A reakcióelegyet 3 órán át 100 °C-on melegítjük, ezután 300 μ l (2,57 mmol) lutidint adunk hozzá, és a melegítést 120 °C-on 8 órán át folytatjuk. Az elegyet lehűtjük, vízzel hígítjuk és két alkalommal etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat



két alkalommal vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot két alkalommal szilikagélen, diklórmétán és etil-acetát 90:10 térfogataránytól 40:60 térfogatarányig változó összetételű gradienseleggyével eluálva kromatográfiásan tisztítjuk, így a várt vegyületet 0,365 g termékként kapjuk, amely kb. 50 %, a ketál hidrolíziséből származó ketonnal szennyezett.

16.3. 2-[4-(4-Hidroxifenil)piperazin-1-il]-4,5-dihidroimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on-etilénketál előállítás

A 16.2 példában kapott 0,365 g vegyület-keveréket, 60 ml etanolt, kb. 0,5 ml diklórmétánt és 0,04 g 10 %-os szénhordozós palládiumkatalizátort egy gömblombikba mérünk, és az elegyet hidrogénatomszféra alatt 17 órán át szobahőmérsékleten mágneses keverővel keverjük. Ezután szűrjük, a szűrletből az oldószert lepároljuk, és a maradékot szilikagélen diklórmétántól diklórmétán és metanol 94:6 térfogatarányú elegyéig változó összetételű gradienseleggyel eluálva kromatografáljuk, így 0,132 g cím szerinti vegyületet kapunk. ^1H NMR (300 MHz, δ ppm) DMSO D_6 : 2,2 (t, 2H); 3,13 (m, 4H); 3,46 (m, 3H); 4,08-4,20 (m, 4H); 4,21 (t, 2H); 6,68 (dd, 2H); 6,86 (dd, 2H); 7,04 (m, 2H); 7,32 (m, 1H); 8,91 (s, 1H).

16.4. 2-[4-(4-Hidroxifenil)piperazin-1-il]-4,5-dihidroimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on előállítás

0,055 g (0,14 mmol) 2-[4-(4-hidroxifenil)piperazin-1-il]
4,5-dihidroimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on 11 ml

tetrahidrofuránnal készült oldatához 3,6 ml 5 %-os sósavat adunk. Az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten, majd 2 órán át 50 °C-on mágneses keverővel keverjük. Ezután vízzel hígítjuk, nátrium-hidrogén-karbonáttal meglúgosítjuk és két alkalommal etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk. A szokásos feldolgozás után a maradékot szilikagélen diklórmétántól diklórmétán és metanol 94:6 térfogatarányú elegyéig változó összetételű gradienseleggyel eluálva kromatografáljuk, így 0,027 g (55 %) cím szerinti vegyületet kapunk. ¹H NMR (500 MHz, δ ppm) DMSO D₆: 2,99 (t, 2H); 3,13 (m, 4H); 3,53 (m, 4H); 4,47 (t, 2H); 6,67 (d, 2H); 6,85 (d, 2H); 7,15 (t, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 8,88 (s, 1H).

17. példa: 2-[4-(4-Fluorfenil)piperazin-1-il]-4,5-dihidro-9-metilimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on (R1 = 9-CH₃, R2 = R2' = H, R3 = -, X = N, R4 = 4-fluorfenil, n = m = 1) (84. vegyület)

Egy visszafolyató hűtővel és mágneses keverővel ellátott gömblombikba egymást követően 0,2 g (0,907 mmol) 1.4 példában leírt közbenső vegyületet, 2 ml TGME-t, 0,116 ml (0,998 mmol) lutidint, 0,138 g (0,907 mmol) cézium-fluoridot és 0,180 g (0,998 mmol) 4-fluorfenilpiperazint mérünk. A reakcióelegyet 3 órán át 140 °C-on melegítjük, majd hűlni hagyjuk, vízzel hígítjuk és két alkalommal etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat két alkalommal vízzel mossuk, nátrium-

szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen tiszta diklórmétántól diklórmétán és metanol 98:2 térfogatarányú elegyéig változó összetételű gradienseleggyel eluálva kromatografáljuk, így 0,206 g (62 %) várt vegyületet kapunk fehér szilárd anyag alakjában. ^1H NMR (500 MHz, δ ppm) DMSO D6: 2,50 (s, 3H); 2,97 (t, 2H); 3,28 (m, 4H); 3,54 (m, 4H); 4,45 (t, 2H); 7,05 (m, 5H); 7,29 (d, 1H).

18. példa: 1-[4-(4-Fluorfenil)piperazin-1-il]-3-metil-8,9-dihidro-7H-2,9a-diazabenzó[cd]azulén-6-on ($\text{R1} = 3\text{-CH}_3$, $\text{R2} = \text{R2}' = \text{H}$, $\text{R3} = -$, $\text{X} = \text{N}$, $\text{R4} = 4\text{-fluorfenil}$, $n = 2$, $m = 1$) (85. vegyület)

Egy visszafolyató hűtővel és mágneses keverővel ellátott gömblombikba egymást követően 0,2 g (0,852 mmol) 1-klór-3-metil-8,9-dihidro-7H-2,9a-diazabenzó[cd]azulén-6-ont, 2 ml TGME-t, 0,109 ml (0,937 mmol) lutidint, 0,130 g (0,852 mmol) cézium-fluoridot és 0,169 g (0,937 mmol) 4-fluorfenilpiperazint mérünk. A reakcióelegyet 3,5 órán át 140 °C-on melegítjük, majd hűlni hagyjuk, vízzel hígítjuk és két alkalommal etil-acetáttal extraháljuk. A szokásos feldolgozás után a maradékot szilikagélen tiszta diklórmétántól diklórmétán és etil-acetát 60:40 térfogatarányú elegyéig változó összetételű gradienseleggyel eluálva kromatografáljuk, így 0,137 g (42 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag alakjában. ^1H NMR (500 MHz, δ ppm) DMSO D6: 2,20

(m, 2H); 2,53 (s, 3H); 3,04 (m, 2H); 3,30 (m, 4H); 3,40 (m, 4H); 4,25 (m, 2H); 7,07 (m, 5H); 7,61 (d, 1H).

19. példa: 2-[4-(4-Fluorfenilpiperazin-1-il)]-4,5-dihidro-7-metilimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on (R1 = 7-CH₃, R2 = R2' = H, R3 = -, C = N, R4 = 4-fluorfenil, n = m = 1) (83. vegyület)

Egy visszafolyató hűtővel és mágneses keverővel ellátott gömblombikba egymást követően 0,245 g (1,1 mmol) 2-klór-4,5-dihidro-7-metilimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-ont, 2,5 ml TGME-t, 0,161 ml (1,21 mmol) lutidint, 0,167 g (1,1 mmol) cézium-fluoridot és 0,219 g (1,1 mmol) 4-fluorfenilpiperazint mérünk. A reakcióelegyet 2,5 órán át 140 °C-on melegítjük, majd hűlni hagyjuk, vízzel hígítjuk és két alkalommal etil-acetáttal extraháljuk. A szokásos feldolgozás után a maradékot szilikagélen diklórmétán és etil-acetát 80:20 térfogataránytól 40:60 térfogatarányig változó összetételű gradienseleggyével eluálva kromatografáljuk, így 0,26 g (65 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag alakjában. ¹H NMR (500 MHz, δ ppm) DMSO D6: 2,59 (s, 3H); 2,98 (t, 2H); 3,26 (m, 4H); 3,49 (m, 4H); 4,42 (t, 2H); 6,94 (d, 1H); 7,05 (m, 4H); 7,50 (d, 1H).

