

Indol-3-il-származékok lejjárás az előállításuk, alkalmazásuk és esetet tartalmazó gyógyszerkészítmények

Kivonat KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében

A és B jelentése egymástól függetlenül O, S, NH, NR⁷, CO, CONH, NHCO vagy közvetlen kötés,

X jelentése adott esetben R⁴ vagy R⁵ csoporttal monoszubsztituált 1 vagy 2 szénatomos alkilénecsoport vagy közvetlen kötés,

R¹ jelentése H, Z vagy -(CH₂)₀-Ar,

R² jelentése H, R⁷ vagy -C(O)Z,

R³ jelentése -NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁶)-NHR⁶, -C(=NR⁶)-NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁹)-NHR⁶, -C(=NR⁹)-NHR⁶ vagy Het¹,

R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül H, oxocsoport, R⁷, -(CH₂)₀-Ar, -C(O)-(CH₂)₀-Ar, -C(O)-(CH₂)₀-R⁷, -C(O)-(CH₂)₀-Het, Het, NHR⁶, NHAr, NH-Het, CONH-R⁷, CONH-(CH₂)₀-Ar, CONH-(CH₂)₀-Het, OR⁷, OAr, OR⁶ vagy O-Het,

R⁶ jelentése H, -C(O)R⁷, -C(O)-Ar, -C(O)-Het, R⁷, COOR⁷, COO-(CH₂)₀-Ar, COO-(CH₂)₀-Het, SO₂-Ar, SO₂R⁷ vagy SO₂-Het,

R⁷ jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport,

R^8 jelentése Hal, NO_2 , CN, Z, $-(CH_2)_o-Ar$, $COOR^1$, OR^1 , CF_3 , OCF_3 , SO_2R^1 , NHR^1 , $N(R^1)_2$, $NH-C(O)R^1$, $NHCOOR^1$, $COOH$, $COOZ$ vagy $C(O)R^1$,

R^9 jelentése CN vagy NO_2 ,

Z jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

Ar jelentése adott esetben egy vagy több R^8 csoporttal szubsztituált

Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,

Het jelentése telített, részben vagy egészen telítetlen mono- vagy biciklusos, 5-10 tagú heterociklusos csoport, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot és/vagy 1 vagy 2 kénatomot vagy oxigénatomot tartalmaz, és amely adott esetben 1 vagy 2 R^8 csoporttal szubsztituálva lehet,

Het¹ jelentése telített, részben vagy egészen telítetlen, mono- vagy biciklusos, 5-10 tagú heterociklusos csoport, amely 1-4 nitrogénatomot tartalmaz, és amely adott esetben 1 vagy 2 Hal, R^7 , OR^7 , CN, NHZ, oxocsoport vagy NO_2 szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

n értéke 0, 1 vagy 2,

m értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,

o értéke 0, 1 vagy 2,

valamint ezek fiziológiailag alkalmazható sói és szolvátjai.

A találmány kiterjed a fenti vegyületek előállítására és gyógyszerként történő alkalmazására.

PK

feltaláló dr. (1) d. 4. képl

A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Indol-3-il-származékok előállítására, alkalmazására és ezeket tartalmazó gyógyszerkezelmények

A találmány indol-3-il-származékokra, ezek előállítására és ezek gyógyszerként történő alkalmazására vonatkozik.

A találmány tárgyát képezik közelebbről az (I) általános képletű vegyületek, a képletben

A és B jelentése egymástól függetlenül O, S, NH, NR⁷, CO, CONH, NHCO vagy közvetlen kötés,

X jelentése adott esetben R⁴ vagy R⁵ csoporttal monoszubsztituált 1 vagy 2 szénatomos alkilénecsoporthoz vagy közvetlen kötés,

R¹ jelentése H, Z vagy -(CH₂)₀-Ar,

R² jelentése H, R⁷ vagy -C(O)Z,

R³ jelentése -NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁶)-NHR⁶, -C(=NR⁶)-NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁹)-NHR⁶, -C(=NR⁹)-NHR⁶ vagy Het¹,

R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül H, oxocsoport, R⁷, -(CH₂)₀-Ar, -C(O)-(CH₂)₀-Ar, -C(O)-(CH₂)₀-R⁷, -C(O)-(CH₂)₀-Het, Het, NHR⁶, NHAr, NH-Het,

- CONH-R⁷, CONH-(CH₂)_o-Ar, CONH-(CH₂)_o-Het,
OR⁷, OAr, OR⁶ vagy O-Het,
- R⁶ jelentése H, -C(O)R⁷, -C(O)-Ar, -C(O)-Het, R⁷,
COOR⁷, COO-(CH₂)_o-Ar, COO-(CH₂)_o-Het, SO₂-Ar,
SO₂R⁷ vagy SO₂-Het,
- R⁷ jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy 3-10
szénatomos cikloalkilcsoport,
- R⁸ jelentése Hal, NO₂, CN, Z, -(CH₂)_o-Ar, COOR¹, OR¹,
CF₃, OCF₃, SO₂R¹, NHR¹, N(R¹)₂, NH-C(O)R¹,
NHCOOR¹, COOH, COOZ vagy C(O)R¹,
- R⁹ jelentése CN vagy NO₂,
- Z jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- Ar jelentése adott esetben egy vagy több R⁸ csoporttal
szubsztituált arilcsoport
- Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy
jódatom,
- Het jelentése telített, részben vagy egészen telítetlen,
mono- vagy biciklusos, 5-10 tagú heterociklusos
csoport, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot és/vagy 1
vagy 2 kénatomot vagy oxigénatomot tartalmaz, és
amely adott esetben 1 vagy 2 R⁸ csoporttal
szubsztituálva lehet,
- Het¹ jelentése telített, részben vagy egészen telítetlen,
mono- vagy biciklusos, 5-10 tagú heterociklusos
csoport, amely 1-4 nitrogénatomot tartalmaz, és
amely adott esetben 1 vagy 2 Hal, R⁷, OR⁷, CN,
NHZ, oxocsoport vagy NO₂ szubsztituenssel
szubsztituálva lehet,
- n értéke 0, 1 vagy 2,

m értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,

o értéke 0, 1 vagy 2,

és ezek fiziológiailag alkalmazható sói és szolvátjai.

Részben hasonló vegyületeket ismertet a WO99/30713 vagy WO94/12478 számú irat.

A találmány feladata értékes tulajdonságokkal rendelkező új vegyületek kidolgozása, amelyek előnyösen alkalmazhatók gyógyszerkészítmények előállítására.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek és ezek sói jól elviselhetők és értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. A vegyületek elsősorban integrin inhibitorként hatnak, melyen belül gátolják az αV -, $\beta 3$ - vagy $\beta 5$ -integrin receptorok és a ligandumok közötti kölcsönhatást, például a vitronektin kötődését az integrin receptorhoz. Az integrinek membránhoz kötött heterodimer glikoproteinek, amelyek egy α -alegységből és egy kisebb β -alegységből állnak. A ligandum megkötésének relatív affinitását és specifitását a különböző α - és β -alegységek kombinációja határozza meg. A találmány szerinti vegyületek különösen hatékonyak az $\alpha V\beta 1$, $\alpha V\beta 3$, $\alpha 5\beta 5$, $\alpha I\text{Ib}\beta 3$, valamint $\alpha\beta 6$ és $\alpha V\beta 8$ esetében elsősorban az $\alpha V\beta 3$, $\alpha V\beta 5$ és $\alpha I\text{Ib}\beta 3$ esetében. A találmány szerinti vegyületek különösen hatékonyan gátolják az $\alpha V\beta 3$ és/vagy $\alpha V\beta 5$ vitronektin receptorokat és/vagy az $\alpha I\text{Ib}\beta 3$ fibrinogén receptorokat. A találmány szerinti vegyületek ezen belül különösen előnyösen gátolják az $\alpha V\beta 3$ vitronektin receptort.

Az integrin inhibitor-aktivitás szempontjából lényeges egy savfunkció jelenléte egy báziscentrumtól megfelelő távolságban. Az összekötő elem hosszának és a báziscentrum típusának megválasztásával irányítható az aktivitás és a specifitás. Központi templátként az indol szolgál.

Az $\alpha V\beta 3$ integrint egy sor sejt exprimálja, amikre példaként említhetők az endotéliás sejtek, edények simaizomzatának sejtjei, például az aorta simaizomzatának sejtjei, a csontmátrix (oszteoklasztóma) lebontásáért felelős sejtek és a tumorsejtek.

A találmány szerinti vegyületek hatékonysága mérhető például J.W. Smith és munkatársai: J. Biol Chem. 265, 12267-12271 (1990) szerint. Az integrin adhézios receptorként betöltött szerepét különböző jelenségekben és betegségekben B. Felding-Habermann és D.A. Cheresh: Curr. Opin. Cell. Biol. 5, 864 (1993) ismerteti elsősorban az $\alpha V\beta 3$ vitronektin receptor vonatkozásában. Az angiogenezis kialakulásának függőségét a vaszkuláris integrinek és az extracelluláris mátrixproteinek kölcsönhatásától P.C. Brooks, R.A. Clark és D.A. Cheresh: Science 264, 569-571 (1994) ismerteti. Az ilyen kölcsönhatások gátlásának lehetőségét, és így angiogén vaszkuláris sejtek apoptózisának (programozott sejtpusztulásának) kiváltását egy ciklusos peptid vonatkozásában P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T. Hu, G. Klier és D.A. Cheresh: Cell 79, 1157-1164 (1994) ismerteti. Ebben a publikációban $\alpha V\beta 3$ integrinre

specifikus antagonistákat és antitesteket írnak le, amelyek apoptózis kiváltásával tumorok zsugorodását eredményezik.

Az a tény, hogy a találmány szerinti vegyületek megakadályozzák az élő sejtek megfelelő mátrix-proteinen történő megtapadását, és ennek megfelelően tumorsejtek mátrixproteinen történő megtapadását, kísérletileg igazolható sejtadhéziós teszttel, például F. Mitjans és munkatársai: J. Cell Science 108, 2825-2838 (1995) szerint.

P.C. Brooks és munkatársai: J. Clin. Invest 96, 1815-1822 (1995) szerint az $\alpha V\beta 3$ antagonisták felhasználhatók a rák kezelésére, közelebbről a tumorok által indukált angiogén betegségek kezelésére. A vegyületek gátolják a metál-proteinázok kötődését az integrinen, és így megakadályozzák, hogy a sejtek kihasználják a proteináz enzimátikus aktivitását. Példaként említhető az MMP-2 (Matrix-Metallo-Proteinase-2-) és az $\alpha V\beta 3$ vitronektin receptor közötti kötődés gátlása egy ciklusos RGD-peptiddel (P.C. Brooks és munkatársai: Cell 85, 683-693 (1996)).

Az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek ezért gyógyszer hatóanyagként alkalmazhatók elsősorban tumoros betegségek, csonttritkulás, oszteolitikus betegségek kezelésére, valamint az angiogenezis gátlására.

Az (I) általános képletű vegyületek, amelyek blokkolják az integrin receptorok és a ligandumok, például a fibrinogén és a fibrinogén receptor (IIb/IIIa

vagy $\alpha\text{II}\beta 3$ glikoprotein) közötti kölcsönhatást, megakadályozzák a tumorsejtek áttétel következtében előforduló szétterjedését, és így antimetasztatikus anyagként alkalmazhatók olyan műtéteknél, ahol a tumort sebészetiileg eltávolítják, vagy más módon kezelik. Ezt a következő megfigyelések támasztják alá:

Egy lokális tumorból kiinduló tumorsejteknek az érrendszerben történő elterjedése mikroaggregátumok (mikrotrombuszok) kialakulásán keresztül következik be, amik a tumorsejtek és a vérttestcskék közötti kölcsönhatás eredményei. A tumorsejteket leárnyékolja a mikroaggregátum védőhatása, és ezért az immunrendszer sejtjei nem ismerik fel. A mikroaggregátumok megtapadnak az edények falán, ami megkönnyíti a tumorsejtek behatolását a szövetbe. Mivel a mikrotrombuszoknak a megfelelő integrin receptorokon, például $\alpha\text{V}\beta 3$ vagy $\alpha\text{IIb}\beta 3$ integrin receptorokon bekövetkező ligandum kötődéssel történő kialakulása hat az aktivált vérttestcskékre, a megfelelő antagonisták hatékony metasztázis-gátlóknak tekinthetők.

Az (I) általános képletű vegyületet a fibrinogén, fibronectin és von-Willebrand-faktor és a vérlemezkék fibrinogén receptora közötti kötődés gátlása mellett más adhéziós proteinek, így vitronektin, kollagén és laminin és különböző sejttípusok felületén található megfelelő receptorok közötti kötődést is gátolják. Elsősorban vérlemezke trombuszok képződését akadályozzák meg, és ezért felhasználhatók trombózis, apoplexia, szívinfarktus, gyulladás és arterioszklerózis kezelésére.

A trombocita-aggregációt gátló hatás in vitro Born: Nature 4832, 927-929 (1962) szerint mérhető.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerhatóanyagként alkalmazhatók a humán és állatgyógyászatban. Ezen belül előnyösen használhatók a keringési betegségek, trombózis, szívinfarktus, arterioszklerózis, apoplexia, angina pectoris, tumoros betegségek, így a tumor kifejlődése vagy áttételeződése, oszteolitikus betegségek, így csontritkulás, patológiás angiogén betegségek, például gyulladás, szemészeti betegségek, diabetikus retinabetegség, foltos degeneráció, rövidlátás, okuláris hisztoplazmózis, újbóli elzáródás, reumás ízületi gyulladás, csontizületi gyulladás, rubeolás glaukóma, fekélyes vastagbélgyulladás, Crohn betegség, ateroszklerózis, pszoriázis, érplasztika utáni újbóli elzáródás, szklerózis multiplex, vírusfertőzés, bakteriális fertőzés, gombás fertőzés, és akkut veseelégtelenség kezelésére és/vagy megelőzésére, valamint a sebgyógyulás meggyorsítására.

Az (I) általános képletű vegyületek ezen kívül mikroba elleni szerként alkalmazhatók olyan műtéteknél, ahol biológiai anyagokat, implantátumokat, katétereket vagy szívritmusszabályzót használnak. Ennek során antiszeptikus hatással rendelkeznek. A mikroba elleni hatékonyság mérhető P. Valentin-Weigund és munkatársai: Infection and Immunity (1988), 2851-2855 szerint.

Annak mértéke, hogy egy gyógyszer hatóanyagot a szervezet mennyire képes felvenni a hatóanyag biológiai

hozzáférhetősége. Ha a gyógyszerhatóanyagot injekciós oldat formájában intravénásan adagoljuk, akkor az abszolút biológiai hozzáférhetőség, vagyis a hatóanyagnak az a része, amely változatlan formában a szisztémás vérbe, vagyis a nagy vérkörbe kerül, 100%. Egy terápiás hatóanyag orális adagolása esetén a hatóanyag általában szilárd anyag formájában fordul elő a készítményben, és ezért először fel kell oldani a belépési gátat, például a gasztrointesztinális traktus, a száj nyálkahártyája, az orrmembrán vagy a bőr, elsősorban a szaruréteg legyőzéséhez, illetve a testen belüli felszívódáshoz. A farmako-kinetikai adatok, vagyis a biológiai hozzáférhetőségre jellemző adatok meghatározhatók például J. Shaffer és munkatársai: J. Pharm. Sciences 88, 313-318 (1999) szerint.

A találmány tárgyát képezik tehát az (I) általános képletű vegyületek, a képletben az egyes változók jelentése a fenti, és ezek fiziológiailag alkalmazható sói és/vagy szolvátjai terápiás hatóanyagként történő alkalmazásra.

A találmány tárgyát képezi közelebbről az (I) általános képletű vegyületek és/vagy ezek fiziológiailag alkalmazható sói és/vagy szolvátjai α V-integrin inhibitorként történő alkalmazásra.

A találmány tárgyát képezik továbbá az (I) általános képletű vegyületek és ezek fiziológiailag alkalmazható sói és/vagy szolvátjai GPIIb/IIIa antagonistaként történő alkalmazásra.

A találmány tárgyát képezik továbbá az (I) általános képletű vegyületek, és ezek fiziológiailag alkalmazható sói és/vagy szolvátjai betegségek kezelésére történő alkalmazásra.

Az (I) általános képletű vegyületek legalább egy királis centrummal rendelkeznek, és ezért több sztereoizomer formában fordulhatnak elő. Az általános képlet értelmezése kiterjed az összes lehetséges formára (például a D- és L-formákra) és ezek elegyeire (például a DL-formákra).

A találmány szerinti vegyületek értelmezése ezen kívül kiterjed az úgynevezett prodrug-származékokra, vagyis például az alkilcsoporttal, acilcsoporttal, cukrokkal vagy oligopeptidekkel kialakított származékokra, amelyek a szervezetben gyorsan a hatékony találmány szerinti vegyületekre bomlanak.

Emellett, az (I) általános képletű vegyületekben szubsztituensként előforduló szabad aminocsoportok vagy szabad hidroxilcsoportok megfelelő védőcsoportokat hordozhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületek szolvátjai alatt a vegyületek inert oldószer-molekulákkal kölcsönös szívéhatás alapján kialakított származékait értjük. A szolvátokra példaként említhető a mono- vagy dihidrát, valamint az alkoholokkal, például metanollal vagy etanollal kialakított addíciós vegyületek.

A találmány tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek, és ezek sói és szolvátjai előállítására oly módon, hogy

- a) egy (I) általános képletű vegyületet funkcionális származékából szolvilizálószerrel vagy hidrogenizálószerrel felszabadítunk,
 - b) egy R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 és R^6 csoportot egy másik, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 és/vagy R^6 jelentésébe eső csoporttá alakítunk, melynek során például
 - i) egy aminocsoportot amidálószerrel reagáltatva guanidinocsoporttá alakítunk,
 - ii) egy észtert elszappanosítunk,
 - iii) egy aminocsoportot alkilezünk vagy acilezünk,
 - iv) egy cianocsoportot amidinocsoporttá alakítunk,
- és/vagy egy (I) általános képletű bázist vagy savat sóvá alakítunk.

A fenti értelmezésben Z jelentése 1-6 szénatomos, előnyösen 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport. Z előnyös jelentése metilcsoport, valamint etilcsoport, n-propilcsoport, izopropilcsoport, n-butilcsoport, szek-butilcsoport vagy terc-butilcsoport, továbbá pentilcsoport, 1-, 2- vagy 3-metilbutilcsoport, 1,1-, 1,2- vagy 2,2-dimetilpropilcsoport, 1-etilpropilcsoport, hexilcsoport, 1-, 2-, 3- vagy 4-metilpentilcsoport, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- vagy 3,3-dimetilbutilcsoport, 1- vagy 2-etilbutilcsoport, 1-etil-1-metilpropilcsoport, 1-etil-2-metilpropilcsoport, 1,1,2- vagy 1,2,2-trimetilpropilcsoport. Z különösen előnyös jelentése metilcsoport vagy propilcsoport.

Az 1-10 szénatomos alkilcsoport előnyösen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 vagy 10 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport. Az 1-10 szénatomos alkilcsoport előnyös jelentése metilcsoport, valamint etilcsoport, n-propilcsoport, izopropilcsoport, n-butilcsoport, szek-butilcsoport vagy terc-butilcsoport, továbbá n-pentilcsoport, 1-, 2- vagy 3-metilbutilcsoport, n-hexilcsoport, 1-, 2-, 3- vagy 4-metilpentilcsoport, n-heptilcsoport, n-oktilcsoport, n-nonilcsoport vagy n-decilcsoport.

Az 1 vagy 2 szénatomos alkilénecsoport jelentése metilénecsoport vagy etilénecsoport, ahol legalább egy C-H kötés helyett C-R⁴ vagy C-R⁵ kötés állhat.

Ar jelentése szubsztituálatlan vagy egy, kettő vagy három R⁸ csoporttal szubsztituált arilcsoport, ahol az arilcsoport jelentése fenilcsoport, naftilcsoport, antrilcsoport vagy bifenilcsoport. Ar előnyös jelentése szubsztituálatlan vagy egy, kettő vagy három R⁸ csoporttal szubsztituált fenilcsoport, naftilcsoport vagy bifenilcsoport. Ar különösen előnyös jelentése szubsztituálatlan vagy egy vagy több R⁸ csoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy bifenil-4-ilcsoport.

Ar jelentése tehát előnyösen fenilcsoport, o-, m- vagy p-metilfenilcsoport, o-, m- vagy p-etilfenilcsoport, o-, m- vagy p-propilfenilcsoport, o-, m- vagy p-izopropilfenilcsoport, o-, m- vagy p-terc-butilfenilcsoport, o-, m- vagy p-hidroxifenilcsoport, o-, m- vagy p-metoxifenilcsoport, o-, m- vagy p-etoxifenilcsoport, o-, m- vagy p-trifluormetilfenilcsoport, o-, m- vagy p-, trifluormetoxifenilcsoport, o-, m- vagy p-

fluorfenilcsoport, o-, m- vagy p-klórfenilcsoport, o-, m- vagy p-brómfenilcsoport, o-, m- vagy p-karboxifenilcsoport, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-dimetilfenilcsoport, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-dihidroxifenilcsoport, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-difluorfenilcsoport, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-diklórfenilcsoport, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-dibrómfenilcsoport, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-dimetoxifenilcsoport, 3-klór-4-fluorfenilcsoport, 4-klór-3-trifluormetilfenilcsoport, 3-fluor-4-trifluormetilfenilcsoport, 4-fluor-2-hidroxifenilcsoport, 2,4,6-trifluorfenilcsoport, 2-klór-3,6-difluorfenilcsoport, 3-ciano-4-dimetilamino-2-fluorfenilcsoport, bifenil-4-ilcsoport, naftalin-1-ilcsoport, naftalin-2-ilcsoport, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-metil-naftalin-1-ilcsoport, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-etil-naftalin-1-ilcsoport, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-klór-naftalin-1-ilcsoport, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-fluor-naftalin-1-ilcsoport, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-bróm-naftalin-1-ilcsoport, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-hidrox-naftalin-1-ilcsoport, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-metil-naftalin-2-ilcsoport, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-etil-naftalin-2-ilcsoport, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-klór-naftalin-2-ilcsoport, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-fluor-naftalin-2-ilcsoport, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-bróm-naftalin-2-ilcsoport vagy 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-hidrox-naftalin-2-ilcsoport.

Ar különösen előnyös jelentése fenilcsoport, m- vagy p-trifluormetoxifenilcsoport, p-izopropilfenilcsoport, p-fluorfenilcsoport, m-klórfenilcsoport, m-hidroxifenil-

csoport, p-karboxifenilcsoport, 2,4- vagy 3,5-diklórifenilcsoport, 4-klór-3-trifluormetilfenilcsoport, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-difluorfenilcsoport, 3-fluor-4-trifluormetilfenilcsoport, 2,4,6-trifluorfenilcsoport, 2-klór-3,6-difluorfenilcsoport, 3-ciano-4-dimetilamino-2-fluorfenilcsoport vagy bifenil-4-ilcsoport. Ar előnyös jelentése ezen belül p-fluorfenilcsoport.

$C(O)Z$ jelentése alkanoilcsoport, előnyösen formilcsoport, acetylcsopott, propionilcsoport, butirilcsoport, pentanoilcsoport vagy hexanoilcsoport.

$C(O)-Ar$ jelentése aroilcsoport, ahol Ar jelentése a fenti, ezen belül előnyösen benzoilcsoport.

$COO-(CH_2)_o-Ar$ jelentése arilalkiloxikarbonilcsoport, ahol $-(CH_2)_o-Ar$ jelentése a később megadott, ezen belül előnyösen benziloxikarbonilcsoport.

A 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport jelentése előnyösen ciklopropilcsoport, ciklobutilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport, cikloheptilcsoport vagy ciklooktilcsoport. A cikloalkilcsoport jelentése továbbá mono- vagy biciklusos terpén, előnyösen p-mentán, mentol, pinán, bornán vagy kámfor, ahol bármely ismert sztereoizomer forma előfordulhat, valamint adaman-tilcsoport. A kámfor lehet L-kámfor vagy D-kámfor.

$-(CH_2)_o-Ar$ előnyös jelentése $o=0$ esetben Ar, valamint $o=1$ vagy 2 esetben benzilcsoport, feniletílcsopott vagy naftilmetilcsoport. $-(CH_2)_o-Ar$ különösen előnyös jelentése benzilcsoport $o=1$ esetben vagy Ar $o=0$ esetben.

Hal jelentése előnyösen fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom, előnyösen fluoratom vagy klóratom.

Het előnyös jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan 2- vagy 3-furilcsoport, 2- vagy 3-tienilcsoport, 1-, 2- vagy 3-pirrolilcsoport, 1-, 2-, 4- vagy 5-imidazolilcsoport, 1-, 3-, 4- vagy 5-pirazolilcsoport, 2-, 4- vagy 5-oxazolilcsoport, 3-, 4- vagy 5-izoxazolilcsoport, 2-, 4- vagy 5-tiazolilcsoport, 3-, 4- vagy 5-izotiazolilcsoport, 2-, 3- vagy 4-piridilcsoport, 2-, 4-, 5- vagy 6-pirimidinilcsoport, előnyös továbbá a 1,2,3-triazol-1-, -4- vagy -5-ilcsoport, 1,2,4-triazol-1-, -4- vagy -5-ilcsoport, 1- vagy 5-tetrazolilcsoport, 1,2,3-oxadiazol-4- vagy -5-ilcsoport, 1,2,4-oxadiazol-3- vagy -5-ilcsoport, 1,3,4-tiadiazol-2- vagy -5-ilcsoport, 1,2,4-tiadiazol-3- vagy -5-ilcsoport, 1,2,3-tiadiazol-4- vagy -5-ilcsoport, 2-, 3-, 4-, 5- vagy 6-2H-tiopiranilcsoport, 2-, 3- vagy 4-4H-tiopiranilcsoport, 3- vagy 4-piridazinilcsoport, pirazinilcsoport, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzofurilcsoport, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzotienilcsoport, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-1H-indolilcsoport, 1-, 2-, 4- vagy 5-benzimidazolilcsoport, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzopirazolilcsoport, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzoxazolilcsoport, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzizoxazolilcsoport, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benz-tiazolilcsoport, 4- vagy 5-benzotiadiazolilcsoport, 2-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzizotiazolilcsoport, 4-, 5-, 6- vagy 7-benz-2,1,3-oxadiazolilcsoport, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7- vagy 8-kinolinilcsoport, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-

izokinolinilcsoport, 1-, 2-, 3-, 4- vagy 9-karbazolilcsoport, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- vagy 9-akridinilcsoport, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-cinnolinilcsoport, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinazolinilcsoport. A heterociklusos csoport részben vagy egészen hidrogénezve lehet. Het további jelentés ezért 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- vagy -5-furilcsoport, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- vagy -5-furilcsoport, tetrahydro-2- vagy -3-furilcsoport, 1,3-dioxolán-4-il-csoport, tetrahydro-2- vagy -3-tienilcsoport, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolilcsoport, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolilcsoport, 1-, 2- vagy 3-pirrolidinilcsoport, tetrahydro-1-, -2- vagy -3-pirrolilcsoport, tetrahydro-1-, -2- vagy 4-imidazolilcsoport, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, vagy -7-1H-indolilcsoport, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirazolilcsoport, tetrahydro-1-, -3- vagy -4-pirazolilcsoport, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- vagy -4-piridilcsoport, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- vagy -6-piridilcsoport, 1,2,3,6-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- vagy -6-piridilcsoport, 1-, 2-, 3- vagy 4-piperidinilcsoport, 1-, 2-, 3- vagy 4-azepanilcsoport, 2-, 3- vagy 4-morfolinilcsoport, tetrahydro-2-, -3- vagy -4-piranilcsoport, 1,4-dioxanilcsoport, 1,3-dioxán-2-, -4- vagy -5-ilcsoport, hexahidro-1-, -3- vagy -4-piridazinilcsoport, hexahidro-1-, -2-, -4- vagy -5-pirimidinilcsoport, 1-, 2- vagy 3-piperazinilcsoport, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- vagy -8-kinolinilcsoport, vagy 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- vagy -8-izokinolinilcsoport.

Het előnyös jelentése Z csoporttal szubsztituált vagy szubsztituálatlan morfolin-4-il-csoport, tetrahydro-pirán-4-il-csoport, piperidin-4-il-csoport, indol-2-il-csoport, pirrol-2-il-csoport, piridin-4-il-csoport, tiofén-2-il-csoport, tiazol-2-il-csoport vagy benzotiadiazol-5-il-csoport.

Het különösen előnyös jelentése szubsztituálatlan indol-2-il-csoport, pirrol-2-il-csoport, piridin-4-il-csoport, tiofén-2-il-csoport, tiazol-2-il-csoport vagy benzotiadiazol-5-il-csoport.

Het¹ előnyös jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1-, 2- vagy 3-pirrolilcsoport, 1-, 2-, 4- vagy 5-imidazolilcsoport, 3-, 4- vagy 5-pirazolilcsoport, 2-, 3- vagy 4-piridilcsoport, 2-, 4-, 5- vagy 6-pirimidinilcsoport, 3- vagy 4-piridazinilcsoport, pirazinilcsoport, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-1H-indolilcsoport, 1-, 2-, 4- vagy 5-benzimidazolilcsoport, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- vagy 7-benzopirazolilcsoport, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinolinilcsoport, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-izokinolinilcsoport, 3-, 4-, 5-, vagy 6-cinolinilcsoport, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-ftalazinilcsoport, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinoxalinilcsoport, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- vagy 8-kinazolinilcsoport. A heterociklusos csoport részben vagy egészben hidrogénezve lehet. Het¹ további jelentése tehát 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolilcsoport, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirrolilcsoport, 1-, 2- vagy 3-pirrolidinilcsoport, tetrahydro-1-, -2- vagy -3-pirrolilcsoport, tetrahydro-1-, -2- vagy 4-imidazolilcsoport, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4-,

-5-, -6-, -7-1H-indolilcsoport, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- vagy -5-pirazolil-csoport, tetrahydro-1-, -3- vagy -4-pirazolilcsoport, 1,5-dihidro-imidazol-4-on-2- vagy -5-il-csoport, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- vagy -4-piridilcsoport, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- vagy -6-piridilcsoport, 1,2,3,6-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- vagy -6-piridilcsoport, 1-, 2-, 3- vagy 4-piperidinilcsoport, 1-, 2-, 3- vagy 4-azepanilcsoport, tetrahydro-2-, -3- vagy -4-piranilcsoport, hexahidro-1-, -3- vagy -4-piridazinilcsoport, hexahidro-1-, -2-, -4- vagy -5-pirimidinilcsoport, 1-, 2- vagy 3-piperazinilcsoport, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- vagy -8-kinolinil-csoport, vagy 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- vagy -8-izokinolinilcsoport. Az említett heterociklusos csoportok adott esetben 1 vagy 2 =O vagy NHZ csoporttal szubsztituálva lehetnek.

Het¹ különösen előnyös jelentése 3-nitro-piridin-2-ilcsoport, 3-amino-piridin-2-il-csoport, 3-(N-acetilamino)-piridin-2-il-csoport, piridin-2-il-csoport, 1,4,5,6-tetrahydro-piridin-2-il-csoport, benzimidazol-2-il-csoport, imidazol-2-il-csoport, 4,5-dihidro-imidazol-2-il-csoport, 3,5-dihidro-imidazol-4-on-2-il-csoport, pirimidin-2-il-csoport vagy 1,4,5,6-tetrahydro-pirimidin-2-il-csoport.

A és B jelentése egymástól függetlenül O, S, NH, NR⁷, CO, CONH, NHCO vagy közvetlen kötés, ahol R⁷ jelentése a később megadott. A előnyös jelentése NH, CONH, NHCO vagy közvetlen kötés, ezen belül

elsősorban NH. B különösen előnyös jelentése O vagy közvetlen kötés, ezen belül elsősorban O.

X jelentése szubsztituálatlan vagy R^4 vagy R^5 csoporttal monoszubsztituált 1-2- szénatomos alkilénecsopott, ahol R^4 és R^5 jelentése a később megadott valamint közvetlen kötés. X különösen előnyös jelentése közvetlen kötés vagy fenilcsoporttal szubsztituált metilénecsopott. X előnyös jelentése ezen belül közvetlen kötés.

Az m értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6, előnyösen 3 vagy 4, különösen előnyösen 3. Az n értéke 0, 1 vagy 2, különösen előnyösen 0. Az o értéke 0, 1 vagy 2, előnyösen 0 vagy 1 különösen előnyösen 0.

R^1 jelentése H, Z vagy $-(CH_2)_o-Ar$, ahol Z, o és $-(CH_2)_o-Ar$ jelentése a fenti. R^1 különösen előnyös jelentése H.

R^2 jelentése H, R^7 vagy $-C(O)Z$, ahol R^7 jelentése a később megadott, Z jelentése a fenti. R^2 különösen előnyös jelentése H, metilcsoport vagy acetylcsopott, ezen belül elsősorban H.

R^3 jelentése NHR^6 , $-NR^6-C(=NR^6)-NHR^6$, $-C(=NR^6)-NHR^6$, $-NR^6-C(=NR^9)-NHR^6$, $-C(=NR^9)-NHR^6$ vagy Het^1 , ahol R^6 jelentése a később megadott, Het^1 jelentése a fenti. R^3 előnyös jelentése aminocsoport, guanidinocsoport, $NHBoc$, $-C(=N-Boc)-NHBoc$, $-NH-C(=N-Boc)-NHBoc$, $-NBoc-C(=N-Boc)-NH_2$, ahol Boc terc-butiloxikarbonilcsoport, valamint $-NH-C(=N-CN)-NR^6$ vagy $-NH-C(=N-NO_2)-NR^6$, ahol NR^6 jelentése a később megadott. R^3 előnyös jelentése továbbá 3-nitro-piridin-

2-il-csoport, 3-amino-piridin-2-il-csoport, 3-(N-acetil-amino)-piridin-2-il-csoport, piridin-2-il-csoport, 1,4,5,6-tetrahidro-piridin-2-il-csoport, benzimidazol-2-il-csoport, imidazol-2-il-csoport, 4,5-dihidro-imidazol-2-il-csoport, 3,5-dihidro-imidazol-4-on-2-il-csoport, pirimidin-2-il-csoport vagy 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-il-csoport. R^3 különösen előnyös jelentése 1H-imidazol-2-il-csoport, 4,5-dihidro-imidazol-2-il-csoport, 3,5-dihidro-imidazol-4-on-2-il-csoport vagy piridin-2-il-csoport.

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül H, oxocsoport, R^7 , $-(CH_2)_o-Ar$, $-C(O)-(CH_2)_o-Ar$, $-C(O)-(CH_2)_o-R^7$, $-C(O)-(CH_2)_o-Het$, Het, NHR^6 , $NHAr$, $NH-Het$, $CONH-R^7$, $CONH-(CH_2)_o-Ar$, $CONH-(CH_2)_o-Het$, OR^7 , OAr , OR^6 vagy $O-Het$, ahol Ar és Het jelentése a fenti, R^6 és R^7 jelentése a később megadott. $-C(O)-(CH_2)_o-Ar$ előnyös jelentése fenilkarbonilcsoport, benzilkarbonilcsoport vagy feniletilkarbonilcsoport. A $-C(O)-(CH_2)_o-R^7$ csoportban R^7 jelentése a később megadott. $-C(O)-(CH_2)_o-R^7$ előnyös jelentése acetyl-csoport, propionilcsoport, butanoilcsoport, ciklohexilkarbonilcsoport, ciklopentilkarbonilcsoport, ciklohexilmetilkarbonilcsoport vagy ciklohexiletilkarbonilcsoport.