20. példa: 2-[4-(4-Fluorfenil)piperazin-1-il]-4,5-dihidro-8-metilimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on (R1 = 8-CH₃, R2 = R2' = H, R3 = -, X = N, R4 = 4-fluorfenil, n = m = 1) (82. vegyület)

A cím szerinti vegyületet 2-klór-4,5-dihidro-8-metilimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on és 2-klór-4,5-dihidro-7-metilimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on 1:2 arányú keverékéből kapjuk a 19. példában leírt körülmények között. Szilikagélen végzett kromatografálás, majd két egymást követő kristályosítás után 0,053 g (a hozam a jó izomerre számítva 48 %) kívánt izomert kapunk, amely csak 4 % másik izomerrel szennyezett. ^1H NMR (500 MHz, δ ppm) DMSO D6: 2,40 (s, 3H); 2,98 (t, 2H); 3,26 (m, 4H); 3,55 (m, 4H); 4,45 (t, 2H); 7,06 (m, 4H); 7,18 (s, 1H); 7,44 (s, 1H).

21. példa: 2-[4-(4-Fluorfenil)piperazin-1-il-4,5-dihidro-7-metoxiimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-on (R1 = 7-OCH₃, R2 = R2' = H, R3 = -, X = N, R4 = 4-fluorfenil, n = m = 1) (81. vegyület)

A cím szerinti vegyületet 2-klórpiperazin-1-il-4,5-dihidro-7-metoxiimidazo[4,5,1-ij]kinolin-6-onból kapjuk a 19. példában leírt körülmények között. Hozam: 29 %. ^1H NMR (500 MHz, δ ppm) DMSO D6: 2,89 (t, 2H); 3,26 (m, 4H); 3,44 (m, 4H); 3,81 (s, 3H); 4,36 (t, 2H); 6,79 (d, 1H); 7,06 (m, 4H); 7,58 (d, 1H).

A következő táblázat az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek kémiai szerkezetét és fizikai tulajdonságait mutatja. Attól függően, hogy $n = 1$ vagy $n = 2$ ebben a képletben, két (I) általános képletű vegyületet mutatunk be, mindegyikre megadva a benzimidazolmag atomjainak számozását.

A táblázatban

- a HCl hidrokloridot és a $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ trifluoracetátsót, míg a "-" jel szabad formában levő vegyületet jelent,

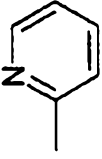
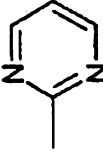
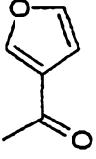
- a Me, Et, n-Pr és a tBu metil-, etil-, n-propil- illetve terc-butilcsoportot jelent,

- a Bn és Ph benzil- illetve fenilcsoportot jelent,

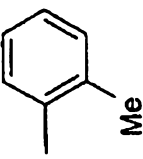
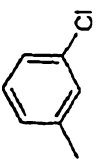
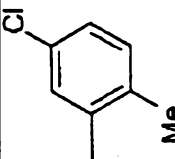
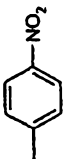
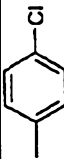
- kivéve, ha másképpen említjük, az NMR analízis proton NMR-nek felel meg, és a méréseket d_6 -DMSO-ban végeztük. A * és ** azt jelenti, hogy a spektrumokat 360 MHz-en, illetve 500 MHz-en vettük fel. Amennyiben ilyen típusú utalást nem adunk, a méréseket 200 MHz-en végeztük.

Táblázat

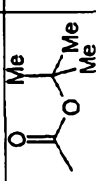
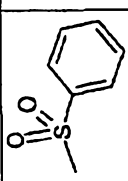
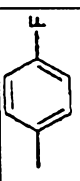
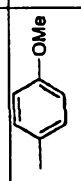
(I) általános képletű vegyület ha $n = 1$ vagy ha $n = 2$

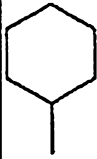
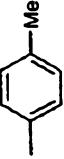
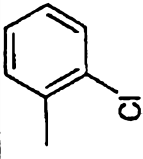
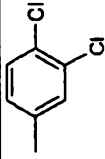
Szám	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	M	Só	NMR
1	H	H	H	H	Bn	C	1	1	-	1.37 (m, 1H), 1.67 (széles d, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.58 (d, 1H), 2.84-3.00 (t, 2H és m, 1H), 3.81 (széles d, 1H), 4.40 (t, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.26-7.37 (m, 1H és d, 1H), 7.5 (d, 1H)*
2	H	H	H	-	Ph	N	1	1	-	3.0 (t, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 4.5 (t, 2H), 6.82 (t, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.62 (d, 1H)*
3	H	H	H	-		N	1	1	-	3.03 (t, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 4.51 (t, 2H), 6.69 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 8.15 (d, 1H)*
4	H	H	H	-		N	1	1	-	3.02 (t, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.95 (m, 4H), 4.50 (t, 2H), 6.69 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.41 (d, 2H)*
5	H	H	H	-		N	1	1	-	3.01 (t, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.88 (m, 4H), 4.49 (t, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.89 (s, 1H)*



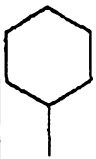
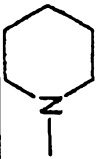
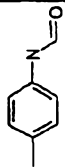
Szám	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	M	Só	NMR
6	H	H	H	-		N	1	1	-	2.31 (s, 3H), 3.03 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 4.49 (t, 2H), 6.99 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.52 (d, 1H)*
7	H	H	H	-		N	1	1	-	3.01 (t, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 4.49 (t, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.62 (d, 1H)*
8	H	H	H	-		N	1	1	-	2.35 (s, 3H), 3.08 (t, 2H), 3.11 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 4.56 (t, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.68 (d, 1H)**
9	H	H	H	-		N	1	1	-	3.09 (t, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 4.58 (t, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.17 (d, 2H)**
10	H	H	H	-		N	1	1	-	3.08 (t, 2H), 3.39 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 4.56 (t, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.69 (d, 1H)**
11	H	H	H	-	Bn	N	1	1	-	2.63 (m, 4H), 3.05 (t, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.63 (s, 1H), 4.93 (t, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.65 (d, 1H)**

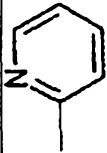


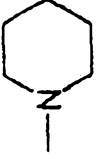
Szám	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	M	Só	NMR
12	H	H	H	-		N	1	1	-	1.51 (s, 9H), 3.07 (t, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 4.52 (t, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.68 (d, 1H)**
13	H	H	H	H	H	N	1	1	2HCl	3.12 (t, 2H), 3.95 (m, 4H), 3.94 (m, 4H), 4.66 (t, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 9.63 (s, 2H)**
14	H	H	H	-		N	1	1	-	3.00 (t, 2H), 3.17 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 4.44 (t, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.84 (m, 3H)**
15	H	H	H	-	-COMe	N	1	1	-	2.13 (s, 3H), 3.08 (t, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 4.54 (t, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.68 (d, 1H)**
16	H	H	H	-	-CH ₂ COOEt	N	1	1	-	1.2 (t, 3H), 2.7 (m, 2H), 2.97 (t, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.41 (m, 2H), 4.43 (t, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.59 (d, 1H)*
17	H	H	H	-		N	1	1	-	3.1 (t, 2H), 3.29 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 4.50 (t, 2H), 7.05 (m, 4H), 7.17 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.62 (d, 1H)*
18	H	H	H	-		N	1	1	-	3.05 (t, 2H), 3.22 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 4.50 (t, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.62 (d, 1H)*

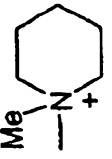
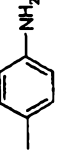
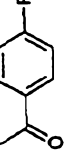
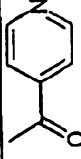
Szám	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	M	Só	NMR
19	H	H	H	-		N	1	1	-	1.13 (m, 5H), 1.56 (m, 1H), 1.76 (m, 4H), 2.31 (m, 1H), 2.69 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 3.40 (m, 4H), 4.42 (t, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.68 (d, 1H)*
20	H	H	H	-		N	1	1	-	2.21 (s, 1H), 3.01 (t, 2H), 3.28 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 4.49 (t, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.53 (d, 1H)*
21	H	H	H	-		N	1	1	-	3.01 (t, 2H), 3.18 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 4.50 (t, 2H), 7.09 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.62 (d, 1H)*
22	H	H	H	-		N	1	1	-	3.02 (t, 2H), 3.41 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 4.52 (t, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.62 (d, 1H)*
23	H	H	H	-		N	1	1	-	3.01 (t, 2H), 3.58 (m, 8H), 4.51 (t, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.18 (t, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.20 (d, 2H)*
24	H	H	H	H	Me	N	1	1	2HCl	2.84 (s, 3H), 3.08 (t, 2H), 3.27 (m, $\approx$ 2H), 3.55 (m, $\approx$ 2H), 3.72 (m, $\approx$ 2H), 4.14 (m, $\approx$ 2H), 4.59 (t, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 11.42 (s, 1H)*



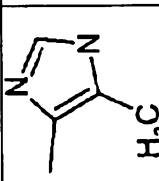
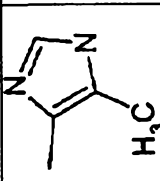
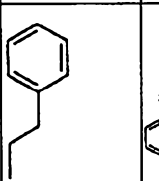
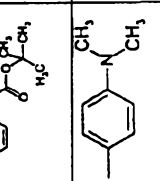
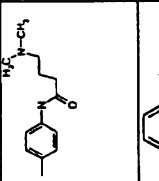
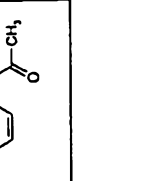
Szám	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	M	Só	NMR
25	H	H	H	H	Et	N	1	1	2HCl	2 konformer van jelen, ~70/30: 1.32 (t, 3H), 2.31 (t, 0.6H), 3.08 (t, 1.4H), 3.19 (t, 2H), 3.60, 3.74, 3.89, 4.12, 4.24 (sok multiplet, 8H), 4.35 (t, 0.6H), 4.55 (t, 1.4H), 7.36 (m, 1.4H), 7.50 (m, 0.9H), 7.73 (d, 0.7H), 11.28 (s, 0.7H), 11.55 (s, 0.3H)*
26	H	H	H	H	n-Pr	N	1	1	2HCl	0.94 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 3.08 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 3.62 (3, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.65 (t, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 11.66 (s, 1H)*
27	H	H	H	-		N	2	1	-	1.30-1.60 (m, 6H), 1.70 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 3H), 2.90 (t, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.65 (d, 2H), 4.20 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.70 (d, 1H)*
28	H	H	H	H		C	2	1	-	1.10 (d, 1H), 1.20 (m, 4H), 1.60 (d, 1H), 1.80 (d, 4H), 2.20 (s, 2H), 2.30 (s, 1H), 2.70 (m, 4H), 3.05 (dd, 2H), 3.20 (s, 4H), 4.20 (s, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.70 (d, 1H)*
29	H	H	H	H	Me	N	1	2	-	1.96 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 3.73 (m, 4H), 4.49 (t, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.43 (d, 1H)*
30	H	H	H	-		N	1	1	-	3.01 (t, 2H), 3.29 (széles s, 4H), 3.58 (széles s, 4H), 4.49 (t, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 9.98 (s, 1H)*
31	H	H	H	-	-COMe	N	1	2	-	2 konformer van jelen, ~60/40: 1.86 (m, 0.8H), 1.54 (m, 1.2H), 2.03 (s, 3H), 3.04 (széles t, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.6 (m, 1H)*

Szám	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	M	Só	NMR
32	H	Me	H	-	Ph	N	1	1	-	1.23 (d, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.32 (m, 4H), 3.57 (m, 4H), 4.11 (t, 1H), 4.63 (dd, 1H), 6.81 (t, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.26 (t, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.61 (d, 1H)*
33	H	Me	H	-		N	1	1	-	1.22 (d, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 4.12 (t, 1H), 4.62 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.6 (t, 1H) 8.14 (d, 1H)*
34	H	H	H	-		N	1	1	-	3.02 (t, 2H), 3.41 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 4.51 (t, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.39 (s, 1H)*
35	H	H	H	-	Ph	N	2	1	-	2.2 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 4.25 (m, 2H), 6.8 (t, 1H), 7.0 (d, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.65 (d, 1H)*
36	H	H	H	H	H	C	1	1	-	1.6 (s, 6H), 2.9 (t, 2H), 3.35 (m, 4H), 4.40 (t, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.55 (d, 1H)
37	H	H	H	H	Ph	C	1	1	-	1.95 (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 3.20 (m, 4H), 4.0 (d, 2H), 4.5 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.65 (d, 1H)
38	H	H	H	-CO-NH ₂	H	C	1	1	-	1.75 (m, 4H), 2.3 (m, 1H), 2.95 (m, 4H), 3.80 (d, 2H), 4.4 (t, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.55 (d, 1H)

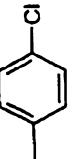
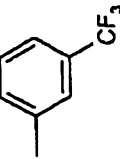
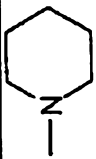
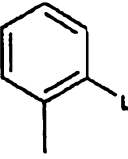
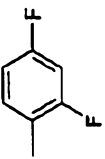
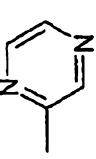
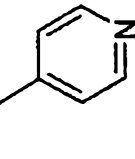
Szám	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	M	Só	NMR
39	H	H	H	-OH	Ph	C	1	1	-	1.6 (d, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.2-3.8 (m, 4H), 4.4 (t, 2H), 5.05 (s, 1H), 7-7.6 (m, 8H)
40	H	H	H	NH- COMe	Ph	C	1	1	-	1.8 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 2.4-2.6 (m, 2H), 3 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.70 (t, 2H), 7-7.6 (m, 8H)
41	H	H	H	-CH ₂ - OH	Ph	C	1	1	-	2.1 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 3.0 (t, 2H), 3.3-3.5 (m, 4H), 3.95 (m, 2H), 4.60 (t, 2H), 7.2-7.8 (m, 8H)
42	H	H	H	-NH- CotBu	Ph	C	1	1	-	1.1 (s, 9H), 2 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 4.4 (t, 2H), 7.1-7.4 (m, 8H), 7.55 (d, 1H)
43	H	H	H	CONH ₂	Ph	C	1	1	-	2.0 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 3.0 (t, 2H), 3.2-3.8 (m, 4H), 4.45 (t, 2H), 7.0-7.5 (m, 10H)
44	H	H	H	-NH- CONH ₂	Ph	C	1	1	-	2.0-2.6 (m, 4H), 3.1 (t, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.8 (d, 2H), 4.5 (t, 2H), 5.5 (s, 2H), 6.6 (s, 1H), 7.2-7.6 (m, 7H), 7.7 (d, 1H)
45	H	H	H	H		C	1	1	-	1.2-2.2 (m, 12H) 3.0 (m, 3H), 3.2-3.4 (m, 4H), 4.2 (d, 2H), 4.65 (t, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.6, (d, 1H), 7.8 (d, 1H)
46	H	H	H	-NH ₂	Ph	C	1	1	2HCl	2.4-2.8 (m, 4H), 3.1 (t, 2H), 3.7 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.8 (t, 2H), 7.4-7.8 (m, 8H), 9.0 (s, 2H)
47	H	H	H	H		C	1	1	-	1.5-2.0 (m, 8H), 3.0 (m, 4H), 3.2-3.6 (m, 5H), 4.1 (d, 2H), 4.6 (t, 2H), 7.3 (t, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.6 (d, 1H)