A $-C(O)-(CH_2)_o-Het$ csoportban Het jelentése a fenti. $-C(O)-(CH_2)_o-Het$ előnyös jelentése piridin-4-il-karbonilcsoport, piridin-4-il-metil-karbonilcsoport vagy piridin-4-il-etil-karbonilcsoport. A $-CONH-R^7$ csoportban R^7 jelentése a később megadott. $-CONH-R^7$ előnyös jelentése metilaminokarbonilcsoport, etilaminokarbo-

nilcsoport, ciklohexilaminokarbonilcsoport, ciklopentilaminokarbonilcsoport, ciklohexilmetilaminokarbonilcsoport vagy ciklohexiletilaminokarbonil csoport. $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_o-\text{Ar}$ előnyös jelentése fenilaminokarbonilcsoport, benzilaminokarbonilcsoport vagy feniletilaminokarbonilcsoport. $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_o-\text{Het}$ előnyös jelentése piridin-4-ilamino-karbonilcsoport, piridin-4-il-metilamino-karbonilcsoport vagy piridin-4-il-etilamino-karbonilcsoport.

R^4 és R^5 előnyös jelentése egymástól függetlenül H, $-(\text{CH}_2)_o-\text{Ar}$, R^7 vagy Het, ahol o értéke 0 vagy 1. R^4 különösen előnyös jelentése fenilcsoport, 3-trifluor-metoxifenilcsoport, 4-fluorfenilcsoport, 3-klór-fenilcsoport, 3-hidroxifenilcsoport, piridin-4-il-csoport, 3,5-diklór-fenilcsoport, 2,4-diklór-fenilcsoport, ciklohexilcsoport, 4-klór-3-trifluormetilfenilcsoport, benzotiadiazol-5-il-csoport, 2,6-difluorfenilcsoport, 2-klór-3,6-difluorfenilcsoport, 2,4,6-trifluorfenilcsoport vagy ciklohexilcsoport. R^5 különösen előnyös jelentése H.

R^6 előnyös jelentése H, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})-\text{Ar}$, R^7 , COOR^7 , $\text{COO}-(\text{CH}_2)_o-\text{Ar}$, SO_2-Ar , SO_2R^7 vagy SO_2-Het , ahol Ar és Het jelentése a fenti, és R^7 jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport. R^6 előnyös jelentése H, metoxikarbonilcsoport, etoxikarbonilcsoport, terc-butiloxikarbonilcsoport vagy benziloxikarbonilcsoport.

R^7 jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport, vagy 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, ahol az alkilcsoport és cikloalkilcsoport jelentése a fenti. R^7 előnyös jelentése



terc-butilcsoport, 2,2-dimetilpropilcsoport, ciklopropilcsoport vagy ciklohexilcsoport.

R^8 jelentése Hal, NO_2 , CN, Z, $-(\text{CH}_2)_o\text{-Ar}$, COOR^1 , OR^1 , CF_3 , OCF_3 , SO_2R^1 , NHR^1 , $\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{NH-C}(\text{O})\text{R}^1$, NHCOOR^1 vagy $\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, ahol Hal, Z, $-(\text{CH}_2)_o\text{-Ar}$ és R^1 jelentése a fenti.

R^9 jelentése CN vagy NO_2 , előnyösen CN.

Az (I) általános képletben előforduló $\text{R}^3\text{-(CH}_2)_n\text{-A-(CH}_2)_m\text{-B-}$ előnyös jelentése (a)-(z) képletű csoport.

Az $\text{R}^3\text{-(CH}_2)_n\text{-A-(CH}_2)_m\text{-B-}$ rész az indolgyűrűhöz előnyösen az 5 vagy 6 helyzetben, különösen előnyösen a 6 helyzetben kapcsolódik.

A találmány értelmében előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, melyek képletében fent említett csoportok közül legalább az egyik jelentése a fent megadott előnyös jelentés. Különösen előnyösek az alábbi (Ia)-(Ii) csoportokba sorolható vegyületek, ahol a közelebbről nem ismertetett változók jelentése az (I) általános képlet értelmezésénél megadott:

(Ia) csoport:

X jelentése közvetlen kötés ((Ia) általános képletű vegyületek)

(Ib) csoport:

X jelentése közvetlen kötés,

R^2 jelentése H,

R^5 jelentése H,

R^4 jelentése $-(\text{CH}_2)_o\text{-Ar}$,

o értéke 0 ((Ib) általános képletű vegyületek),

(Ic) csoport:

- X jelentése közvetlen kötés,
- R^5 jelentése H,
- R^4 jelentése $-(CH_2)_o-Ar$, vagy Het
- o értéke 0,

(Id) csoport:

- X jelentése közvetlen kötés,
- R^5 jelentése H,
- B jelentése O,
- A jelentése NH,
- n értéke 0,
- m értéke 3 vagy 4,
- R^3 jelentése Het¹,
- R^4 jelentése $-(CH_2)_o-Ar$,
- o értéke 0 ((Id) általános képletű vegyületek),

(Ie) csoport:

- X jelentése közvetlen kötés,
- R^5 jelentése H,
- B jelentése O,
- A jelentése NH,
- n értéke 0,
- m értéke 3 vagy 4,
- R^3 jelentése Het¹ ((Ie) általános képletű vegyületek),

(If) csoport:

- X jelentése szubsztituálatlan vagy Ar csoporttal szubsztituált metilénecsoporthoz tartozó kötés,
- R^2 jelentése H,
- R^5 jelentése H vagy Ar,

R^4 jelentése oxocsoport ((If) általános képletű vegyületek),

(Ig) csoport:

X jelentése metilénecsoprt ((Ig) általános képletű vegyületek)

(Ih) csoport:

X jelentése metilénecsoprt,

R^4 jelentése H vagy $-(CH_2)_o-Ar$,

R^5 jelentése H vagy $-(CH_2)_o-Ar$,

o értéke 0,

R^2 jelentése H,

(Ii) csoport:

X metilénecsoprt,

R^4 jelentése H vagy $-(CH_2)_o-Ar$,

R^5 jelentése H vagy $-(CH_2)_o-Ar$,

o értéke 0,

B jelentése O,

A jelentése NH,

n értéke 0,

m értéke 3 vagy 4,

R^3 jelentése Het¹, és

R^2 jelentése H ((Ii) általános képletű vegyületek).

Az (I) általános képletű vegyületek és ezek előállításához alkalmazott kiindulási anyagok önmagukban ismert módszerekkel előállíthatók (például Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart). Ennek során az adott reakcióhoz ismert és alkalmas reakciókörülményeket

alkalmazzuk. Ehhez felhasználhatók ismert, a leírásban közelebbről nem említett változatok is.

A kiindulási anyagok kívánt esetben in situ is előállíthatók, amikor is a reakcióelegyből ezeket nem izoláljuk, hanem azonnal (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyösen előállíthatók, ha ezeket a vegyületeket funkcionális származékaikból szolvilizálószerrel vagy hidrogenolizálószerrel felszabadítjuk.

A szolvolízishez, illetve hidrogenolízishez kiindulási anyagként előnyösen alkalmazhatók az olyan vegyületek, amelyek az (I) általános képletnek felelnek meg, de egy vagy több szabad aminocsoport és/vagy hidroxilcsoport helyett a megfelelő védett aminocsoportot és/vagy hidroxilcsoportot tartalmazzák. Különösen előnyösen alkalmazhatók azok a kiindulási anyagok, amelyek NH-csoport helyett SG^1 -N-csoportot tartalmaznak, ahol SG jelentése aminovédőcsoport, valamint azok a vegyületek, amelyek egy hidroxilcsoport hidrogénatomja helyett hidroxilvédőcsoportot tartalmaznak, például az olyan vegyületek, amelyek az (I) általános képletnek felelnek meg, de $-COOH$ csoport helyett $-COOSG^2$ csoportot tartalmaznak, ahol SG^2 jelentése hidroxilvédőcsoport.

A kiindulási anyag molekulájában előfordulhat egyszerre több azonos vagy különböző módon védett aminocsoport és/vagy hidroxilcsoport. Eltérő védőcsoportok alkalmazása esetén ezek gyakran szelektív

módon lehasíthatók (például T.W. Greene és P.G.M.: Wuts: Protective Groups in Organic Chemistry, 2. kiadás, Wiley, New York (1991); P.J. Kocienski: Protecting Groups, 1. kiadás, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New-York (1994); H. Kunz és H. Waldmann: Comprehensive Organic Synthesis, 6. kötet, B.M. Trost, I. Fleming és E. Winterfeldt, Pergamon, Oxford (1991) 631-701 oldal).

Az aminovédőcsoport kifejezés általánosan ismert, és olyan csoportokra vonatkozik, amelyek alkalmasak, arra, hogy egy aminocsoportot kémiai reakciótól megvédjenek (blokkoljanak). Az ilyen csoportokra példaként említhetők a szubsztituálatlan vagy szubsztituált acilcsoportok, arilcsoportok, aralkoximetilcsoportok vagy aralkilcsoportok. Mivel az aminovédőcsoportot a kívánt reakció (vagy szintézis sorozat) után eltávolítjuk, ennek fajtája és mérete általában nem kritikus. Előnyösen 1-20 szénatomos aminovédőcsoportot alkalmazunk. Az aminovédőcsoportként említhet acilcsoportot a legszélesebb értelemben kell értelmezni. Az acilcsoport kiterjed az alifás, aralifás, aliciklusos, aromás vagy heterociklusos karbonsavból vagy szulfonsavból levezethető acilcsoportokra, melyekre példaként említhető az alkoxikarbonilcsoport, alkeniloxikarbonilcsoport, ariloxikarbonilcsoport és aralkoxikarbonilcsoport. Az ilyen acilcsoportokra példaként említhető az alkanoilcsoport, így acetilcsoport, propionilcsoport és butirilcsoport; aralkanoilcsoport, így fenilacetilcsoport;

aroilcsoport, így benzoilcsoport vagy toluilcsoport; ariloxialkanoilcsoport, így fenoxiacetilcsoport; alkoxikarbonilcsoport, így metoxikarbonilcsoport, etoxikarbonilcsoport, 2,2,2-triklóretoxikarbonilcsoport, Boc, 2-jódetoxikarbonilcsoport; alkeniloxikarbonilcsoport, így alliloxikarbonilcsoport (Aloc), aralkiloxikarbonilcsoport, így CBZ, 4-metoxibenziloxikarbonilcsoport (MOZ), 4-nitrobenziloxikarbonilcsoport vagy 9-fluorenilmetoxikarbonilcsoport (Fmoc); 2-fenilszulfoniletoxikarbonilcsoport; trimetilszililetoxikarbonilcsoport (Teoc) vagy arilszulfonilcsoport, így 4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilszulfonilcsoport (Mtr). Aminovédőcsoportként előnyösen alkalmazható a Boc, Fmoc, Aloc, CBZ, benzilcsoport és acetilcsoport.

A hidroxilvédőcsoport kifejezés szintén általánosan ismert, és olyan csoportot jelent, amely alkalmas arra, hogy a hidroxilcsoportot a kémiai reakcióktól megvédjük. Az ilyen csoportokra jellemző példaként említhetők az adott esetben szubsztituált arilcsoport, aralkilcsoport, aroilcsoport vagy acilcsoport, valamint alkilcsoport, alkil-, aril- vagy aralkilszililcsoport, vagy O,O- vagy O,S-acetál. A hidroxilvédőcsoportot a kívánt kémiai reakció (vagy szintézis sorozat) után eltávolítjuk, ezért típusa és mérete nem kritikus. Előnyösen alkalmazhatók az 1-20 szénatomos, különösen előnyösen az 1-10 szénatomos hidroxilvédőcsoportok. Az ilyen csoportokra példaként említhetők az aralkilcsoportok, így benzilcsoport, 4-metoxibenzilcsoport vagy 2,4-dimetoxibenzilcsoport, az aroilcsoportok, így

benzilcsoport vagy p-nitrobenzoilcsoport, az acilcsoportok, így acetilcsoport, pivaloilcsoport vagy p-toluolszulfonilcsoport, az alkilcsoportok, így metilcsoport vagy terc-butilcsoport, továbbá allilcsoport, az alkilszililcsoportok, így trimetilszililcsoport (TMS), triizopropilszililcsoport (TIPS), terc-butiltrimetilszililcsoport (TBS) vagy trietilszililcsoport és trimetilszililetilcsoport, az aralkilszililcsoportok, így terc-butildifenilszililcsoport (TBDPS), a ciklusos acetálok, így izopropilidén-, ciklopentilidén-, ciklohexilidén-, benzilidén-, p-metoxibenzilidén- vagy o,p-dimetoxibenzilidénacetál, az aciklusos acetálok, így tetrahydropiranyilcsoport (THP), metoximetilcsoport (MOM), metoxietoximetilcsoport (MEM), benziloximetilcsoport (BOM) vagy metiltiometilcsoport (MTM). Hidroxilvédőcsoportként különösen előnyösen alkalmazható a benzilcsoport, acetilcsoport, terc-butilcsoport vagy TBS.

Az (I) általános képletű vegyületek felszabadítása a funkcionális származékból az alkalmazott védőcsoporttól függően az irodalomból ismert (például T.W. Greene és P.G.M. Wuts: Protective Groups in Organic Chemistry, 2. kiadás, Wiley, New York (1991); P.J. Kocienski: Protecting Groups, 1. kiadás, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1994). Ennek során alkalmazhatók ismert, a leírásban közelebbről nem említett változatok.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében $R^3 = \text{Het}^1$, $B = O$, $A = NH$ és $n = 0$ ((I-1) általános képletű vegyületek) előnyösen előállíthatók az 1. reakcióvázlat szerint. A reakcióvázlatban SG^3 és SG^4

jelentése valamely fent definiált hidroxilvédőcsoport, SG^5 jelentése valamely fent definiált aminvédőcsoport. A (I-1), valamint (II-VI) általános képletekben X , R^1 , R^2 , R^4 és R^5 jelentése, továbbá m értéke a fenti.

Az SG^4 hidroxilvédőcsoport lehasítása után a II. általános képletű vegyületet ismert reakciókörülmények között nukleofil szubsztitúcióval III. általános képletű vegyülettel reagáltatjuk. A kapott IV. általános képletű vegyületet egy következő lépésben az ismert Mitsunobu reakció (O. Mitsunobu: Synthesis (1981), 1-28) reakciókörülményei között V. általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd az SG^5 aminvédőcsoportot eltávolítjuk. Az SG^3 hidroxilvédőcsoport eltávolításával a megfelelő (I-1) általános képletű szabad savat kapjuk ($R^1=H$). Alternatív módon, az SG^3 hidroxilvédőcsoportot R^1 szubsztituensre cseréljük.

A találmány további tárgyát képezik a (IIa) általános képletű vegyületek, a képletben R^2 , R^4 és R^5 jelentése az (I) általános képlet értelmezésénél megadott, X jelentése közvetlen kötés, R^{10} jelentése H vagy hidroxilvédőcsoport, R^{11} jelentése H vagy hidroxilvédőcsoport.

A (IIa) általános képletben R^{10} előnyös jelentése H vagy hidroxilvédőcsoportként Z alkilcsoport, ahol Z jelentése a fenti, R^{11} előnyös jelentése H vagy hidroxilvédőcsoportként fent ismertetett aralkilcsoport.

A (IIa) általános képletben az OR^{11} hidroxilcsoport előnyösen az indolgyűrű 6-os helyzetében kapcsolódik.

A (IIa) általános képletű vegyületek értékes közti termékek, X helyén közvetlen kötést tartalmazó találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállításához.

A (IIa) általános képletű vegyületekre előnyös példaként említhetők a következő vegyületek:

- 3-fenil-3-(6-O-benzil-indol-3-il)-propionsavetilészter;
- 3-fenil-3-(6-hidroxi-indol-3-il)-propionsavetilészter;
- 3-fenil-3-(5-O-benzil-indol-3-il)-propionsavetilészter;
- 3-fenil-3-(5-hidroxi-indol-3-il)-propionsavetilészter;
- 3-(4-metil-fenil)-3-(6-O-benzil-indol-3-il)-propionsav-etilészter;
- 3-(4-metil-fenil)-3-(6-hidroxi-indol-3-il)-propionsavetil-észter;
- 3-(3-metil-fenil)-3-(6-O-benzil-indol-3-il)-propionsave-tilészter;
- 3-(3-metil-fenil)-3-(6-hidroxi-indol-3-il)-propionsavetil-észter;
- 3-(2-metil-fenil)-3-(6-O-benzil-indol-3-il)-propionsave-tilészter;
- 3-(2-metil-fenil)-3-(6-hidroxi-indol-3-il)-propionsavetil-észter;
- 3-[(4-trifluormetil)-fenil]-3-(6-O-benzil-indol-3-il)-pro-pionsavetilészter;
- 3-[(4-trifluormetil)-fenil]-3-(6-hidroxi-indol-3-il)-propi-onsavetilészter;
- 3-(4-metoxi-fenil)-3-(6-O-benzil-indol-3-il)-propionsav-etilészter;

- 3-(4-metoxi-fenil)-3-(6-hidroxi-indol-3-il)-propionsavetilésztér;
 3-(4-etoxi-fenil)-3-(6-O-benzil-indol-3-il)-propionsavetilésztér;
 3-(4-etoxi-fenil)-3-(6-hidroxi-indol-3-il)-propionsavetilésztér;
 3-(4-klór-fenil)-3-(6-O-benzil-indol-3-il)-propionsavetilésztér;
 3-(4-klór-fenil)-3-(6-hidroxi-indol-3-il)-propionsavetilésztér;
 3-(3-klór-fenil)-3-(6-O-benzil-indol-3-il)-propionsavetilésztér;
 3-(3-klór-fenil)-3-(6-hidroxi-indol-3-il)-propionsavetilésztér;
 3-(6-benziloxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-4-il-propionsavetilésztér;
 3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-piridin-4-il-propionsavetilésztér;
 3-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il-3-(6-benziloxi-1H-indol-3-il)-propionsavetilésztér;
 3-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il-3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-propionsavetilésztér;
 3-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-3-(6-benziloxi-1H-indol-3-il)-propionsavetilésztér;
 3-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-propionsavetilésztér;
 3-(6-benziloxi-1H-indol-3-il)-3-naftalin-1-il-propionsavetilésztér;

- 3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-naftalin-1-il-propionsav-
etilészter;
- 3-(6-benziloxi-1H-indol-3-il)-3-naftalin-2-il-propion-
savetilészter;
- 3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-naftalin-2-il-propionsav-
etilészter;
- 3-(6-benziloxi-1H-indol-3-il)-3-(1H-indol-2-il)-propion-
savetilészter;
- 3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-(1H-indol-2-il)-propion-
savetilészter;
- 3-(6-benziloxi-1H-indol-3-il)-3-(tiofén-2-il)-propionsav-
etilészter;
- 3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-(tiofén-2-il)-propionsav-
etilészter;
- 3-(6-benziloxi-1H-indol-3-il)-3-(1H-pirrol-2-il)-propion-
onsavetilészter;
- 3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-(1H-pirrol-2-il)-propion-
savetilészter;
- 3-(6-benziloxi-1H-indol-3-il)-3-(tiazol-2-il)-propionsav-
etilészter;
- 3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-(tiazol-2-il)-propionsav-
etilészter
- 3-(6-benziloxi-1H-indol-3-il)-3-(1H-indol-2-il)-propion-
savetilészter;
- 3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-3-(1H-indol-2-il)-propion-
savetilészter;
- 3-bifenil-4-il-3-(6-benziloxi-1H-indol-3-il)-propionsav-
etilészter;

- 3-bifenil-4-il-3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-propionsavetilés-
ter;
- 3-(3-ciano-4-dimetilamino-2-fluor-fenil)-3-(6-benziloxi-
1H-indol-3-il)-propionsavetilés-ter;
- 3-(3-ciano-4-dimetilamino-2-fluor-fenil)-3-(6-hidroxi-
1H-indol-3-il)-propionsavetilés-ter;
- 3-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-3-(6-benziloxi-1H-in-
dol-3-il)-propionsavetilés-ter;
- 3-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-3-(6-hidroxi-1H-indol-
3-il)-propionsavetilés-ter;
- 3-(4-izopropil-fenil)-3-(6-benziloxi-1H-indol-3-il)-pro-
pionsavetilés-ter;
- 3-(4-izopropil-fenil)-3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-propi-
onsavetilés-ter;
- 3-ciklohexil-3-(6-benziloxi-1H-indol-3-il)-propionsav-
etilés-ter;
- 3-ciklohexil-3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-propionsavetil-
és-ter;
- 3-ciklopropil-3-(6-benziloxi-1H-indol-3-il)-propionsav-
etilés-ter;
- 3-ciklopropil-3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-propionsave-
tilés-ter;
- 3-(6-benziloxi-1H-indol-3-il)-4,4-dimetilpentánsavetil-
és-ter;
- 3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-4,4-dimetilpentánsavetil-
és-ter;
- 3-(6-benziloxi-1H-indol-3-il)-5,5-dimetilhexánsavetil-
és-ter vagy

3-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-5,5-dimetilhexánsavetilészter.

A (IIa) általános képletű vegyületet az 1. példával analóg módon az (1a) reakcióvázlat szerint állítjuk elő, ahol,

R^5 jelentése,

R^{11} jelentése SG^4 hidroxilvédőcsoport.

Egy (1a-I) általános képletű vegyületet (XI) általános képletű aldehiddel és 2,2-dimetil-[1,3]dioxán-4,6-dionnal (meldrumsavval) kondenzálunk a szokásos körülmények között. A kapott (1a-II) általános képletű vegyületen észterhasítást és dekarboxilezést, valamint észterezést végzünk, és így (1a-III) általános képletű etilészter-származékot kapunk. Az SG^4 hidroxilvédőcsoport az irodalomból ismert eljárással eltávolítható, melynek során (IIa) általános képletű szabad hidroxilvegyületet kapunk. Az (1a-II) általános képletű vegyületen vagy a megfelelő hidroxianalógon végzett észterhasítás (IIa) általános képletű szabad savhoz vezet.

Az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében $R^3=Het^1$, $B=O$, $A=NHCO$ és $m=0$ ((I-2) általános képlet) előnyösen előállíthatók a 2. reakcióvázlat szerint. A reakcióvázlatban SG^3 , SG^4 és SG^6 jelentése fent definiált hidroxilvédőcsoport. A (I-2), (II), (VII-9) általános képletekben X , R^1 , R^2 , R^4 és R^5 jelentése, továbbá m értéke az (I) általános képlet értelmezésénél megadott.

Az SG^4 hidroxilvédőcsoport lehasítása után a (II) általános képletű vegyületet az ismert reakció-

körülmények között nukleofil szubsztitúcióval (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk. Az SG^6 hidroxilvédőcsoport lehasítása után a kapott vegyületet a peptidkapcsolás ismert körülményei között (IX) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk. Az SG^3 hidroxilvédőcsoport lehasítása után (I-2) általános képletű szabad savat kapunk ($R^1=H$). Alternatív módon az SG^3 hidroxilvédőcsoport R^1 szubsztituenssel cserélhető.

Azok az (I) általános képletű vegyület, melyek képletében $B=O$, X =közvetlen kötés, $R^1=H$ és $R^5=H$ ((I-3) általános képlet) előnyösen előállíthatók a 3. reakcióvázlat szerint. A (X)-(XII) általános képletekben A , R^3 , R^2 és R^4 jelentése, továbbá n és m értéke az (I) általános képlet értelmezésénél megadott. A szintézisben az R^3 jelentésében előforduló szabad aminocsoportot aminovédőcsoporttal blokkoljuk, és a védőcsoportot az utolsó reakciólépésben lehasítjuk.

A (X) általános képletű vegyületet (XI) általános képletű aldehiddel és 2,2-dimetil-[1,3]dioxán-4,6-dionnal kondenzáljuk ismert reakciókörülmények között. A kapott (XII) általános képletű vegyületet észterhasítással és dekarboxilezéssel (I-3) általános képletű szabad savvá alakítjuk. Az R^1 jelentésében előforduló hidroxilcsoport és a (I-3) általános képletben előforduló karbonsavcsoport kívánt esetben fiziológiailag alkalmazható sóvá alakítható.

A (X) általános képletű vegyületek előállíthatók 1H-indol-6-ol (XIII) általános képletű bromiddal történő

alkilezésével, ahol R^3 és A jelentése, továbbá n és m értéke az (I) általános képlet értelmezésénél megadott.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében $R^3 = \text{Het}^1$, $R^5 = \text{H}$, X=közvetlen kötés, A=NH, B=O és $n=0$ ((I-4) általános képlet) előnyösen előállíthatók a 4. reakcióvázlat szerint. A kiindulási anyag olyan (IIa) általános képletű vegyület, amelynek képletében $R^{10} = \text{SG}^3$ és $R^{11} = \text{SG}^4$ ((IIa-1) általános képlet), ahol SG^3 és SG^4 jelentése fent definiált hidroxilvédőcsoport, SG^5 jelentése fent definiált aminovédőcsoport. A (I-4) és (XV)-(XVIII) általános képletekben R, R^2 és R^4 jelentése, továbbá n értéke az (I) általános képlet értelmezésénél megadott.

Az SG^4 védőcsoport lehasítása után a (IIa-1) általános képletű vegyületen ismert reakciókörülmények között nukleofil szubsztitúcióval (XV) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk. A kapott (XVI) általános képletű vegyületet az SG^5 aminovédőcsoport lehasítása után a szabad aminocsoportot (VII) általános képletű tiometil- vagy klórvegyülettel reagáltatjuk. Az SG^3 hidroxilvédőcsoport lehasítása után (I-4) általános képletű szabad savat kapunk ($R^1 = \text{H}$). Alternatív módon az SG^3 hidroxilvédőcsoport R^1 szubsztituensre cserélhető.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, melyek képletében $R^1 = -\text{C}(=\text{NR}^6)-\text{NHR}^6$ vagy $-\text{C}(=\text{NR}^9)-\text{NHR}^6$, $R^5 = \text{H}$, X=közvetlen kötés, A=NH, B=O és $n=0$ ((I-5) általános képlet) szintén előállíthatók a 4. reakcióvázlat szerint. Ennek során a (XVII) általános képletű vegyület

helyett (XIX) vagy (XX) általános képletű vegyületet alkalmazunk, majd a kapott vegyületet (XXI) általános képletű aminnal reagáltatjuk. A (I-5), valamint (XIX)-(XXI) általános képletekben R^6 és R^9 jelentése az (I) általános képlet értelmezésénél megadott.

A (X) általános képletű vegyületek, ahol R^2 , R és A jelentése, továbbá n és m értéke az (I) általános képlet értelmezésénél megadott, előállíthatók a 4. reakcióvázlattal analóg módon, melynek során a (IIa-1) általános képletű vegyület helyett hidroxilcsoporttal szubsztituált (XX) általános képletű indolvegyületet alkalmazunk, ahol R^2 jelentése az (I) általános képlet értelmezésénél megadott. A (XXII) általános képletű indol-származékot (XV) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, és az SG^5 aminovédőcsoportot a fent leírt módon lehasítjuk, majd a kapott vegyületet az R^3 szubsztituens jelentésétől függően (XVII) vagy (XIX) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, vagy (XX) általános képletű vegyülettel, és ezt követően (XXI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk. A (XVII) általános képletű vegyületben előforduló szabad aminocsoportot a szintézis során aminovédőcsoporttal blokkoljuk.

A találmány további tárgyát képezik a (X) általános képletű vegyületek, a képletben R^2 , Rr^3 , A, n és m az (I) általános képlet értelmezésénél megadott, és ezek sói.

Az előnyös (X) általános képletű vegyületekre példaként említhetők a következők:

6-(3-(N-benzilpiridinium-2-ilamino)-propiloxi)-indol;

6-(3-(N-benzilpiridinium-2-ilamino)-propiloxi)-indol-hidrobromid;

6-(3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi)-indol;

6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol vagy

6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-butiloxi]-indol.

Inert oldószerként alkalmazhatók például szénhidrogének, így hexán, petroléter, benzol, toluol vagy xilol; klórozott szénhidrogének, így triklóretilén, 1,2-diklóretán, széntetraklorid, kloroform vagy diklórmétán; alkoholok, így metanol, etanol, izopropanol, n-propanol, n-butanol vagy terc-butanol; éterek, így dietiléter, dizopropiléter, tetrahidrofurán (THF) vagy dioxán; glikoléterek, így etilénglikolmonoetil- vagy monoetiléter (metilglikol vagy etilglikol), etilkén-glikoldimetiléter (diglim); ketonok, így acetón vagy butanon; amidok, így acetamid, dimetilacetamid vagy dimetilformamid (DMF); nitrilek, így acetonitril; szulfoxidok, így dimetilszulfoxid (DMSO); széndiszulfid, karbonsavak, így hangyasav vagy ecetsav; nitrovegyületek, így nitrométán vagy nitrobenzol; észterek, így etilacetát vagy ezek elegyei.

Lehetséges továbbá az is, hogy egy R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és/vagy R^6 helyén álló csoportot egy másik R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és/vagy R^6 jelentésébe eső csoporttá alakítunk. Így például egy (I) általános képletű észter-származék a szokásos körülmények között, például nátriumhidroxiddal dioxán/víz elegyben 0-60 °C közötti

hőmérséklet elszappanosítható. Egy cianocsoport, például hidroxilaminnal és az N-hidroxiamidin hidrogénnel katalizátor, így Pd/C katalizátor jelenlétében végzett redukcióval amidinocsoporttá alakítható.

Az R^3 helyén álló $-C(=NH)-NH_2$ képletű amidincsoport előállításához a nitrilcsoportra ammóniát addicionálunk. Az addíciót előnyösen több lépésben végezzük, melynek során a) a nitrilt H_2S reagáltatásával dioamiddá alakítjuk, ezt alkilezőszerrel, például metiljodiddal a megfelelő S-alkilimidotioészterre alakítjuk, és ezt ammóniával amidinné alakítjuk, vagy b) a nitrilt alkohollal, például etanollal HCl jelenlétében imidoészterre alakítjuk, és ezt ammóniával kezeljük, vagy c) a nitrilt lítium-biszz-(trimetilszilil)-amiddal reagáltatjuk és a terméket hidrolizáljuk.

Egy aminocsoport amidálószerrel, például 1-amidino-3-dimetilpiridazollal (DPFN) vagy ennek nitrátformájával guanidinocsoporttá alakítható. Ennek során előnyösen bázis, így trietilamin vagy etil-diizopropilamin jelenlétében dolgozunk inert oldószerben vagy oldószerkeverékben, például víz/dioxán elegyben $0-120\text{ }^{\circ}\text{C}$, előnyösen $60-120^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten.

Emellett, egy szabad aminocsoport a szokásos módon savkloriddal vagy savanhidriddel acilezhető, vagy adott esetben szubsztituált alkilhalogeniddel alkilezhető, amit előnyösen inert oldószer, így diklórmétán vagy DHF jelenlétében és/vagy bázis, így trietilamin vagy piridin

jelenlétében végzünk $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten.

Egy (I) általános képletű bázis savval reagáltatva a megfelelő savaddíciós sóvá alakítható. Ennek során például a bázist ekvivalens mennyiségű savval reagáltatjuk inert oldószerben, például etanolban, és a reakcióelegyet bepároljuk. Ehhez előnyösen olyan savakat alkalmazunk, amelyek fiziológiailag alkalmas sókat eredményeznek. Az ilyen savakra példaként említhetők a szervetlen savak, így kénsav, kénessav, hidrogén-halogenidek, például hidrogén-klorid vagy hidrogén-bromid, valamint foszforsavak, például orto-foszforsav, szulfaminsavak, valamint a szerves savak, előnyösen az alifás, aliciklusos, aralifás, aromás vagy heterociklusos egy- vagy többértékű, karbon-, szulfon- vagy kéntartalmú savak, például a hangyasav, ecetsav, propionsav, hexánsav, oktánsav, dekánsav, hexadekánsav, oktadekánsav, pivalinsav, dietil-ecetsav, malonsav, borostyánkősav, pimelinsav, fumársav, maleinsav, tejsav, borkősav, almasav, benzoésav, szalicilsav, 2-fenil-propionsav, citromsav, glukonsav, aszkorbinsav, nikotinsav, izonikotinsav, metán- vagy etánszulfonsav, benzolszulfonsav, trimetoxibenzoesav, adamantánkarbonsav, p-toluolszulfonsav, glikolsav, embonsav, klórfenoxiecsav, aszparaginsav, glutaminsav, prolin, glioxilsav, palmitinsav, p-klórfenoxiizovajsav, ciklohexánkarbonsav, glükóz-1-foszfát, naftalin-mono- vagy -diszulfonsavak vagy lauril-kénsav. A fiziológiailag nem alkalmazható savakkal képzett sók, így a pikrátok

felhasználhatók az (I) általános képletű vegyületek izolálására és/vagy tisztítására.

Emellett, az (I) általános képletű vegyületek bázisokkal, például nátrium- vagy káliumhidroxiddal vagy -karbonáttal a megfelelő fémsóvá, előnyösen alkálifémsóvá, alkáliföldfémsóvá vagy megfelelő ammóniumsóvá alakíthatók. A sókra további példaként említhetők a szubsztituált ammóniumsók, így dimetil-, dietil- vagy diizopropilammóniumsók, monoetanol-, dietanol- vagy diizopropilammóniumsók, ciklohexil-, diciklohexilammóniumsó, dibenziletiléndiammóniumsó, valamint az argininnal vagy lizinnel képzett só.

Az (I) általános képletű vegyületek legalább egy királis centrummal rendelkeznek, és ezért racém vagy optikailag aktív formában fordulhatnak elő. A kapott racemát ismert módszerekkel mechanikusan vagy kémiaailag az izomerekre szétválasztható. Előnyösen úgy járunk el, hogy a racém keverékből optikailag aktív elválasztószerrel diasztereomereket képzünk. Elválasztószerként alkalmazhatók például optikailag aktív savak, így D- és L-formájú borkősav, diacetilborkősav, dibenzoilborkősav, mandulasav, almasav, tejsav vagy optikailag aktív kámforszulfonsavak, így β -kámfor-szulfonsav. Az enantiomer szétválasztás előnyösen megvalósítható optikailag aktív elválasztószerrel, például dinitrobenzoilfenilglicinnel töltött oszlopon, melynek során futtatószerként alkalmazható például hexán/izopropanol/acetonitril elegy, előnyösen 82:15:3 térfogatarányban. A diasztereomerek szétválasztása

megvalósítható továbbá a szokásos tisztítási módszerekkel is, például kromatografálással vagy frakcionált kristályosítással.

Eljárhatunk úgy is, hogy a fent ismertetett eljárásokkal optikailag aktív (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, melynek során optikailag aktív kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény, amely legalább egy (I) általános képletű vegyületet és/vagy ennek fiziológiailag alkalmazható sóját vagy szolvátját tartalmazza. A gyógyszerkészítményt előnyösen nem kémiai eljárásokkal állítjuk elő. Ehhez az (I) általános képletű vegyületet legalább egy szilárd, folyékony és/vagy félig szilárd hordozóanyaggal vagy segédanyaggal és kívánt esetben egy vagy több további hatóanyaggal keverjük össze, és a keveréket adagolható készítménnyé alakítjuk.