Szám	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	M	Só	NMR
48	H	H	H	H		C	1	1	-	1.5-2.0 (m, 10H), 2.1 (d, 2H), 2.8-3.0 (m, 4H), 3.1-3.6 (m, 3H), 4.1 (m, 2H), 4.6 (t, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.7 (d, 1H)
49	H	Me	Me	-	Ph	N	1	1	-	1.19 (s, 6H), 3.33 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 4.29 (s, 2H), 6.81 (t, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.62 (d, 1H)**
50	H	H	H	-		N	1	1	2HCl	3.06 (t, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 4.65 (t, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 10.06 (széles csúcs, 2H)**
51	H	H	H	-		N	1	1	-	3.0 (t, 2H), 3.71 (m, 8H), 4.47 (t, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.62 (d, 1H); ¹⁹ F: 51.6 (m, 1F)*
52	H	H	H	-		N	1	1	-	3.0 (t, 2H), 3.44 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 4.48 (t, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.47 (d, 2H)*
53	H	H	H	-		N	1	1	-	0.88 (t, 3H), 1.30 (m, 4H), 1.53 (m, 2H), 2.37 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.64 (m, 4H), 4.47 (t, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.61 (d, 1H)*

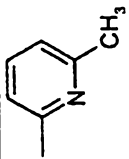
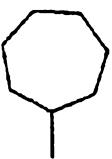
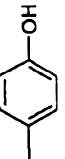
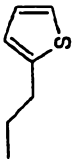
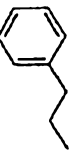
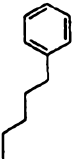
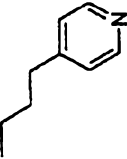
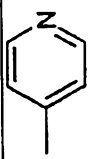
33
44
55
66
77

Szám	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	M	Só	NMR
54	H	Me	H	H		C	1	1	-	2 konformer van jelen. 1.21 (d, 3H), 1.74 m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.14 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 3.13 (m, 3H), 3.95 (m, 2H), 4.11 (t, 1H), 4.58 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 11.57 (m, 1H)*
55	H	H	H	H		C	2	1	-	2 konformer van jelen. 1.75 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.12 (2s 40/60, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.79, (2m 40/60, 1H), 3.05 (m, 4H), 3.65 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 11.54 (2s, 40/60, 1H)*
56	H	H	H	-		N	1	1	-	2.58 (t, 2H), 2.62 (m, 4H), 2.78 (t, 2H), 2.98 (t, 2H), 3.42 (m, 4H), 4.43 (t, 2H), 7.14 (dd, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 7.56 (d, 1H)**
57	H	H	H	-		N	1	1	-	1.45 (s, 9H), 3.00 (t, 2H), 3.22 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 4.47 (t, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.61 (d, 1H)**
58	H	H	H	-		N	1	1	-	2.79 (s, 6H), 3.0 (t, 2H), 3.14 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 4.47 (t, 2H), 6.71 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.60 (d, 1H)**
59	H	H	H	-		N	1	1	-	1.69 (tt, 1H), 2.13 (s, 6H), 2.22 (t, 2H), 2.22 (t, 2H), 3.00 (t, 2H), 3.27 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 4.48 (t, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.61 (d, 1H) 9.68 (s, 1H)**
60	H	H	H	-		N	1	1	-	1.99 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 4.48 (t, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 9.70 (s, 1H)**

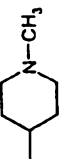
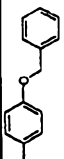
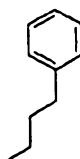
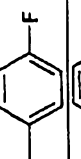
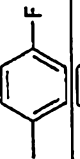
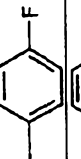
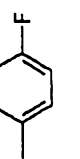
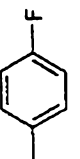


No.	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	M	Salt	NMR
61	H	H	H	-OH		C	1	1	-	1.5-1.7 (d, 2H), 2.0-2.1 (d, 2H), 2.9 (t, 2H), 3.3-3.5 (t, 2H), 2.7-2.8 (d, 2H), 4.4 (t, 2H), 5.2 (s, 1H), 7.0-7.6 (m, 7H)
62	H	H	H	-OH		C	1	1	-	1.6-1.8 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 2H), 2.9 (t, 2H), 3.3-3.5 (t, 2H), 3.6-3.8 (d, 2H), 4.4 (t, 2H), 5.4 (s, 1H), 7.0-8.0 (m, 7H)
63	H	H	H	H	Ph	C	1	2	-	1.6-2.2 (m, 6H), 2.6-4 (m, 8H), 4.8 (m, 1H), 7.1-7.3 (m, 5H), 7.4 (t, 1H), 7.6 (m, 2H)
64	H	H	H	-CO-NH ₂		C	1	1	2 CF ₃ CO ₂ H	1.2-2.4 (m, 8H), 2.6-3.7 (m, 10H), 4.2 (d, 2H), 4.7 (t, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.2 (d, 2H)
65	H	H	H	-		N	1	1	-	3.01 (t, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 4.48 (t, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.14 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.62 (d, 1H)
66	H	H	H	-		N	1	1	-	3.01 (t, 2H), 3.15 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 4.48 (t, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.62 (d, 1H)
67	H	H	H	-		N	1	1	-	3.01 (t, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 4.49 (t, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.39 (s, 1H)
68	H	H	H	-		N	1	1	-	2.56 (m, 4H), 2.96 (t, 2H), 3.43 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 4.41 (t, 2H), 7.13 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 8.52 (d, 2H)...

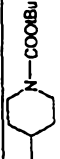
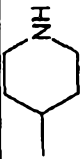
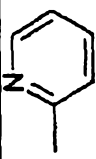


Szám	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	M	Só	NMR
69	H	H	H	-		N	1	1	-	2.32 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.66 (m, 4H), 4.49 (t, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.15 (t, 12H), 7.35 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.61 (d, 1H)
70	H	H	H	-		N	1	1	-	1.43 (m, 2H), 1.50 (m, 6H), 1.61 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.62 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 3.37 (m, 4H), 4.41 (t, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.57 (d, 1H)
71	H	H	H	-		N	1	1	-	2.99 (t, 2H), 3.13 (m, 4H), 3.53 (m, 4H), 4.47 (t, 2H), 6.67 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.88 (s, 1H)
72	H	H	H	-		N	1	1	-	2.62 (m, 6H), 2.99 (m, 4H), 3.422 (m, 4H), 4.43 (t, 2H), 6.92 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.58 (d, 1H)
73	H	H	H	-		N	1	2	-	2.34 (m, 2H), 3.12 (m, 4H), 3.67 (m, 8H), 4.20 (m, 2H), 4.67 (m, 2H), 7.30 (m, 6H), 7.53 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 11.37 (m, 1H)
74	H	H	H	-		N	1	1	-	1.47 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.36 (t, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.60 (t, 2H), 2.98 (t, 2H), 3.39 (m, 4H), 4.42 (t, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.16-7.30 (m, 5H), 7.33 (d, 1H), 7.58 (d, 1H)
75	H	H	H	-		N	1	1	-	1.79 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.64 (t, 2H), 2.98 (t, 2H), 3.41 (m, 4H), 4.42 (t, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.45 (d, 2H)
76	H	H	H	-NH ₂	H	C	1	1	HCl	1.6-2.2 (m, 4H), 3.0 (t, 2H), 3.5 (m, 3H), 4.1 (d, 2H), 4.6 (t, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.5 (s, 2H)
77	H	H	H	H		C	1	1	-	1.92 (m, 4H), 2.9 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 5H), 4.0 (d, 2H), 4.45 (t, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.3 (m, 4H), 7.6 (d, 1H), 8.5 (d, 2H)

.....