A gyógyszerkészítményeket a humán vagy állatgyógyászatban gyógyszerként lehet alkalmazni. Hordozóanyagként alkalmazhatók szerves vagy szervetlen anyagok, amelyek enterális (például orális) vagy parenterális adagoláshoz vagy helyi adagoláshoz felhasználhatók. Feltétel, hogy a hordozó anyag a hatóanyaggal ne reagáljon. Ilyen alkalmas hordozóanyag például a víz, növényi olajok, benzilalkoholok, alkilénglikolok, polietilénglikolok, a glicerintriacetát, zselatin, szénhidrátok, például a laktóz vagy keményítők, magnéziumsztearát, talkum és vazelin. Orális adagolásra alkalmasak a tabletták, pirulák,

dragsék, kapszulák, porok, granulátumok, szirupok vagy cseppek. Rektális adagolásra alkalmasak a szuppozitóriumok. Parenterális adagolásra alkalmasak az oldatok, előnyösen olajos vagy vizes oldatok, valamint szuszpenziók, emulziók vagy implantátumok. Helyi adagolásra alkalmasak a kenőcsök, krémek és porok. A találmány szerinti vegyületek liofilizálhatók is, és a kapott liofilizátumot injekciós készítmények előállítására használhatjuk.

A készítmények sterilizálhatók és/vagy további segédanyagokat, például csúsztató szereket, konzerválószeret, stabilizálószereket és/vagy nedvesítőszereket, emulgeátorokat, az ozmotikus nyomás szabályozására szolgáló sókat, pufferanyagokat, színező- és/vagy aroma anyagokat is tartalmazhatnak. Kívánt esetben a készítmények egy vagy több további hatóanyagot, például vitamint is tartalmazhatnak.

Inhaláláshoz alkalmazható a spray készítmény, amely a hatóanyagot oldott vagy szuszpendált formában tartalmazza egy hordozógázban vagy gázelegyben (például CO₂ vagy fluorklórszénhidrogén). A hatóanyagot ennek során előnyösen mikronizált formában alkalmazzuk, amelyhez adott esetben egy vagy több kiegészítő, fiziológiailag alkalmazható oldószert, például etanolt adunk. Az inhalációs oldat a szokásos inhalátor-eszközökkel adagolható.

Az (I) általános képletű vegyületek és ezek fiziológiailag alkalmazható sói integrin inhibitorként alkalmazhatók különböző betegségek, így trombózis,

szívinfarktus, koronáriás szívbetegség, arterio szklerózis, tumor, csontritkulás, gyulladás és fertőzés kezelésére.

Az (I) általános képletű vegyületek és/vagy ezek fiziológiailag alkalmazható sói felhasználhatók tovább olyan patológiás folyamatokban, amelyekben részt vesz, vagy amelyeket elősegít az angiogenezis. Ilyen például a tumor, újbóli elzáródás, diabetikus retinabetegség, foltos degeneratív betegség és reumás ízületi gyulladás.

Ennek során a találmány szerinti vegyületeket más ismert, kereskedelmi forgalomban beszerezhető peptidekkel, elsősorban a WO99/37713 és WO94/12478 számú iratokban ismertetett vegyületekkel analóg módon adagoljuk. A dózis előnyösen mintegy 0,05-500 mg, különösen előnyösen 0,5-100 mg egy dózis egységben. A napi dózis általában mintegy 0,01-2 mg/kg testtömeg. Az adott betegnél szükséges dózis mértéke különböző faktoroktól függ, amire példaként említhető az alkalmazott vegyület hatékonysága, a kezelt beteg kora, testtömege, általános egészségügyi állapota, neme, valamint a diéta, az adagolás időpontja, módja és a hatóanyag kiürülési sebessége, az alkalmazott hatóanyag kombináció és a kezelt betegség súlyossága. A kezelést előnyösen parenterális adagolással végezzük.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna. A példákban említett szokásos feldolgozás alatt azt értjük, hogy a szerves fázist telített nátriumhidrogénkarbonát oldattal, adott esetben vízzel

majd telített nátriumklorid oldattal mossuk, elválasztjuk, nátriumszulfáton szárítjuk, bepároljuk, és Kiesel-gélen preparatív HPLC-eljárással kromatografáljuk és/vagy kristályosítjuk. A tisztított vegyületet kívánt esetben liofilizáljuk.

A HPLC-eljárásnál A eluens=víz+0,3% TFA, B eluens=acetonitril/víz+0,3% TFA 4:1. T_r =retenciósidő, R_f =retenciósfaktor.

1. példa

1. 5-[fenil-(6-O-benzil-indol-3-il)-metil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxán-4,6-dion (2. számú vegyület)

5 g (22,4 mmol) 6-benziloxi-indol, 2,26 ml (22,4 mmol) benzaldehid és 3,23 g (22,4 mmol) meldrumsav (2,2-dimetil-[1,3]dioxán-4,6-dion) 100 ml vízmentes acetonitrilben felvett oldatához 129 mg (1,1 mmol) L-prolint adagolunk, és teljes átalakulásig (3 óra, VRK) 30°C hőmérsékleten kevertetjük. ezután hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, a csapadékot szűrjük, és éterrel mossuk. Szárítás után a nyerstermék formájában kapott 5-[fenil-(6-O-benzil-indol-3-il)-metil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxán-4,6-diont további tisztítás nélkül felhasználjuk.

HPLC: (RP-18, gradiens A/B 50:50→1:9 1 h, ahol A=víz+0,3%TFA, B=acetonitril/víz+0,3% TFA 4:1) R_t =41,4 perc; VRK: (Si-60, toluol/aceton 4:1) R_f =0,3; FAB-MS: (M+1)=456.

2. 3-fenil-3-(6-O-benzil-indol-3-il)-propionsavetilésztér (3. számú vegyület)

5 g (11 mmol) 2. számú vegyület, 300 mg rézpor és 3 ml száraz etanol 30 ml vízmentes piridinben felvett elegyét 3 órán keresztül visszafolyatás közben kevertjük (VRK). A reakcióelegyet ezután kovaföldön szűrjük, az oldatot bepároljuk, a maradékot etilacetátban felvesszük és a szokásos módon feldolgozzuk. Így 3-fenil-3-(6-O-benzil-indol-3-il)-propionsavetilésztért kapunk, amit Kiesel-gélen toluol/aceton 20:1 eleggyel eluálva kromatográfiásan tisztítunk.

HPLC: (RP-18, gradiens A/B 50:50→1:99, 1 h) $R_t=54$ perc; VRK: (Si-60, toluol/aceton 4:1) $R_f=0,7$; FAB-MS: $(M+1)=400$.

3. 3-fenil-3-(6-hidroxi-indol-3-il)-propionsavetilésztér (4. számú vegyület)

3,7 g (9,26 mmol) 3. számú vegyület 60 ml etanolban felvett oldatához 900 mg 10% Pd/C katalizátort adunk, és 2,5 órán keresztül szobahőmérsékleten és légköri nyomáson hidrogénezzük. A reakció befejeződése után a katalizátort kiszűrjük, kevés etanollal mossuk, és az oldószert eltávolítjuk. Így 3-fenil-3-(6-hidroxi-indol-3-il)-propionsavetilésztért kapunk.

HPLC: (RP-18, gradiens A/B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=40,3$ perc; VRK: (Si-60, toluol/aceton 4:1), $R_f=0,2$; FAB-MS: $(M+1)=310$.

4. 3-fenil-3-[6-(3-hidroxi-propiloxi)-indol-3-il]-propionsavetilészter (5. számú vegyület)

1,2 g (3,88 mmol) 4. számú vegyület, 0,66 ml (7,6 mmol) 3-bróm-1-propanol és 2,1 g (15,2 mmol) káliumkarbonát 30 ml acetonban felvett elegyét egy éjszakán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Lehűlés után az oldhatatlan részeket kiszűrjük és a szűrletet lepároljuk. A nyersterméket Kiesel-gélen toluol/aceton 9:1-4:1 eleggyel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. Így 3-fenil-3-[6-(3-hidroxi-propiloxi)-indol-3-il]-propionsavetilésztert kapunk.

HPLC: (RP-18, gradiens A/B 99:1→1:99, 1 h) R_t =42,4 perc; VRK: (Si-60, toluol/aceton 4:1) R_f =0,1; FAB-MS: (M+1)=368.

5. 3-fenil-3-(6-{3-[(piridin-2-il)-(2,2,2-triklóretoxikarbonil)-amino]-propiloxi}-indol-3-il)-propionsavetilészter (6. számú vegyület)

500 mg (1,36 mmol) 5. számú vegyület, 550 mg (2,04 mmol) 2-(2,2,2-triklóretoxikarbonilamino)-piridin és 907 mg (2,72 mmol) trifenilfoszfin (polimerhez kötött) 7,5 ml vízmentes THF oldószerben felvett elegyéhez 0,32 ml (2,04 mmol) azodikarbonsavdietilészter (dietilazodikarboxilát, DEAD) 7,5 ml THF oldószerben felvett oldatát csepegtetjük szobahőmérsékleten és 30 perc alatt. VRK szerint a reakció 1,5 óra alatt teljes. A polimert kiszűrjük, az oldatot kevés vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot Kiesel-gélen toluol/aceton 20:1-4:1 eleggyel eluálva kromatográfiásan

tisztítjuk. Így 3-fenil-3-(6-{3-[(piridin-2-il)-(2,2,2-triklóretoxikarbonil)-amino]-propiloxi}-indol-3-il)-propionsavetilészt kapunk.

HPLC: (RP-18, gradiens A/B 99:1→1:99, 1h) $R_t=56,1$ perc; VRK: (Si-60, toluol/aceton 4:1), $R_f=0,5$; FAB-MS: $(M+1)=619$.

6. 3-fenil-3-{6-[(3-piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavetilészt (7. számú vegyület)

275 mg (0,44 mmol) 6. számú vegyület, 500 mg cinkpor, 0,5 ml víz és 0,5 ml ecetsav 5 ml TF oldószerben felvett elegyét 205 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakció befejezése után a cinkport kiszűrjük, az oldószerrel eltávolítjuk és a maradékot RP-18 tölteten víz/acetonnitril 99:1-1:99 eleggyel eluálva preparatív HPLC-eljárással tisztítjuk. Így 3-fenil-3-{6-[(3-piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavetilészt kapunk trifluoracetátsó formájában.

HPLC: (RP-18, gradiens A/B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=42,8$ perc; FAB-MS: $(M+1)=444$.

7. 3-fenil-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav (8. számú vegyület)

80 mg (0,18 mmol) 7. számú vegyület 2 ml dioxánban felvett oldatához 0,9 ml (0,9 mmol) 1 N NaOH oldatot adunk, és egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az észterhasítás befejeződése után az oldatot kevés ecetsavval semlegesítjük. Így 3-

fenil-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavat kapunk. Preparatív HPLC-tisztítás után 3-fenil-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav-trifluoracetátot kapunk. Olvadáspont: 232 °C (bomlik).

HPLC: (RP-18, gradiens A/B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=34,7$ perc; FAB-MS: $(M+1)=416$.

2. példa

1. 3-fenil-3-(6-{3-[(imidazol-2-il)-(2,2,2-triklóretoxikarbonil)-amino]-propiloxi}-indol-3-il)-propionsav-etilészter (9. számú vegyület)

Az 1.5 példa szerint 500 mg (1,36 mmol) 5. számú vegyület és 527 mg (2,04 mmol) 2-{2,2,2-triklóretoxikarbonilamino)-imidazol 7,5 ml vízmentes THF oldószerben felvett oldatához 907 mg (2,72 mmol) trifenilfoszfint (polimerhez kötött) adunk, majd 0,32 ml (2,04 mmol) DEAD reagenst csepegtetünk hozzá szobahőmérsékleten. Az elegyet 1 éjszakán keresztül kevertetjük, majd a polimert kiszűrjük, a THF-oldatot vízzel mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk és bepároljuk. A nyersterméket preparatív HPLC-eljárással tisztítva 3-fenil-3-(6-{3-[(imidazol-2-il)-(2,2,2-triklóretoxikarbonil)-amino]-propiloxi}-indol-3-il)-propionsav-etilésztertrifluoracetátot kapunk.

HPLC: (RP-18, gradiens A/B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=47,5$ perc; FAB-MS: $(M+1)=608$.

2. 3-fenil-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavetilészter (10 számú vegyület)

Az 1.6 példa szerint 185 mg (0,304 mmol) 9 számú vegyületet 400 mg cinkporral és 0,4 ml ecetsavval reagáltatunk 4 ml THF oldószerben, majd feldolgozzuk. RP-18 tölteten végzett preparatív HPLC-eljárással tisztítva 3-fenil-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavetilésztertrifluoracetátot kapunk.

HPLC: (RP-18, gradiens A/B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=40,9$ perc; FAB-MS: $(M+1)=433$.

3. 3-fenil-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav 11. számú vegyület)

25 mg (0,058 mmol) 10. számú vegyület és 0,3 ml (0,3 mmol) 1 N sósav 1 ml dioxánban felvett elegyét 36 órán keresztül 70 °C hőmérsékleten kevertetjük. Így 3-fenil-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavat kapunk. Preparatív HPLC-eljárással tisztítva 3-fenil-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetátot kapunk.

HPLC: (RP-18, gradiens A/B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=33,4$ perc; FAB-MS: $(M+1)=405$.

3. példa

Az 1. példában leírt módon 6-benziloxi-indolból kiindulva állíthatók elő a következő vegyületek:

4-metil-benzaldehiddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(4-metilfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-

propiloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva 3-(4-metilfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

3-metilbenzaldehyddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(3-metilfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(3-metilfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

2-metilbenzaldehyddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(2-metilfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(2-metilfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

4-trifluormetilbenzaldehyddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(4-trifluormetilfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(4-trifluormetilfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

4-metoxibenzaldehyddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(4-metoxifenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(4-metoxifenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

4-etoxibenzaldehyddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(4-etoxifenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-{4-etoxifenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

4-klór-benzaldehiddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(4-klórphenil-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(4-klórphenil-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

3-klórbenzaldehiddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(3-klórphenil-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(3-klórphenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát; HPLC: (RP-18, gradiens A/B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=34,3$ perc; FAB-MS: $(M+1)=450$;

piridin-4-karbaldehiddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-piridin-4-il-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-piridin-4-il-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

HPLC: (RP-18, gradiens A/B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=20,7$ perc; FAB-MS: $(M+1)=417$;

benzo[1,2,5]tiadiazol-4-karbaldehiddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

naftalin-1-karbaldehid és ezt követő szintézis lépésekkel 3-naftalin-1-il-3-(6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il)-propionsav, preparatív HPLC-

eljárással tisztítva: 3-naftalin-1-il-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát vagy

naftalin-2-karbaldehid és ezt követő szintézis lépésekkel 3-naftalin-2-il-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-naftalin-2-il-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát.

4. példa

A 2. példában leírt módon 6-benziloxi-indolból kiindulva állíthatók elő a következő vegyületek:

4-metilbenzaldehid és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(4-metilfenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(4-metilfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

3-metilbenzaldehid és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(3-metilfenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(3-metilfenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

2-metilbenzaldehiddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(2-metilfenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(2-metilfenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

4-trifluormetilbenzaldehyd és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(4-trifluormetilfenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(4-trifluormetilfenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

4-metoxibenzaldehyddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(4-metoxifenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(4-metoxifenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

4-etoxibenzaldehyddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(4-etoxifenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(4-etoxifenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

4-klórbenzaldehyddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(4-klórfenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(4-klórfenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

4-fluorbenzaldehyddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(4-fluorfenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(4-fluorfenil)-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

piridin-4-karbaldehyd és ezt követő szintézis lépésekkel 3-piridin-4-il-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-

propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-piridin-4-il-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

benzo[1,2,5]tiadiazol-4-karbaldehiddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-il-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

naftalin-1-karbaldehiddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-naftalin-1-il-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-naftalin-1-il-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát vagy

naftalin-2-karbaldehiddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-naftalin-2-il-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-naftalin-2-il-3-{6-[3-(imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát.

5. példa

1. 3-fenil-3-[6-(4-hidroxi-butiloxi)-indol-3-il]-propionsavetilészter (12. számú vegyület)

Az 1.4 példával analóg módon 1,2 g (3,88 mmol) 3-fenil-3-(6-hidroxi-indol-3-il)-propionsavetilésztert 1,16 g (7,6 mmol) 4-bróm-1-butanollal reagáltatunk 2,1 g

(15,2 mmol) káliumkarbonát jelenlétében 30 ml acetonban. Így 3-fenil-3-[6-(4-hidroxi-butiloxi)-indol-3-il]-propionsavetilészt kapunk.

HPLC: (RP-18, gradiens A/B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=43,4$ perc; VRK: (SI-60, toluol/aceton 4:1) $R_f=0,13$; FAB-MS: $(M+1)=382$.

2. 3-fenil-3-(6-{4-[(piridin-2-il)-(2,2,2-triklóretoxikarbonil)-amino]-butiloxi}-indol-3-il)-propionsavetilészt (13. számú vegyület)

170 mg (0,45 mmol) 12. számú vegyületet 178 mg (0,66 mmol) 2-(2,2,2-triklóretoxikarbonilamino)-piridinnel reagáltatunk 293 mg (0,88 mmol) trifenilfoszfin (polimerhez kötött) és 0,103 ml (0,66 mmol) DEAD jelenlétében 6 ml THF oldószerben az 1.5 példában leírt módon,. Feldolgozás és kromatografálás után 3-fenil-3(6-{4-[(piridin-2-il)-(2,2,2-triklóretoxikarbonil)-amino]-butiloxi}-indol-3-il)-propionsavetilészt kapunk.

HPLC: (RP-18, gradiens A/B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=57,4$ perc; VRK: (SI-60, toluol/aceton 4:1) $R_f=0,47$; FAB-MS: $(M+1)=633$.

3. 3-fenil-3{6-[4-(piridin-2-ilamino)-butiloxi]-indol-3-il}-propionsavetilészt (14. számú vegyület)

Az 1.6 példában leírt módon Troc-hasítással cink alkalmazásával ecetsav/THF elegyben 3-fenil-3{6-[4-(piridin-2-ilamino)-butiloxi]-indol-3-il}-propionsavetilészt kapunk.

HPLC: (RP-18, gradiens A/B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=44,3$ perc; FAB-MS: $(M+1)=458$.

4. 3-fenil-3-{6-[4-(piridin-2-ilamino)-butiloxi]-indol-3-il}-propionsav (15. számú vegyület)

Az 1.7 példában leírt módon 1 N nátriumhidroxid oldattal végzett lúgos etilészter-hasítással dioxánban 3-fenil-3-{6-[4-(piridin-2-ilamino)-butiloxi]-indol-3-il}-propionsavat kapunk. Preparatív HPLC-eljárással tisztítva 3-fenil-3-{6-[4-(piridin-2-ilamino)-butiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetátot kapunk.

HPLC: (RP-18, gradiens A/B 99:1-1:99, 1 h) $R_t=36,1$ perc; FAB-MS: $(M+1)=430$.

6. példa

1. Az 1. példában leírt módon 5-benziloxi-indolt benzaldehiddel és mel drumsavval reagáltatunk, majd a következő szintézislépések után 3-fenil-3-{5-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavat kapunk. Preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-fenil-3-{5-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetátot kapunk. Olvadáspont 240 °C (bomlik).
HPLC: (RP-18, gradiens A/B 99:1→1:99 1 h) $R_t=33,5$ perc; FAB-MS: $(M+1)=416$.

2. Az 1. példában leírt módon 5-benziloxi-indolt benzaldehiddel és mel drumsavval reagáltatunk. A következő szintézislépések után 4-bróm-1-butanollal 3-fenil-3-{5-[4-(piridin-2-ilamino)-butiloxi]-indol-3-il}-

propionsavat kapunk. Preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-fenil-3-{5-[4-(piridin-2-ilamino)-butiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetátot kapunk.

HPLC: (RP-18, gradiens A/B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=35,1$ perc; FAB-MS: $(M+1)=430$.

7. példa

1. 3-fenil-3-[6-(terc-butoxikarbonilmetoxi)-indol-3-il]-propionsav-etilészter (18. számú vegyület)

Az 1.1-1.3 példában leírt módon előállított 3-fenil-3-{6-hidroxi-indol-3-il}-propionsavetilészter (4. számú vegyület), (3,23 mmol) 0,94 ml (6,4 mmol) brómecetsav-tercbutilészterrel és 1,8 g (13 mmol) káliumkarbonáttal reagáltatunk 20 ml acetonban 60 °C hőmérsékleten egy éjszakán keresztül kevertetve. A reakció befejeződése után (VRK, toluol/aceton 4:1) a maradékot kiszűrjük, az oldatot bepároljuk, és a nyersterméket Kiesel-gélen toluol/aceton 9:1 eleggyel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. Így 3-fenil-3-[6-(terc-butoxikarbonilmetoxi)-indol-3-il]-propionsavetilésztet kapunk.

VRK: (Si-60, toluol/aceton 4:1) $R_f=0,56$; FAB-MS: $(M+1)=424$.

2. 3-fenil-3-(6-karboximetoxi-indol-3-il)-propionsavetilészter (19. számú vegyület)

1 g (2,36 mmol) 18. számú vegyület 20 ml diklórmétánban felvett oldatához 2 ml trifluorecetsavat adunk és 20 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután bepároljuk, és a maradékot RP-18

tölteten preparatív HPLC-eljárással tisztítjuk. Így 3-fenil-3-(6-karboximetoxi-indol-3-il)-propionsavetilésztertrifluoracetátot kapunk

HPLC: (RP-18, gradiens A/B 99:1→1:99 1 h) $R_t=40,72$ perc; FAB-MS: $(M+1)=368$.

3. 3-fenil-3-[6-(piridin-2-il-amidokarboximetoxi)-indol-3-il]-propionsavetilészter (20. számú vegyület)

100 mg (0,27 mmol) 19. számú vegyület, 51 mg (0,54 mmol) 2-amino-piridin, 112 mg (0,35 mmol) TBTU (O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronium-tetrafluoroborát), 11 mg (81 μ mol) HOBt, (1-hidroxibenzotriazolhidrát) és 90 μ l (0,82 mmol) 4-metilmorfolin 5 ml DMF oldószerben felvett elegyét egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakció befejeződése után az elegyet 100 ml vízre öntjük, és etilacetáttal extraháljuk. A szokásos feldolgozás után 3-fenil-3-[6-(piridin-2-il-amidokarboximetoxi)-indol-3-il]-propionsavetilésztert kapunk.

HPLC: (RP-18, gradiens A/B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=40,96$ perc; FAB-MS: $(M+1)=444$.

4. 3-fenil-3-[6-(piridin-2-il-amidokarboximetoxi)-indol-3-il]-propionsav (21. számú vegyület)

50 mg (113 μ mol) 20. számú vegyületet 0,15 ml 1 N nátriumhidroxid oldattal reagáltatunk 1 ml dioxánban szobahőmérsékleten és 24 órán keresztül. Így 3-fenil-3-[6-(piridin-2-il-amidokarboximetoxi)-indol-3-il]-propionsavat kapunk. Preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-

fenil-3-[6-(piridin-2-il-amidokarboximetoxi)-indol-3-il]-propionsavtrifluoracetátot kapunk.

HPLC: (RP-18, gradiens A/B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=32,1$ perc; FAB-MS: $(M+1)=416$.

8. példa

1. A 7.3 példában leírt módon 3-fenil-3-(6-karboximetoxi-indol-3-il)-propionsavetilészt 2-aminobenzimidazollal reagáltatunk. 7.4 példa szerinti elszappanosítás után 3-fenil-3-[6-(benzimidazol-2-il-amidokarboximetoxi)-indol-3-il]-propionsavat kapunk. Preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-fenil-3-[6-(benzimidazol-2-il-amidokarboximetoxi)-indol-3-il]-propionsavtrifluoracetátot kapunk.

HPLC: (RP-18, gradiens A/B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=35,4$ perc; FAB-MS: $(M+1)=455$.

2. A 7.3 példában leírt módon 3-fenil-3-(6-karboximetoxi-indol-3-il)-propionsavetilészt 2-aminoimidazollal reagáltatunk. A 7.4 példa szerinti elszappanosítással 3-fenil-3-[6-(imidazol-2-il-amidokarboximetoxi)-indol-3-il]-propionsavat kapunk. Preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-fenil-3-[6-(imidazol-2-il-amidokarboximetoxi)-indol-3-il]-propionsavtrifluoracetátot kapunk.

HPLC: (RP-18, gradiens A/B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=29,3$ perc; FAB-MS: $(M+1)=405$.

9. példa

1. 6-(3-benziloxikarbonilamino-propiloxi)-indol
(22. számú vegyület)

10 g (75 mmol) 6-hidroxiindol és 21,5 g (79 mmol) 3-benziloxikarbonilamino-propilbromid 150 ml acetonitrilben felvett oldatához 31,1 g (225 mmol) káliumkarbonátot adagolunk, és 12 órán keresztül 80°C hőmérsékleten kevertetjük. A reakció befejeződése után (VRK: Kiesel-gél Si-60 toluol/aceton 10:1) az oldhatatlan részeket kiszűrjük, az oldatot bepároljuk, és Kiesel-gélen toluol/aceton 10:1 eleggyel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk.

HPLC-MS: (Chromolith RP-18, gradiens A:B 80:20→0:100, 3,5 perc A=víz+0,01% TFA, B=acetonitril), $R_t=2,13$ perc; VRK: (Si-60, toluol/aceton 6:1) $R_f=0,31$; FAB-MS: $(M+1)=325$.

2. 6-(3-aminopropiloxi)-indol (23. számú vegyület)

15 g (46 mmol) 22. számú vegyület 100 ml etanolban felvett oldatához 2 g 10% Pd/C katalizátort adunk, és 4 órán keresztül szobahőmérsékleten és légköri nyomáson hidrogénezzük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, az oldatot bepároljuk, és a nyersterméket további tisztítás nélkül felhasználjuk.

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=19,1$ perc; VRK: (Si-60, etilacetát/metanol/víz 4:3:2) $R_f=0,07$; FAB-MS: $(M+1)=191$.

3. 6-(3-(N-benzilpiridinium-2-ilamino)-propiloxi)-indolhidrobromid (24. számú vegyület)

3,5 g (18,4 mmol) 23. számú vegyület, 5,2 g (18,4 mmol) N-benzil-2-klórpíridíniumhidrobromid és 11 g (129 mmol) nátriumhidrogénkarbonát 200 ml etanolban felvett elegyét 12 órán keresztül és szobahőmérsékleten kevertetjük védőgáz (nitrogén) atmoszférában. A reakció befejeződése után a szervetlen sót kiszűrjük, és az oldatot vákuumban bepároljuk.

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=35,6$ perc; SVRK: (Si-60, diklórmétán/metanol 6:1) $R_f=0,55$; FAB-MS: $M^+=438$.

4. 3-[(1-(4-fluorfenil)-2-(4,6-dioxo-2,2-dimetil-[1,3]-dioxán-5-il)-etil)-6-[3-(N-benzilpiridinium-2-ilamino)-propiloxi]-indolhidrobromid (25. számú vegyület)

500 mg (1,05 mmol) 24. számú vegyület 110 μ l (1,05 mmol) 4-fluorbenzaldehyd, 150 mg (1,05 mmol) meldrumsav (2,2-dimetil-[1,3]-dioxán-4,6-dion) és 6 mg (0,05 mmol) L-prolin 4 ml acetonitrilben felvett elegyét 12 órán keresztül 30°C hőmérsékleten kevertetjük. Ezután bepároljuk, és a maradékot metil-terc-butiléterrel elkeverjük. A kristályos maradékot leszűrjük, és közvetlenül észterhasításhoz és dekarboxilezéshez felhasználjuk.

HPLC-MS: (Chromolith RP-18, gradiens A:B 80:20→0:100 3,5 perc; A=víz+0.01 % TFA, B=acetonitril), $R_t=1,77$ perc; $M^+=608$.

5. 3-(4-fluorfenil)-3-{6-[3-(N-benzilpiridinium-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát (26. számú vegyület)

295 mg (0,43 mmol) 25. számú vegyület 3,5 ml DMSO oldószerben felvett oldatához 36 mg (0,85 mmol) lítiumkloridot és 9 µl vizet adagolunk, és 12 órán keresztül 100 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakció befejeződése után (HPLC-MS) a reakcióelegyet bepároljuk, majd a maradékot RP-18 tölteten preparatív HPLC-eljárással tisztítjuk. A HPLC-oldatból liofilizálással fehér amorf szilárd anyagot kapunk trifluoracetátsó formájában.

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=38,1$ perc; FAB-MS: (M^+)=524.

6. 3-{4-fluorfenil)-3-{6-[3-{piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav (27. számú vegyület)

60 mg (94 µmol) 26. számú vegyület 5 ml acetonban felvett oldatához 40 mg (0,48 mmol) nátriumhidrogénkarbonátot és 20 mg 10% Pd/C katalizátort adunk, és 10 órán keresztül szobahőmérsékleten és légköri nyomáson hidrogénezzük. Ezután a katalizátort kiszűrjük és az oldatot bepároljuk. Így 3-(4-fluorfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavat kapunk. RP-18 oszlopon végzett preparatív HPLC-tisztítás után 3-(4-fluorfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetátot kapunk.

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=31,6$ perc; FAB-MS: $(M+1)=434$.

10. példa

A 9. példában leírt módon 6-(3-(N-benzilpiridinium-2-ilamino)-propiloxi)-indolhidrobromidból (24. számú vegyület) kiindulva állíthatók elő a következő vegyületek:

3,5-bisz(trifluormetil)-benzaldehyddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-[3,5-bisz(trifluormetil)fenil]-3-(6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il)-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-[3,5-bisz(trifluormetil)fenil]-3-(6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il)-propionsavtrifluoracetát;

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=36,5$ perc; FAB-MS: $(M+1)=594$;

3,5-diklórbenzaldehyddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(3,5-diklórfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(3,5-diklórfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=37,2$ perc; FAB-MS: $(M+1)=485$;

4,6-diklórbenzaldehyddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(4,6-diklórfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(4,6-diklórfenil)-3-{6-[3-

(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-
propionsavtrifluoracetát;

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=37,3$
perc; FAB-MS: (M+1)=485;

4-klór-5-trifluormetilbenzaldehyddel és ezt követő
szintézis lépésekkel 3-(4-klór-5-trifluormetil-fenil)-3-
{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propion-
sav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(4-klór-5-
trifluormetil-fenil)-3-(6-[3-(piridin-2-ilamino)-propilo-
xi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=38,7$
perc; FAB-MS: (M+1)=518;

3-ciklohexil-benzaldehyddel és ezt követő szintézis
lépésekkel 3-ciklohexil-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-pro-
piloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljá-
rással tisztítva: 3-ciklohexil-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-
propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=37,2$
perc; FAB-MS: (M+1)=422;

benzo[1,2,5]tiadiazol-5-karbaldehyddel és ezt követő
szintézis lépésekkel 3-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-3-{6-
[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propion-
sav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-ben-
zo[1,2,5]tiadiazol-5-il-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-pro-
poxi]-1H-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=30,7$
perc; FAB-MS: (M+1)=474;

2,6-difluorbenzaldehyddel és ezt követő szintézis
lépésekkel 3-(2,6-difluorfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilami-

no)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(2,6-difluorfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=32,6$ perc; FAB-MS: $(M+1)=452$;

2-klór-3,6-difluor-benzaldehyddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(2-klór-3,6-difluorfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(2-klór-3,6-difluorfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=34,6$ perc; FAB-MS: $(M+1)=486$;

2,4,6-trifluorbenzaldehyd és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(2,4,6-trifluorfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(2,4,6-trifluorfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=33,8$ perc; FAB-MS: $(M+1)=470$.

4-metoxikarbonilbenzaldehyd és ezt követő szintézis lépésekkel 3-[4-metoxikarbonilfenil]-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-[4-metoxikarbonilfenil]-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

11. példa

1. 6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol (28. számú vegyület)

6 g (12,9 mmol) 6-(3-(N-benzilpiridinium-2-ilamino)-propiloxi)-indolhidrobromid (24. számú vegyület, előállítható a 9.1-9.3 példa szerint) 300 ml acetonban felvett oldatához 2 g 10% Pd/C katalizátort adunk, és 8 órán keresztül szobahőmérsékleten és légköri nyomáson hidrogénezzük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, és az oldatot bepároljuk. Így nyersterméket kapunk fehér szilárd anyag formájában.

VRK: (Si-60, diklórmétán/metanol 6:1) $R_f=0,67$; HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_1=28,6$ perc; FAB-MS: $(M+1)=268$.

2. 3-[(1-(4-trifluormetoxifenil)-2-(4,6-dioxo-2,2-dimetil-[1,3]-dioxán-5-il)-etil]-6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol (29. számú vegyület)

350 mg (1,3 mmol) 28. számú vegyület, 190 μ l (1,3 mmol) 4-trifluormetoxibenzaldehid, 190 mg (1,3 mmol) meldrumsav és 9 mg (0,07 mmol) prolin 5 ml acetonitrilben felvett elegyét 12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakció befejeződése után (HPLC-MS) az oldatot bepároljuk, és a terméket további tisztítás nélkül észterhasításhoz és dekarboxilezéshez használjuk.

HPLC-MS: (Chromolith RP-18, gradiens A:B 80:20→0:100 3,5 perc, A=víz+0.01% TFA, B=acetonitril), $R_t=1,71$ perc;

3. 3-{4-trifluormetoxifenil}-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát (30. számú vegyület)

A 9.5 példában leírt módon 760 mg (1,3 mmol) 29. számú vegyület, 110 mg lítiumklorid és 29 µl víz 4 ml DMSO oldószerben felvett elegyét 12 órán keresztül 100 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakció befejeződése után az oldatot bepárolva 3-(4-trifluormetoxi-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavat kapunk. RP-18 tölteten végzett preparatív HPLC-tisztítás után 3-(4-trifluormetoxi-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát.

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=36,7$ perc; FAB-MS: $(M+1)=498$.

A 11. példával analóg módon 6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indolból (28. számú vegyület) kiindulva 3-trifluormetoxi-benzaldehiddel és ezt követő szintézis lépésekkel állítható elő a 3-(3-trifluormetoxifenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárás után: 3-(3-trifluormetoxifenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetátot kapunk.

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=40,2$ perc; FAB-MS: $(M+1)=500$.

12. példa

1. 6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol (31. számú vegyület)

500 mg (2,6 mmol) 6-(3-aminopropiloxi)-indol (23. számú vegyület, előállítható a 9.1 példa szerint), 0,97 g (3,9 mmol) 2-(3,5-dimetilpirazolil)-4,5-dihidroimidazol hidrobromid és 1,7 ml (11,9 mmol) trietilamin 10 ml DMF oldószerben felvett oldatát 12 órán keresztül 60 °C hőmérsékleten kevertetjük. Ezután az oldatot bepároljuk, és a maradékot preparatív HPLC-eljárással tisztítjuk.

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=26,7$ perc; FAB-MS: $(M+1)=465$.