Szám	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	M	Só	NMR
78	H	H	H	-		N	1	1	-	1.39 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.64 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.97 (t, 2H), 3.39 (m, 4H), 4.41 (t, 2H), 7.13 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.56 (d, 1H)
79	H	H	H	-		N	1	1	-	3.00 (t, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 4.47 (t, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.94 (m, 4H), 7.15 (t, 1H), 7.37 (m, 6H), 7.60 (d, 1H)
80	H	H	H	-		N	1	1	-	1.76 (m, 2H), 2.34 (t, 2H), 2.53 (m, 4H), 2.61 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 3.39 (m, 4H), 4.42 (t, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.57 (d, 1H)
81	7-OMe	H	H	-		N	1	1	-	2.89 (t, 2H), 3.26 (m, 4H), 3.44 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.36 (t, 2H), 6.79 (d, 1H), 7.06 (m, 4H), 7.58 (d, 1H)
82	8-Me	H	H	-		N	1	1	-	2.40 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 3.26 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 4.45 (t, 2H), 7.06 (m, 4H), 7.18 (s, 1H), 7.44 (s, 1H)
83	7-Me	H	H	-		N	1	1	-	2.59 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 3.26 (m, 4H), 3.49 (m, 4H), 4.42 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.05 (m, 4H), 7.50 (d, 1H)
84	9-Me	H	H	-		N	1	1	-	2.50 (s, 3H), 2.97 (t, 2H), 3.28 (m, 4H), 3.54 (m, 4H), 4.45 (t, 2H), 7.05 (m, 5H), 7.29 (d, 1H)
85	3-Me	H	H	-		N	2	1	-	2.20 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.40 (m, 4H), 4.25 (m, 2H), 7.07 (m, 5H), 7.61 (d, 1H)
86	H	H	H	-N(-Me) ₃ ⁺ Cl ⁻	H	C	1	1	-	2.2 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.2 (s, 9H), 3.4 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.7 (m, 2H), 7.5 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.9 (d, 1H)

....

Szám	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	M	Só	NMR
87	H	H	H	-		N	1	1	-	1.10 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.65 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.60 (m, 6H), 3.0 (t, 2H), 3.4 (m, 4H), 3.95 (m, 2H), 4.4 (t, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.6 (d, 1H)
88	H	H	H	-		N	1	1	-	2.0 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 3.0-3.3 (m, 2H), 3.5 (m, 3H) 4.0 (m, 2H), 4.7 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.8 (d, 1H)
89	H	H	H	-NH-Me	H	C	1	1	2 CF ₃ CO ₂ H	1.8 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 7.5 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.8 (d, 1H)
90	H	H	H	-N-(Me) ₂	H	C	1	1	2 CF ₃ CO ₂ H	1.75 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.65 (s, 6H), 3.4 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.60 (t, 2H), 7.6 (t, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.7 (d, 1H)
91	H	H	H	-OH		C	1	1	-	1.65 (d, 2H), 2.4 (m, 2H), 3.10 (t, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 4.5 (t, 2H), 5.45 (s, 1H), 7.1-7.4 (m, 3H), 7.6-7.9 (m, 3H), 8.6 (d, 1H)

1111111111

A találmány szerinti vegyületeket farmakológiai vizsgálatoknak vetettük alá a PARP vagy poli(ADP-ribóz)polimeráz enzimre gyakorolt gátló hatásuk meghatározása céljából.

A találmány szerinti vegyületekkel a következő teszteket végeztük el:

A vegyületeknek a PARP enzimatis aktivitására gyakorolt hatása:

Az Sf9 sejtekkel rekombináns humán PARP-1-et (hPARP-1) állítunk elő baculovirus expresszálo rendszer alkalmazásával [Giner et al., Gene (1992) **114** 279-283]. A 70 %-os ammónium-szulfát-oldattal végzett kicsapás után kapott sejtextraktumból az enzimet részlegesen tisztítjuk. A kapott hPARP-1-oldat képes NAD⁺-ból 0,5-0,7 nmol nikotinamidot generálni az alábbiakban leírt standard vizsgálati körülmények között. A vizsgálandó vegyületeket 100 µl-ben 50 mmol Trisz-HCl-ot, 10 mmol MgCl₂-ot, 20 µmol cink-acetátot, 1,5 mmol ditiotreit, 0,2 µg hisztont és 0,1 µg oligonukleotidot (GGAATTCC) tartalmazó inkubáló közegben pH 8-ra pufferelt, részlegesen tisztított hPARP-1 jelenlétében oldjuk. Az enzimatis reakciót 0,2 mmol NAD⁺ hozzáadásával indítjuk, és szobahőmérsékleten 20 percig követjük. A reakciót 4 °C-on 1,2 mólos HClO₄-oldat hozzáadásával állítjuk le. Centrifugálás után a felülúszókat HPLC eljárással Shandon Ultrabase C8

oszlopon vizsgáljuk. Az izokratikus eluálást 0,1 mólos 4,5-es pH-jú foszfát pufferrel végezzük, amely 6 % acetonitrilt tartalmaz, és amelyet 1,25 ml/perc sebességgel 6 percen át injektálunk. A képződött nikotinamidot az eluátumban a 265 nm-en mutatott UV-abszorbancia mérésével detektáljuk, és mennyiségét a 2 nmol nikotinamid külső standarddal kapott csúcshoz való viszonyítással határozzuk meg. A maradék hPARP-1 aktivitást a találmány szerinti vegyületek különböző koncentrációinak a jelenlétében mérjük a vegyületek távollétében kapotthoz viszonyítva. Minden mérést legalább kétszeres ismétlésben végzünk, és az IC_{50} értékeket a hatás-dózis szigmoid egyenlet alkalmazásával számítjuk ki.

Az ebben a vizsgálatban legaktívabb vegyületek IC_{50} értéke 5 és 500 nmol/liter között van.

Ezen túlmenően a találmány szerinti vegyületek hatásosak PARP-2-vel szemben is, az ezzel az enzimmel szemben legaktívabb vegyületek IC_{50} értéke 5 és 500 nmol/liter között van.

A fentiek alapján a találmány szerinti vegyületek szelektív gátló hatást gyakorolnak a PARP, különösen a PARP-1 és PARP-2 enzimre.

A találmány szerinti vegyületeket ezért gyógyászati termékek, különösen PARP-gátló gyógyszertermékek előállítására használhatjuk. Ezeket a gyógyszertermékeket terápiában, közelebbről szívinfarktus, szívizkémia, szívelégtelenség,

ateroszklerózis, PTCA vagy bypass után fellépő resztenózis, agyiszkémia és iszkémia által okozott agyinfarktus, trauma vagy tromboembóliás történés, neurodegeneratív betegségek, így Parkinson-betegség, Alzheimer-betegség és Huntington-kór, akut, különösen iszkémiás eredetű vagy veseátültetés után fellépő veseelégtelenség megelőzésére vagy kezelésére, szívatültetés esetében transzplantátum-kilökődés és a transzplantátumok felgyorsult ateroszklerózisának kezelésére, gyulladásos patológiák, immunológiai rendellenességek, reumás betegségek, cukorbetegség és hasnyálmirigy-gyulladás, szepszises sokk, akut nehézlégzés szindróma, daganatok és áttételek, autoimmun betegségek, AIDS, májgyulladás, pszoriázis, érgyulladás, fekélyes vastagbélgyulladás, sclerosis multiplex és miaszténia kezelésére használhatók.

Ily módon a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek olyan rendellenességek kezelésére és megelőzésére alkalmas gyógyszertermékek előállítására alkalmazhatók, amelyekben a PARP enzim szerepet játszik.

A találmány egy másik megvalósítási módjának megfelelően olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben $R_1 = R_2 = R_2' = R_3 = H$, $X = C$, $n = m = 1$ és R_4 jelentése 4-imidazolilcsoport vagy 5-metil-4-imidazolilcsoport, olyan rendellenességek kezelésére vagy megelőzésre alkalmas gyógyszertermék előállítására való alkalmazására vonatkozik, amely rendellenességben a poli(ADP-ribóz)polimeráz vagy a PARP

enzim szerepet játszik, például amelyeket az előzőekben említettünk.

Végül, a jelen találmány egy találmány szerinti vegyületet hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítményekre is vonatkozik. Ezek a gyógyászati készítmények egy találmány szerinti vegyület hatékony dózisékat egy vagy több megfelelő gyógyszerészeti segédanyaggal együtt tartalmazzák. A segédanyagokat a kívánt gyógyszerformától és adagolási módtól függően választjuk.

A jelen találmány szerinti, orális, szublingvális, szubkután, intramuszkuláris, intravénás, topikális, intratracheális, intranazális, transzdermális vagy rektális adagolásra alkalmas készítményekben az (I) általános képletű hatóanyagot vagy lehetséges sóját vagy hidrátját adagolási egységformában, hagyományos gyógyszerészeti segédanyagokkal alkotott keverékként állatoknak és embereknek adhatjuk be az előzőekben említett rendellenességek és betegségek megelőzése vagy kezelése céljából. A megfelelő adagolási egységformák az orálisan adagolható formák, például tabletták, gélkapszulák, porok, szemcsék és orális oldatok vagy szuszpenziók, a szublingvális, bukkális, intratracheális és intranazális adagolási formák, a szubkután, intramuszkuláris vagy intravénás adagolási formák és a rektális adagolási formák. Topikális alkalmazásra a találmány szerinti vegyületeket krémekbe, kenőcsökbe vagy tejekbe foglalhatjuk.

A hatóanyag napi dózisa orális, parenterális vagy rektális adagolás esetén 0,1 és 1000 mg/kg között változhat. Lehetnek speciális esetek, amelyekben nagyobb vagy kisebb dózisok a megfelelőek, ezek a dózisok is a találmány részét képezik. A szokásos gyakorlatban az egyes betegek számára megfelelő dózist az orvos határozza meg az adagolás módjának, a beteg testtömegének és válaszreakciójának figyelembevételével.

Amikor a szilárd készítményt tablettá formában állítjuk elő, a fő hatóanyagot gyógyszerészeti segédanyaggal, például zselatinnal, keményítővel, laktózzal, magnézium-sztearáttal, talkummal, arabmézgával és hasonló anyaggal keverjük. A tablettákat szacharózzal, cellulózszármazékkal vagy más anyagokkal bevonhatjuk. A tablettákat különböző technikákkal, így közvetlen tablettázással, száraz granulálással, nedves granulálással vagy melegolvasztással állíthatjuk elő.

Egy gélkapszula készítményt úgy kapunk, hogy a hatóanyagot egy hígítóanyaggal keverjük, és a keveréket lágy vagy kemény gélkapszulákba töltjük.

Olyan vizes szuszpenziókat, izotóniás sóoldatokat vagy steril és injektálható oldatokat, amelyek gyógyszerészetileg kompatibilis diszpergálószeret és/vagy nedvesítőszeret, például propilén-glikolt vagy butilén-glikolt tartalmaznak, parenterális adagolása használhatunk.

A találmány egy másik megvalósítási módjának megfelelően a fentebb említett patológiák kezelésére alkalmas eljárásra is vonatkozik, amely során egy találmány szerinti vegyületet vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját adagoljuk.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, a képletben

R1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, nitrocsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoport,

R2 és **R2'** jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése nitrogénatom vagy szénatom,

n értéke 1 vagy 2,

m értéke 1 vagy 2,

és, amikor X jelentése nitrogénatom:

R3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, így az (I) általános képletű vegyület egy kvaterner ammónium-vegyület, vagy az R3 nincs jelen, ekkor az (I) általános képletű vegyület egy szekunder vagy terciér amin,

R4 jelentése

hidrogénatom,

1-6 szénatomos alkilcsoport,

3-7 szénatomos cikloalkilcsoport,

3-7 szénatomos heterocikloalkilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy -COOR általános

képletű csoporttal helyettesített, amelyben **R** jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

$-(CH_2)_p$ -heteroaril általános képletű csoport, amelyben *p* értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a heteroarilcsoportot piridil-, aminopiridil-, pirimidinil-, pirazinil-, piridazinil-, imidazolil- és tienilcsoport közül választjuk, a fenti heteroarilcsoport adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített,

heteroarilkarbonilcsoport, ahol a heteroarilcsoportot a furil-, piridil-, pirimidil-, pirazinil-, piridazinil- és az imidazolilcsoport közül választjuk,

fenilkarbonilcsoport, ahol a fenilcsoport adott esetben halogénatommal helyettesített,

(1-6 szénatomos alkil)karbonilcsoport,

$-(CH_2)_pCOOR$ általános képletű csoport, amelyben *p* értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és **R** jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

fenilszulfonilcsoport, amely adott esetben a fenilmagon halogénatommal, trifluormetilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, nitrocsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal helyettesített, vagy

$-(CH_2)_p$ -fenil általános képletű csoport, amelyben *p* értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilcsoport adott esetben az 1-4 szénatomos alkilcsoport, nitrocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, halogénatom, trifluormetilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, (1-4 szénatomos alkoxi)fenilcsoport,

1-4 szénatomos alkilaminocsoport, di(1-4 szénatomos alkil)aminocsoport, -NHCHO képletű vagy -NHCOR' általános képletű csoport közül egymástól függetlenül választott egy-három csoporttal helyettesített, ez utóbbi csoportban R' jelentése 1-4 szénatomos alkoxics csoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, ez az 1-4 szénatomos alkilcsoport adott esetben dimetilaminocsoporttal helyettesített,

és, amikor X jelentése szénatom:

R3 jelentése hidrogénatom, -NR5R6 , -N(R5)_3^+ , -NHCOR7 , -CONHR5 , -COR7 általános képletű, -NHCONH_2 , -OH vagy $\text{-CH}_2\text{OH}$ képletű csoport,

R4 jelentése

hidrogénatom,

$\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-fenil}$ általános képletű csoport, amelyben p értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a fenilcsoport adott esetben az 1-4 szénatomos alkilcsoport, nitrocsoport, aminocsoport, halogénatom, trifluormetilcsoport és 1-4 szénatomos alkoxics csoport közül egymástól függetlenül választott egy-háromcsoporttal helyettesített,

$\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-heteroaril}$ általános képletű csoport, amelyben p értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és a heteroarilcsoportot az imidazolilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített, a piridilcsoport, aminopiridilcsoport, pirimidinilcsoport, pirazinilcsoport és a piridazinilcsoport közül választjuk, vagy