2. 3-[(1-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-2-(4,6-dioxo-2,2-dimetil-[1,3]-dioxán-5-il)-etil)-6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-amino)-propiloxi]-indol (32. számú vegyület)

A 11.2 példában leírt módon 100 mg (0,33 mmol) 31. számú vegyület, 53 mg (0,33 mmol) 5-formil-benzo[1,2,5]tiadiazol, 46 mg (0,33 mmol) meldrumsav és 2 mg L-prolin 4 ml acetonitrilben felvett elegyét 30 °C hőmérsékleten reagáltatjuk. Ezután a reakcióelegyet bepároljuk, és a maradékot további tisztítás nélkül felhasználjuk.

HPLC-MS: (Chromolith RP-18, gradiens A:B 80:20→0:100, 3,5 perc, A=víz+0.01% TFA, B=acetonitril), $R_t=1,29$ perc; $M+1=549$.

3. 3-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3-{6-[3-{4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav (33. számú vegyület)

32. számú vegyület 27 mg lítiumklorid és 7 µl víz 4 ml DMSO oldószerben felvett elegyét 12 órán keresztül 100 °C hőmérsékleten kevertetjük majd bepároljuk. Így 3-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3-{6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavat kapunk. Preparatív HPLC-eljárással tisztítva 3-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il)-3-{6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=28,1$ perc; FAB-MS: $(M+1)=465$.

13. példa

A 12. példában leírt módon 6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propiloxi]-indolból (31. számú vegyület) kiindulva állíthatók elő a következő vegyületek:

4-fluor-benzaldehiddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-{6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-(4-fluor-fenil)-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-{6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-(4-fluor-fenil)-propionsavtrifluoracetát;

benzaldehyddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-{6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-fenil-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-{6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-

ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-fenil-propionsavtrifluoracetát;

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=29,8$ perc; FAB-MS: $(M+1)=407$;

piridin-4-karbaldehiddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-piridin-4-il-3-{6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-piridin-4-il-3-{6-[3-(3,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát.

A 12. példában leírt módon 6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-butiloxi]-indolból (előállítható a 9.1-9.3 példában leírt módon 4-benziloxikarbonilaminobutilbromid alkalmazásával) kiindulva állíthatók elő a következő vegyületek:

benzaldehiddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-{6-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-butoxi]-1H-indol-3-il}-3-fenil-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva 3-{6-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-butoxi]-1H-indol-3-il}-3-fenil-propionsavtrifluoracetát;

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=30,5$ perc; FAB-MS: $(M+1)=421$.

14. példa

1. 3-fenil-3-[6-(3-ftalimidopropiloxi)-indol-3-il]-propionsav-etilészter (34. számú vegyület)
25 g (81 mmol) 3-fenil-3-(6-hidroxindol-3-il)-propionsavetilészter (4. számú vegyület, előállítható az 1.1-

1.2 példa szerint) 30,3 g (113 mmol) N-(3-brómpropil)-ftálimid 250 ml acetonitrilben felvett oldatához 26,4 g (80,6 mmol) céziumkarbonátot és 0,67 g (4 mmol) káliumjodidot adagolunk, és 12 órán keresztül visszafolytatás közben forraljuk. A reakcióelegyet ezután hagyjuk lehűlni, kovaföldrétegen keresztül szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A nyersterméket forró etanolból átkristályosítjuk. Olvadáspont 95 °C.

VRK: (Si-60, toluol/MTB-éter 4:1) $R_f=0,31$, HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=49,9$ perc, FAB-MS: $(M+1)=497$.

2. 3-fenil-3-[6-(3-amino-propiloxi)-indol-3-il]-propionsavetilészterhidroklorid (35. számú vegyület)

34,6 g (69,7 mmol) 34. számú vegyület 350 ml etanolban felvett oldatához 5.1 ml (104,5 mmol) hidrazinhidrátot adagolunk, és 2,5 órán keresztül visszafolytatás közben forraljuk. A reakció befejeződése után az oldatot lehűtjük, jeges fürdőn a kivált ftálhidrazidot kiszűrjük, az oldatot etanolos sósavval megsavanyítjuk és az új ftálhidrazidhidroklorid csapadékot ismét kiszűrjük. Az oldatot mintegy 100 ml térfogatra bepároljuk, és a terméket az etanolos oldatból 0 °C hőmérsékleten hidroklorid formájában kristályosítjuk. Olvadáspont 158 °C.

VRK: (Si-60, diklórmétán/metanol/ammóniák 4:1:0,1) $R_f=0,33$; FAB-MS: $(M+1)=367$.

3. 3-fenil-3-[6-{3-amino-propiloxi)-indol-3-il]-propionsav (36. számú vegyület)

1,6 g (4 mmol) 35. számú vegyület 10 ml dioxánban felvett oldatához 10 ml 2 N nátriumhidroxid oldatot adagolunk, és két napon keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakció befejeződése után az oldatot 2 N sósavval semlegesítjük, és a terméket acetonnal kicsapjuk. A kapott vegyület további tisztítás nélkül felhasználható.

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=25,8$ perc; FAB-MS: $(M+1)=339$.

4. 3-fenil-3-[6-(3-guanidinopropiloxi)-indol-3-il]-propionsav (37. számú vegyület)

250 mg (0,74 mmol) 36. számú vegyület, 223 mg (1,11 mmol) 3,5-dimetil-1-piridazolilformamidinium-nitrát és 0,31 ml (2,22 mmol) trietilamin 10 ml DMF oldószerben felvett elegyét 12 órán keresztül 60 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakció befejeződése után (HPLC-MS) az oldatot bepároljuk. Így 3-fenil-3-[6-(3-guanidinopropiloxi)-indol-3-il]-propionsavat kapunk. Preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-fenil-3-[6-(3-guanidinopropiloxi)-indol-3-il]-propionsavtrifluoracetátot kapunk.

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=28,9$ perc; FAB-MS: $(M+1)=381$.

15. példa

A 14. példában leírt módon 3-fenil-3-(6-hidroxiindol-3-il)-propionsavetilészterből (4. számú vegyület) kiindulva N-(4-brómbutil)-ftálimiddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-[6-(4-guanidinobutoxi)-1H-indol-3-il]-3-fenilpropionsavat kapunk. Preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-[6-(4-guanidinobutoxi)-1H-indol-3-il]-3-fenilpropionsavtrifluoracetátot kapunk.

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=30,6$ perc; FAB-MS: $(M+1)=395$.

16. példa

3-fenil-3-{6-[3-{1,5-dihidro-imidazol-4-on-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav (38. számú vegyület)

130 mg (0,29 mmol) 36. számú vegyület (előállítható a 14. példa szerint), 115 mg (0,87 mmol) 2-metilszulfonil-1,5-dihidroimidazol-4-on és 0,12 ml (0,87 mmol) trietilamin 2 ml etanol és 1 ml DMF elegyében felvett oldatát 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Így 3-fenil-3-{6-[3-(1,5-dihidro-imidazol-4-on-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavat kapunk. RP-18 tölteten preparatív HPLC-eljárással tisztítva 3-fenil-3-{6-[3-(1,5-dihidro-imidazol-4-on-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetátot kapunk. FAB-MS: $(M+1)=421$.

17. példa

A 16. példában leírt módon 3-(4-fluor-fenil)-3-[6-(3-aminopropiloxi)-indol-3-il]-propionsavból (előállítható az 1.1-1.2 és 15. példa szerint) kiindulva 2-metilszulfanil-1,5-dihidro-imidazol-4-onnal és ezt követő szintézis lépésekkel állítható elő a 3-(4-fluorfenil)-3-{6-[3-(4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(4-fluor-fenil)-3-{6-[3-(4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetátot kapunk.

A 16. példában leírt módon 3-[6-(3-aminopropoxi)-1H-indol-3-il]-3-piridin-4-il-propionsavból (előállítható az 1.1-1.2 és 15. példában leírt módon) kiindulva 2-metilszulfanil-1,5-dihidroimidazol-4-onnal és ezt követő szintézis lépésekkel állítható elő a 3-{6-[3-(4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-piridin-4-il-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-{6-[3-(4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-piridin-4-il-propionsavtrifluoracetátot kapunk.

A 16. példában leírt módon 3-[6-(3-aminopropoxi)-1H-indol-3-il]-3-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-propionsavból (előállítható az 1.1-1.2 és 15. példában leírt módon) kiindulva 2-metilszulfanil-1,5-dihidroimidazol-4-on és ezt követő szintézis lépésekkel állítható elő a 3-benzo[1,2,5-tiadiazol-5-il-3-{6-[3-(4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-ben-

zo[1,2,5]tiadiazol-5-il-3-{6-[3-(4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetátot kapunk.

18. példa

3-fenil-3-{6-[3-(pirimidin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavetilészter (39. számú vegyület)

1 g (2,48 mmol) 35. számú vegyület (14.2 példa), 426 mg (3,72 mmol) 2-klórpirimidin és 1 ml (7,44 mmol) trietilamin 30 ml vízmentes etanolban felvett oldatát 20 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Ezután a reakcióelegyet bepároljuk, és a maradékot Kiesel-gélen etilacetáttal eluálva kromatográfiásan tisztítjuk.

VRK: (Si-60, etilacetát) $R_f=0.42$; HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=39,0$ perc; FAB-MS: $(M+1)=445$.

Nátriumhidroxid oldattal dioxánban szobahőmérsékleten végzett észterhasítással szabad 3-fenil-3-{6-[3-(pirimidin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavat kapunk.

FAB-MS: $(M+1)=417$.

19. példa

3-fenil-3-{6-[3-(3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavetilészter (40. számú vegyület)

200 mg (0,45 mmol) 39. számú vegyület 10 ml etanolban felvett oldatához 0,68 ml (1,35 mmol) 2 N

sósavat és 60 mg 10% Pd/C katalizátort adunk, és 3 órán keresztül szobahőmérsékleten és légköri nyomáson hidrogénezzük. A reakció befejeződése után a katalizátort kiszűrjük, és az oldatot bepároljuk. A maradékot RP-18 tölteten preparatív HPLC-eljárással tisztítjuk.

VRK: (Si-60, etilacetát/metanol 4:1) $R_f=0,08$; HPLC-MS: (Chromolith RP-18, gradiens A:B 80:20→0:100, 3,5 perc, A=víz+0,01% TFA, B=acetonitril) $R_t=1,39$ perc; FAB-MS: $(M+1)=449$.

Az etilészterből nátriumhidroxid oldattal dioxánban szobahőmérsékleten végzett észterhasítással szabad 3-fenil-3-{6-[3-(3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavat kapunk.

FAB-MS: $(M+1)=421$.

20. példa

1. 3-fenil-3-{6-[3-(3,4,5,6-tetrahidropiridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavetilészter (41. számú vegyület)

A 19. példában leírt módon 200 mg 3-fenil-3-{6-[3-(piridin-2-il-amino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav-etilésztert (7. számú vegyület) 2 N sósav jelenlétében 10% Pd/C katalizátoron 41. számú vegyületté hidrogénezzük.

FAB-MS: $(M+1)=448$.

Nátriumhidroxid oldattal dioxánban szobahőmérsékleten végzett észterhasítással szabad 3-fenil-3-{6-[3-

(3,4,5,6-tetrahidropiridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavat kapunk.

FAB-MS: (M+1)=420.

2. A 9. példában leírt módon a 24. számú vegyületből kiindulva 3-hidroxibenzaldehiddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(3-hidroxifenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsavmetilésztert kapunk.

A 19. példában leírt módon 3-(3-hidroxifenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsavmetilésztert hidrogénezünk. Így 3-(3-hidroxifenil)-3-{6-[3-(3,4,5,6-tetrahidropiridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsavmetilésztert kapunk. Nátriumhidroxid oldattal dioxánban szobahőmérsékleten végzett észterhasítással szabad 3-(3-hidroxifenil)-3-{6-[3-(3,4,5,6-tetrahidropiridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsavat kapunk.

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99) R_t =26,6 perc;

FAB-MS: (M+1)=436.

21. példa

1. 3-fenil-3-{6-[3-(tiometil-N-cianoiminometil)-aminopropiloxi]-indol-3-il}-propionsav (42. számú vegyület)

1 g (2,9 mmol) 36. számú vegyület és 1,3 g (8,7 mmol) dimetil-N-cianoditioiminokarbonát 10 ml DMF-oldószerben felvett elegyét 20 órán keresztül 80 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakció befejeződése után

az oldatot bepároljuk, és a 42. számú nyersterméket Kiesel-gélen toluol/etilacetát 1:2 eleggyel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk.

VRK: (Si-60, toluol/metanol 3:1) $R_f=0,55$; HPLC-MS: (Chromolith RP-18, gradiens A:B 80:20→0:100, 3,5 perc, A=víz+0,01% TFA, B=acetonitril) $R_t=1,75$ perc; FAB-MS: $(M+1)=437$.

2. fenil-3-{6-[3-(N'-metil-N''-cianoguanidino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav (43. számú vegyület)

100 mg (0,23 mmol) 42. számú vegyület 2 ml DMF-oldószerben felvett oldatához 1 ml metilamin oldatot (33%, etanolban) adagolunk, és 12 órán keresztül 60 °C hőmérsékleten kevertetjük. Az oldatot ezután bepárolva fenil-3-{6-[3-(N'-metil-N''-cianoguanidino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavat kapunk. RP-18 tölteten preparatív HPLC-eljárással tisztítva fenil-3-{6-[3-(N'-metil-N''-cianoguanidino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetátot kapunk.

VRK: (Si-60, diklórmétán/metanol 1:1) $R_f=0,53$; HPLC-MS: (Chromolith RP-18, gradiens A:B 80:20→0:100, 3,5 perc, A=víz+0.01 % TFA, B=acetonitril), $R_t=1,49$ perc; $M+1=420$.

22. példa

Az 1. példában leírt módon 6-benziloxi-indolból kiindulva állíthatók elő a következő vegyületek:

1H-indol-2-karbaldehyd és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(1H-indol-2-il)-3-{6-[3-(piridin-2-ilami-

no)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-{1H-indol-2-il)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav-trifluoracetát;

tiofén-2-karbaldehiddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-tiofén-2-il-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-tiofén-2-il-propionsavtrifluoracetát;

1H-pirrol-2-karbaldehiddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-(1H-pirrol-2-il)-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-(1H-pirrol-2-il)-propionsav-trifluoracetát;

tiazol-2-karbaldehid és ezt követő szintézis lépésekkel 3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-tiazol-2-il-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-tiazol-2-il-propionsavtrifluoracetát;

bifenil-4-karbaldehiddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-bifenil-4-il-3-{6-[(3-piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-bifenil-4-il-3-{6-[(3-piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

6-dimetilamino-2-fluor-3-formilbenzonitril és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(3-ciano-4-dimetilamino-2-fluorfenil)-3-{6-[3-piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(3-ciano-4-dimetilamino-2-fluorfenil)-3-{6-[3-piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav-trifluoracetát;

3-fluor-4-trifluormetilbenzaldehyddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(3-fluor-4-trifluormetilfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(3-fluor-4-trifluormetilfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

4-izopropilbenzaldehyddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-(4-izopropilfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-(4-izopropilfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav-trifluoracetát;

ciklopropánkarbaldehyddel és ezt követő szintézis lépésekkel 3-ciklopropil-3-{6-[3-piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-ciklopropil-3-{6-[3-piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsavtrifluoracetát;

2,2-dimetilpropionaldehyddel és ezt követő szintézis lépésekkel 4,4-dimetil-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-pentánsav, preparatív HPLC-eljá-

rással tisztítva: 4,4-dimetil-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-pentánsavtrifluoracetát;

2,2-dimetilbutilaldehid és ezt követő szintézis lépésekkel 5,5-dimetil-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-hexánsav, preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 5,5-dimetil-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-hexánsavtrifluoracetát.

23. példa

Az 1.7 példában leírt módon 4-(2-etoxikarbonil-1-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-etil)-benzoesavetilésztert (előállítható az 1.1-1.6 példákban leírt módon) 1 N nátriumhidroxid oldat jelenlétében dioxánban kevertetve 4-(2-karboxi-1-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-etil)-benzoesavat kapunk.

24. példa

A 18. példában leírt módon 35. számú vegyületet (14.2 példa) 2-klór-3-nitropiridinnel és trietilaminnal reagáltatva 3-{6-[3-(3-nitropiridin-2-ilamaino-propoxi)-1H-indol-3-il]-3-fenilpropionsavat kapunk. Preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-{6-[3-(3-nitropiridin-2-ilamino-propoxi)-1H-indol-3-il]-3-fenilpropionsavtrifluoracetátot kapunk.

VRK: (Si-60, toluol/metanol 4:1) $R_f=0,36$; HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=43,5$ perc; MS-FAB: $(M+1)=461$.

A nitrocsoportot katalitikusan hidrogénezve (Pd/C, hidrogén, etanol) 3-{6-[3-(3-aminopirirdin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-fenilpropionsavat kapunk. Preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-{6-[3-(3-aminopriridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-fenilpropionsavtrifluoracetátot kapunk.

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=33,3$ perc; FAB-MS: $(M+1)=431$.

Az aminocsoportot ecetsavanhidriddel N-acetilezve 3-{6-[3-(3-acetilaminopiridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-fenilpropionsavat kapunk. Preparatív HPLC-eljárással tisztítva: 3-{6-[3-(3-acetilaminopiridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-fenilpropionsavtrifluoracetátot kapunk.

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h) $R_t=31,7$ perc; FAB-MS: $(M+1)=473$.

25. példa

1. (3S)-3-fenil-3-{6-[3-{piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav (46. számú vegyület)

50 g (0,113 mol) 3-fenil-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavetilésztet (7. számú vegyület, 1. példa) folyamatos kromatografálással módosított cellulóz hordozón (Chiralcel OD-H) izopropanol/n-heptán 30:70 eleggyel a két enantiomerre szétválasztunk. Kitermelés 24,5 g (az elméleti 98%-a) aktív S-enantiomer.

HPLC: Chiralcel OD-H, izopropanol/n-heptán 30:70, $R_t=14,08$ perc.

Észterhasításhoz 24,4 g (55 mmol) S-enantiomert 10 ml etanolban oldunk és 60 °C hőmérsékleten 110 ml (110 mmol) 1N NaOH oldatban 12 órán keresztül kevertetjük. A reakció befejeződése után reakcióelegyet hagyjuk lehűlni, majd 1 N sósavval pH=6 értékre állítjuk. A kivált csapadékot leszűrjük, vízzel, majd metil-terc-butiléterrel mossuk, és szárítjuk. Így (3S)-3-fenil-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavat kapunk. Olvadáspont 137°C.

HPLC: (RP-18, gradiens A:B 99:1→1:99, 1 h, A=víz+0,3%TFA, B=acetonitril/víz+0,3% TFA 4:1) $R_t=31,1$ perc;

királis HPLC: Chirobiotic V, víz+1% trietilammóniumacetát)/metanol 65:35, $R_t=21,15$ perc.

2. (3S)-3-fenil-3-{6-[3-{piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavhidroklorid

2 g (4,8 mmol) 46. számú belső sót 5 ml dioxánban oldunk, és 20 ml (20 mmol) 1 N sósavval 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldatot ezután liofilizálva (3S)-3-fenil-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavhidrokloridot kapunk.

Elemanalízis: számolt: C 66,4%, H 5,80%, N 9,30%, Cl 7,84%

talált: C 65,9%, H 5,91%, N 9,11%, Cl 7,44%

3. (3S)-3-fenil-3-{6-[3-{piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavmetánszulfonát

2 g (4,8 mmol) 46. számú belső só 5 ml dioxánban oldunk, és 310 µl (4,8 mmol) metánszulfonsav 5 ml vízzel felvett oldatával elegyítjük, majd 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldatot ezután bepároljuk, és a maradékot acetonitril/víz elegyből liofilizáljuk. Így (3S)-3-fenil-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsavmetánszulfonátot kapunk.

Elemanalízis: számolt: C 61,04%, H 5,71%, N 8,21%,
S 6,26%,
talált: C 60,90%, H 5,99%, N 8,01%, S
5,92%

A következő példákban a gyógyszerkészítmények előállítását mutatjuk be:

A példa

Injekciós készítmény előállítása

100 g (I) általános képletű hatóanyag és 5 g dinátriumhidrogénfoszfát 3 l kétszer desztillált vízben felvett oldatát 2 N sósavval pH=6,5 értékre állítjuk, majd az oldatot steril körülmények között leszűrjük és injekciós ampullákba töltjük. Steril körülmények között liofilizáljuk és sterilen lezárjuk. Az egyes injekciós ampullák 5 mg hatóanyagot tartalmaznak.

B példa

Szuppozitorium előállítása

20 g (I) általános képletű hatóanyag, 100 g szójalecitin és 1400 g kakaóvaj elegyét formákba öntjük és hagyjuk kihűlni. Az egyes szuppozitóriumok 20 mg hatóanyagot tartalmaznak.

C példa

Oldat előállítása

1 g (I) általános képletű hatóanyag, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ és 0,1 g benzalkóniumklorid 940 ml kétszer desztillált vízben felvett oldatát pH=6,8 értékre állítjuk, 1 liter térfogatra töltjük, és besugárzással sterilizáljuk. Az oldat szemcseppként alkalmazható.

D példa

Kenőcs előállítása

500 mg (I) általános képletű hatóanyagot 99,5 g vazelinval keverünk aszeptikus körülmények között.

E példa

Tabletta előállítása

1 kg (I) általános képletű hatóanyag, 4 kg laktóz, 1,2 kg burgonya keményítő, 0,2 kg talkum és 0,1 kg magnéziumsztearát keverékét a szokásos módon tablettává alakítjuk. Így percden egyes tablettá 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

F példa**Drazsé előállítása**

Az E példában leírtak szerint tablettákat préselünk, majd azokat a szokásos eljárással egy szacharózból, burgonya keményítőből, talkumból, tragantból és színezékből álló bevonattal bevonjuk.

G példa**Kapszula előállítása**

2 kg (I) általános képletű hatóanyagot a szokásos módon kemény zselatin kapszulákba töltünk úgy, hogy percden kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmazzon.

H példa**Ampulla előállítása**

1 kg (I) általános képletű hatóanyag 60 l kétszer desztillált vízben felvett oldatát steril körülmények között leszűrjük és ampullákba töltjük. Steril körülmények között liofilizáljuk és sterilen lezárjuk. Az egyes ampullák 10 mg hatóanyagot tartalmaznak.

I példa**Inhalációs spray előállítása**

14 kg (I) általános képletű hatóanyag 10 l izotóniás NaCl oldatban felvett oldatát pumpás adagolóval ellátott kereskedelmi permetező edénybe töltjük. Az oldat a szájba és az orrba permetezhető. Egyszeri adagolás (mintegy 0,1 ml) mintegy 0,14 mg dózisnak felel meg.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű indol-3-il-származékok, a képletben
 - A és B jelentése egymástól függetlenül O, S, NH, NR⁷, CO, CONH, NHCO vagy közvetlen kötés,
 - X jelentése adott esetben R⁴ vagy R⁵ csoporttal monoszubsztituált 1 vagy 2 szénatomos alkilénecsoporthoz vagy közvetlen kötés,
 - R¹ jelentése H, Z vagy -(CH₂)₀-Ar,
 - R² jelentése H, R⁷ vagy -C(O)Z,
 - R³ jelentése -NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁶)-NHR⁶, -C(=NR⁶)-NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁹)-NHR⁶, -C(=NR⁹)-NHR⁶ vagy Het¹,
 - R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül H, oxocsoport, R⁷, -(CH₂)₀-Ar, -C(O)-(CH₂)₀-Ar, -C(O)-(CH₂)₀-R⁷, -C(O)-(CH₂)₀-Het, Het, NHR⁶, NHAr, NH-Het, CONH-R⁷, CONH-(CH₂)₀-Ar, CONH-(CH₂)₀-Het, OR⁷, OAr, OR⁶ vagy O-Het,
 - R⁶ jelentése H, -C(O)R⁷, -C(O)-Ar, -C(O)-Het, R⁷, COOR⁷, COO-(CH₂)₀-Ar, COO-(CH₂)₀-Het, SO₂-Ar, SO₂R⁷ vagy SO₂-Het,
 - R⁷ jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport,
 - R⁸ jelentése Hal, NO₂, CN, Z, -(CH₂)₀-Ar, COOR¹, OR¹, CF₃, OCF₃, SO₂R¹, NHR¹, N(R¹)₂, NH-C(O)R¹, NHCOOR¹, COOH, COOZ vagy C(O)R¹,
 - R⁹ jelentése CN vagy NO₂,
 - Z jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

Ar jelentése adott esetben egy vagy több R^8 csoporttal szubsztituált arilcsoport,

Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,

Het jelentése telített, részben vagy egészen telítetlen, mono- vagy biciklusos, 5-10 tagú heterociklusos csoport, amely 1 vagy 2 nitrogénatomot és/vagy 1 vagy 2 kénatomot vagy oxigénatomot tartalmaz, és amely adott esetben 1 vagy 2 R^8 csoporttal szubsztituálva lehet,

Het¹ jelentése telített, részben vagy egészen telítetlen, mono- vagy biciklusos, 5-10 tagú heterociklusos csoport, amely 1-4 nitrogénatomot tartalmaz, és amely adott esetben 1 vagy 2 Hal, R^7 , OR^7 , CN, NHZ, oxocsoport vagy NO_2 szubsztituenssel szubsztituálva lehet,

n értéke 0, 1 vagy 2,

m értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,

o értéke 0, 1 vagy 2,

valamint ezek fiziológiailag alkalmazható sói és szolvátjai.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek enantiomerjei.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, melyek képletében X jelentése közvetlen kötés.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, melyek képletében

B jelentése O,

R^4 jelentése R^7 , $-(CH_2)_o$ -Ar vagy Het,

o értéke 0 vagy 1,

R^5 jelentése H,

R^7 jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport vagy 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek közé tartozó következő vegyületek:

- a) 3-fenil-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav;
- b) 3-fenil-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav;
- c) 3-fenil-3-{6-[4-(piridin-2-ilamino)-butoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav;
- d) 3-fenil-3-{5-[4-(piridin-2-ilamino)-butoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav;
- e) 3-fenil-3-{5-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav;
- f) 3-fenil-3-[6-(piridin-2-il-amidokarboximetoxi)-indol-3-il]-propionsav;
- g) 3-fenil-3-[6-(benzimidazol-2-il-amidokarboximetoxi)-indol-3-il]-propionsav;
- h) 3-fenil-3-[6-(imidazol-2-il-amidokarboximetoxi)-indol-3-il]-propionsav;
- i) 3-{6-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-3-fenil-propionsav;

- j) 3-(4-fluorfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav;
 - k) 3-(3,5-diklórfenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav;
 - l) 3-(4-klór-5-trifluormetil-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav;
 - m) 3-ciklohexil-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav;
 - n) 3-piridin-4-il-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav;
 - o) 3-(3-klór-fenil)-3-{6-[3-(piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav;
 - p) 3-fenil-3-[6-(3-guanidino-propiloxi)-indol-3-il]-propionsav;
 - q) 3-benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il-3-(piridin-2-ilamino)-propoxi]-1H-indol-3-il}-propionsav;
 - r) 3-(3-hidroxifenil)-3-{6-[3,4,5,6-tetrahidropiridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav;
 - s) 3-[4-metoxikarbonilfenil]-3-{6-[3-piridin-2-ilamino)-propiloxi]-indol-3-il}-propionsav;
- és ezek fiziológiailag alkalmazható sói és szolvátjai.

6. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek sói vagy szolvátjai előállítására, **azzal jellemezve, hogy**

- a) egy (I) általános képletű vegyületet funkcionális származékából szolvolizálószerrel vagy hidrogenizálószerrel felszabadítunk, vagy

b) egy R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R^6 csoportot egy másik, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és/vagy R^6 jelentésébe eső csoporttá alakítunk, melynek során például

v) egy aminocsoportot amidálószerrel reagáltatva guanidincsoporttá alakítunk,

vi) egy észtert elszappanosítunk,

vii) egy aminocsoportot alkilezünk vagy acilezünk,

viii) egy cianocsoportot amidincsoporttá alakítunk,

és/vagy egy (I) általános képletű bázist vagy savat sóvá alakítunk.

7. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek fiziológiailag alkalmazható sói vagy szolvátjai terápiás hatóanyagként történő alkalmazásra.

8. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és ezek fiziológiailag alkalmazható sói vagy szolvátjai integrin inhibitorként történő alkalmazásra.

9. Gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet és/vagy ennek fiziológiailag alkalmazható sóját vagy szolvátját tartalmazza.

10. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és/vagy ezek fiziológiailag alkalmazható sói

vagy szolvátjai alkalmazása gyógyszerkészítmény előállítására.

11. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és/vagy ezek fiziológiailag alkalmazható sói vagy szolvátjai alkalmazása trombózis, szívinfarktus, koronáriás szívbetegség, arterioszklerózis, gyulladás, újbóli elzáródás, reumás ízületi gyulladás, foltos degeneratív betegség, diabetikus retinabetegség, tumoros betegségek, csonttritkulás, fertőzés és érplasztika utáni újbóli elzáródás kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

12. (IIa) általános képletű vegyületek, a képletben R^2 , R^4 és R^5 jelentése az 1. igénypontban megadott, X jelentése közvetlen kötés, R^{10} és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidroxilvédőcsoport vagy hidrogénatom.

13. (X) általános képletű vegyületek, a képletben R^2 , R^3 , A, n és m jelentése az 1. igénypontban megadott, és ezek sói.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

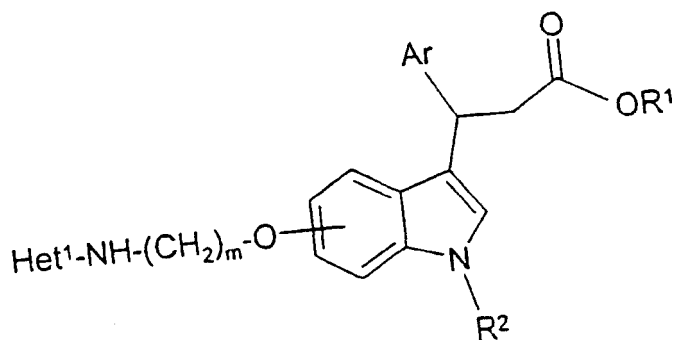
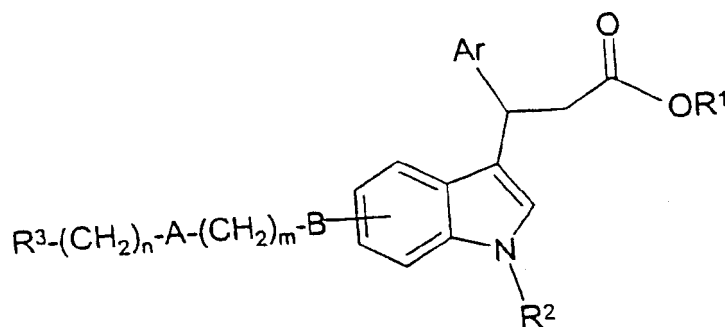
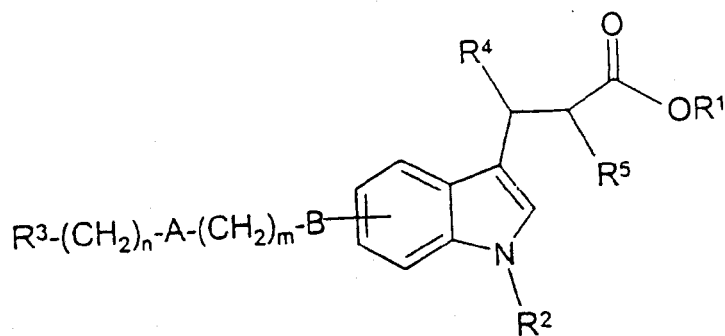
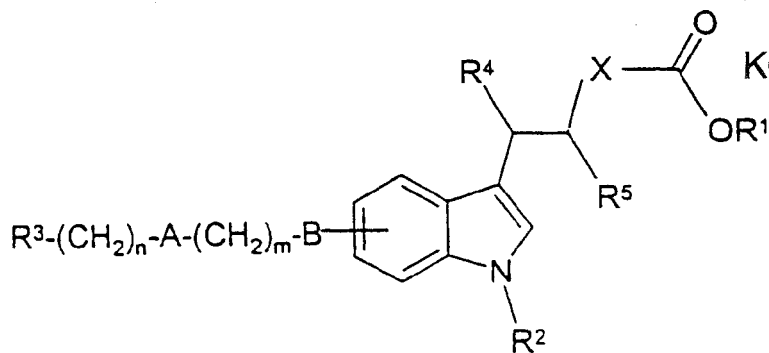
(Handwritten signature)

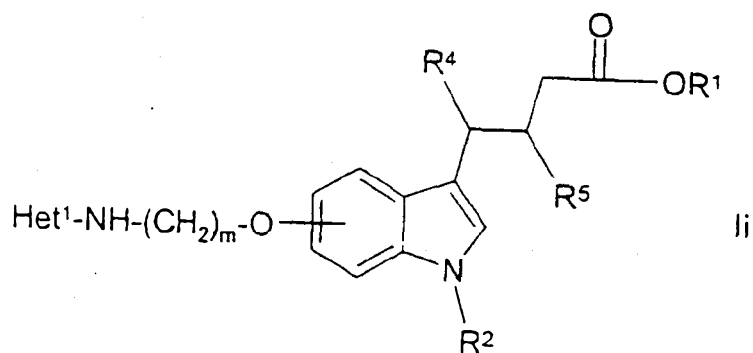
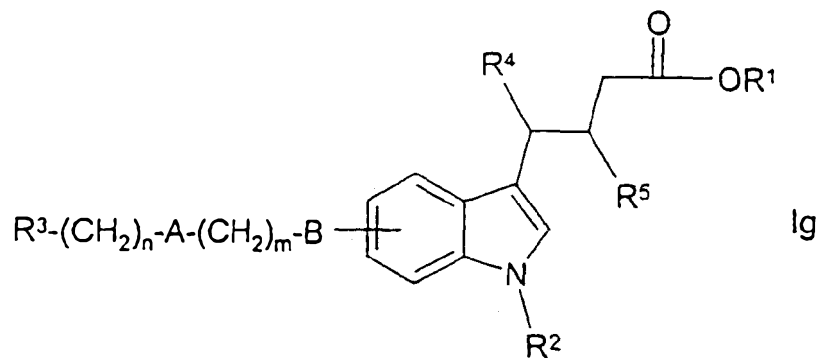
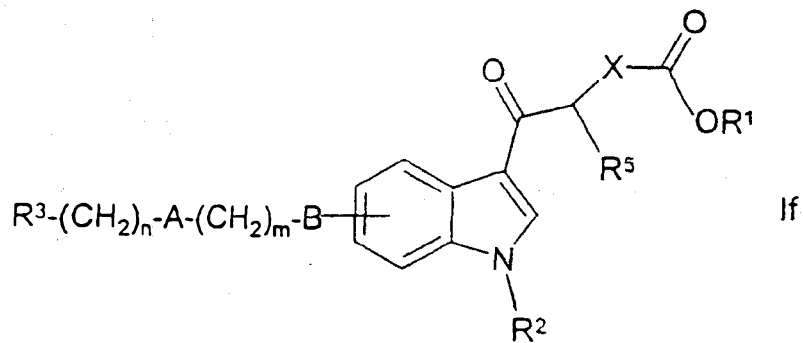