$-(\text{CH}_2)_t\text{NR}_7\text{R}_8$ általános képletű csoport, amelyben t értéke 0 vagy 1,

azzal a megkötéssel, hogy amikor R_4 jelentése $-\text{NR}_7\text{R}_8$ általános képletű csoport, R_3 jelentése $-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{NHCOR}_7$, $-\text{NHCONH}_2$ és $-\text{OH}$ csoporttól eltérő,

R_5 és R_6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R_7 és R_8 jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport, vagy együtt egy telített 5-7-tagú gyűrűt alkot, amely adott esetben egy további nitrogénatomot tartalmaz, ez a gyűrű adott esetben egy szénatomon vagy egy nitrogénatomon, ezen belül az R_7 és R_8 csoportot hordozó nitrogénatomon helyettesített, így kvaterner ammóniumcsoport alakul ki egy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, vagy egy $-\text{COOR}''$ általános képletű csoport, amelyben R'' jelentése fenil- vagy (1-4 szénatomos alkil)fenilcsoport,

annak a két vegyületnek a kivételével, amelyben $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_2' = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{X} = \text{C}$, $n = m = 1$ és R_4 jelentése 4-imidazolilcsoport vagy 5-metil-4-imidazolilcsoport, enantiomerek vagy diasztereoizomerek vagy ezen különböző formák keverékei, ezen belül racém keverékei formájában, és bázisok vagy gyógyászatilag elfogadható savakkal alkotott addíciós sók formájában is.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, azzal jellemezve, hogy

R1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport,

R2 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R2' jelentése hidrogénatom,

X jelentése nitrogénatom,

n értéke 1 vagy 2,

m értéke 1 vagy 2,

R3 jelentése hidrogénatom, ekkor az (I) általános képletű vegyület kvaterner ammónium-vegyület, vagy az **R3** nem létezik, ekkor az (I) általános képletű vegyület szekunder vagy terciér amin,

R4 jelentése

hidrogénatom,

1-6 szénatomos alkilcsoport,

3-7 szénatomos cikloalkilcsoport,

piridil-, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített,

heteroarilkarbonilcsoport, ahol a heteroarilcsoportot egy furilcsoport és egy piridilcsoport közül választjuk,

fenilkarbonilcsoport, ahol a fenilcsoport adott esetben halogénatommal helyettesített,

(1-6 szénatomos alkil)karbonilcsoport,

$-(CH_2)_pCOOR$ általános képletű csoport, amelyben **p** értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és **R** jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

fenilszulfonilcsoport,

fenilcsoport, amely az 1-4 szénatomos alkilcsoport, nitrocsoporth, aminocsoport, hidroxilcsoport, halogénatom, trifluormetilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicsoporth, (1-4 szénatomos alkoxi)fenilcsoport, di(1-4 szénatomos alkil)aminocsoport, -NHCHO csoport és az -NHCOR' általános képletű csoport közül egymástól függetlenül választott egy-három csoporttal helyettesített, ez utóbbi csoportban **R'** jelentése 1-4 szénatomos alkoxicsoporth vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, ez az 1-4 szénatomos alkilcsoport adott esetben dimetilaminocsoporttal helyettesített,

-(CH₂)_p-fenil általános képletű csoport, amelyben p értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4,

-(CH₂)_p-piridil általános képletű csoport, amelyben p értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4,

-(CH₂)_p-tienil általános képletű csoport, amelyben p értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4,

3-7 szénatomos heterocikloalkilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy -COOR általános képletű csoporttal helyettesített, ahol **R** jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

vagy:

R1 jelentése hidrogénatom,

R2 és **R2'** jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése szénatom,

n értéke 1 vagy 2,

m értéke 1,

R3 jelentése hidrogénatom, $-NR_5R_6$, $-N(R_5)_3^+$, $-NHCOR_7$, $-CONHR_5$ általános képletű, $-NHCONH_2$, $-OH$ vagy $-CH_2OH$ képletű csoport,

R4 jelentése

hidrogénatom,

benzilcsoport,

fenilcsoport, amely adott esetben az 1-4 szénatomos alkilcsoport, nitrocsoport, aminocsoport, halogénatom, trifluormetilcsoport és az 1-4 szénatomos alkoxicssoport közül egymástól függetlenül választott egy-három csoporttal helyettesített,

heteroarilcsoport, amelyet egy imidazolilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített, és egy piridilcsoport közül választunk,

$-NR_7R_8$ általános képletű csoport,

azzal a megkötéssel, hogy amikor **R4** jelentése $-NR_7R_8$ általános képletű csoport, **R3** jelentése $-NR_5R_6$, $-NHCOR_7$, $-NHCONH_2$ és $-OH$ csoporttól eltérő,

R5 és **R6** jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R7 és **R8** jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoport, vagy együtt egy

telített 5-7-tagú gyűrűt alkot, amely adott esetben egy további nitrogénatomot tartalmaz, ez a gyűrű adott esetben egy szénatomon vagy egy nitrogénatomon, ezen belül az R7 és R8 csoportot hordozó nitrogénatomon helyettesített, így kvaterner ammóniumcsoport alakul ki egy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, vagy egy -COOR'' általános képletű csoport, amelyben R'' jelentése fenil- vagy (1-4 szénatomos alkil)fenilcsoport,

annak a két vegyületnek a kivételével, amelyben $R1 = R2 = R2' = R3 = H$, $X = C$, $m = n = 1$, és R4 jelentése 4-imidazolilcsoport vagy 5-metil-4-imidazolilcsoport, enantiomerek vagy diasztereoizomerek vagy ezen különböző formák keverékei, ezen belül racém keverékei formájában, és bázisok vagy gyógyászatilag elfogadható savakkal alkotott addíciós sók formájában is.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, azzal jellemezve, hogy

R1 jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy metoxics csoport,

R2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R2' jelentése hidrogénatom,

X jelentése nitrogénatom,

n értéke 1 vagy 2,

m értéke 1 vagy 2,

R3 jelentése hidrogénatom, ekkor az (I) általános képletű vegyület egy kvaterner ammónium-vegyület, vagy az R3 nem

létezik, ekkor az (I) általános képletű vegyület egy szekunder vagy terciér amin,

R₄ jelentése

hidrogénatom,

1-4 szénatomos alkilcsoport,

6-7 szénatomos cikloalkilcsoport,

piridil-, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített,

heteroarilkarbonilcsoport, ahol a heteroarilcsoportot egy furilcsoport és egy piridilcsoport közül választjuk,

fenilkarbonilcsoport, ahol a fenilcsoport adott esetben halogénatommal helyettesített,

(3-5 szénatomos alkil)karbonilcsoport,

$-(CH_2)_p-COOR$ általános képletű csoport, amelyben p értéke 0 vagy 1, és **R** jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

fenilszulfonilcsoport,

fenilcsoport, amely a metilcsoport, nitrocsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, halogénatom, trifluormetilcsoport, metoxicssoport, (1-4 szénatomos alkoxi)fenilcsoport, dimetilaminocsoport, $-NHCHO$ csoport vagy $-NHCOR'$ általános képletű csoport közül egymástól függetlenül választott egy-három csoporttal helyettesített, ez utóbbi csoportban **R'** jelentése 1-4 szénatomos alkoxicssoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, ez az 1-4 szénatomos alkilcsoport adott esetben dimetilaminocsoporttal helyettesített,

$-(CH_2)_p$ -fenil általános képletű csoport, amelyben p értéke 1, 2, 3 vagy 4,

$-(CH_2)_p$ -piridil általános képletű csoport, amelyben p értéke 1, 2 vagy 3,

$-(CH_2)_p$ -tienil általános képletű csoport, amelyben p értéke 2,

6-7 szénatomos heterocikloalkilcsoport, amely adott esetben metilcsoporttal vagy $-COOR$ általános képletű csoporttal helyettesített, ahol R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

vagy:

R_1 jelentése hidrogénatom,

R_2 és R_2' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport,

X jelentése szénatom,

n értéke 1 vagy 2,

m értéke 1,

R_3 jelentése hidrogénatom, $-NR_5R_6$, $-N(CH_3)_3^+$, $-NHCOR_7$, $-CONHR_5$ általános képletű, $-NHCONH_2$, $-OH$ vagy $-CH_2OH$ képletű csoport,

R_4 jelentése

hidrogénatom,

benzilcsoport,

fenilcsoport, amely adott esetben a halogénatom és a trifluormetilcsoport közül egymástól függetlenül választott egy-három csoporttal helyettesített,

heteroarilcsoport, amelyet egy imidazolilcsoport, amely adott esetben metilcsoporttal helyettesített, és egy piridilcsoport közül választunk,

-NR7R8 általános képletű csoport,

azzal a megkötéssel, hogy amikor R4 jelentése -NR7R8 általános képletű csoport, R3 jelentése -NR5R6, -NHCOR7, -NHCONH₂ és -OH csoporttól eltérő,

R5 és R6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R7 és R8 jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy együtt egy telített 5-7-tagú gyűrűt alkot, amely adott esetben egy további nitrogénatomot tartalmaz, ez a gyűrű adott egy szénatomon vagy egy nitrogénatomon, ezen belül az R7 és R8 csoportot hordozó nitrogénatomon helyettesített, így kvaterner ammóniumcsoport alakul ki egy metilcsoporttal, vagy egy -COOR" általános képletű csoport, amelyben R" jelentése (1-4 szénatomos alkil)fenilcsoport,

annak a két vegyületnek a kivételével, amelyben R1 = R2 = R2' = R3 = H, X = C, n = m = 1, és R4 jelentése 4-imidazolilcsoport vagy 5-metil-4-imidazolilcsoport, enantiomerek vagy diasztereoizomerek vagy ezen különböző formák keverékei, ezen belül racém keverékei formájában, és

bázisok vagy gyógyászatilag elfogadható savakkal alkotott addíciós sók formájában is.

4. Eljárás az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy

egy (II) általános képletű származékot,

- ahol a képletben R_1 , R_2 , R_2' és n jelentése az 1. igénypontban meghatározott - és A jelentése leválócsoport, egy (III) általános képletű aminnal,

- ahol a képletben X , R_3 , R_4 és m jelentése az 1. igénypontban meghatározott - oldószerben, például alkoholban, éterben vagy szénhidrogénben reagáltatunk, így egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet kapunk, a reakciót bázis, alkálifém-halogenid vagy palládium- vagy nikkelkatalizátor jelenlétében végezzük.

5. A 4. igénypontban meghatározott (II) általános képletű vegyületek, amelyek szintetikus közbenső termékként használhatók.

6. Gyógyszertermék, azzal jellemezve, hogy egy az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz.

7. Gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy egy az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet és egy vagy több megfelelő gyógyszerészeti segédanyagot tartalmaz.

8. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület alkalmazása olyan rendellenességek megelőzésére vagy kezelésére alkalmas gyógyszertermék előállítására, amelyekben a poli(ADP-ribóz) polimeráz enzim szerepet játszik.

9. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület alkalmazása szívinfarktus, szívizskémia, szívelégtelenség, ateroszklerózis, PTCA vagy bypass után fellépő resztenózis, agyiszkémia és iszkémia által okozott agyinfarktus, trauma vagy tromboembóliás történés neurodegeneratív betegségek, így Parkinson-betegség, Alzheimer-betegség és Huntington-kór, akut, különösen iszkémiás eredetű vagy veseátültetés után fellépő veseelégtelenség megelőzésére vagy kezelésére, szívatültetés esetében transzplantátum-kilökődés és a transzplantátumok felgyorsult ateroszklerózisának kezelésére, gyulladásos patológiák, immunológiai rendellenességek, reumás betegségek, cukorbetegség és hasnyálmirigy-gyulladás, szepszises sokk, akut nehézlégzés szindróma, daganatok és áttétek, autoimmun betegségek, AIDS, májgyulladás, pszoriázis, érgyulladás, fekélyes vastagbélgyulladás, sclerosis multiplex és miaszténia megelőzésére vagy kezelésére alkalmas gyógyszerterméke előállítására.

10. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben $R1 = R2 = R2' = R3 = H$, $X = C$, $n = m =$

1 és R4 jelentése 4-imidazolilcsoport vagy 5-metil-4-imidazolilcsoport, alkalmazása olyan rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszertermék előállítására, amelyekben a poli(ADP-ribóz) polimeráz enzim szerepet játszik.

Bejelentő helyett a Meghatalmazott

Sanofi-Synthelabo

78. CHINOIN

CHINOIN Rt.

a Sanofi-Synthelabo vállalatcsoport tagja

[Handwritten signature]

+ 2 lap rajc.

Dr. Jukló Katalin

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

SSY-65

2/1

Bejelentő: Sanofi-Synthelabo, Párizs, Franciaország

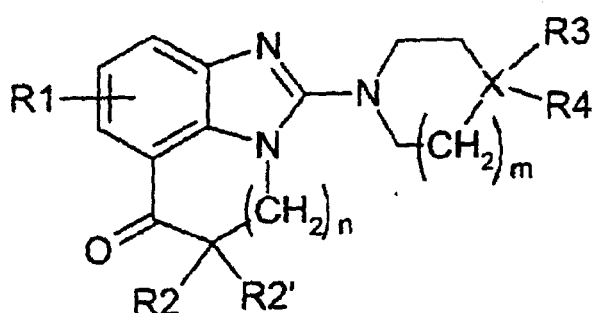
Benzimidazol-származékok, előállításuk és terápiás alkalmazásuk

sanofi-synthelabo

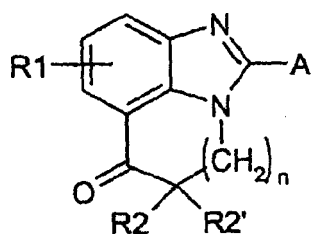
78. CHINOLIN

CHINOLIN Rt.

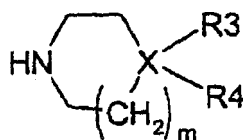
a Sanofi-Synthelabo vállalatcsoport tagja



(I)



(II)



(III)

P03 01514

3531

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY SSY-65

2/2

Bejelentő: Sanofi-Synthelabo, Párizs, Franciaország

Benzimidazol-származékok, előállításuk és terápiás alkalmazásuk

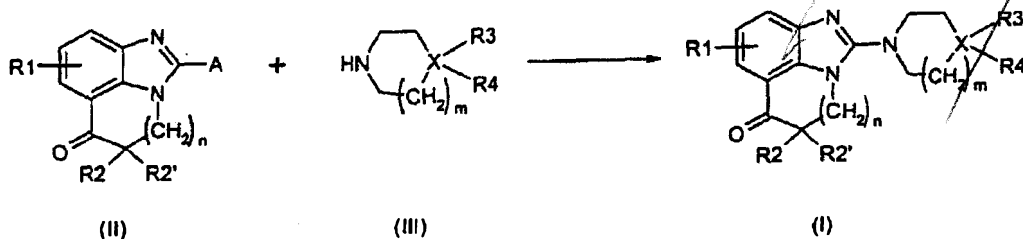
sanofi-synthelabo

78. CHINQIN R1.

CHINQIN R1.

a Sanofi-Synthelabo vállalatcsoport tagja

1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat

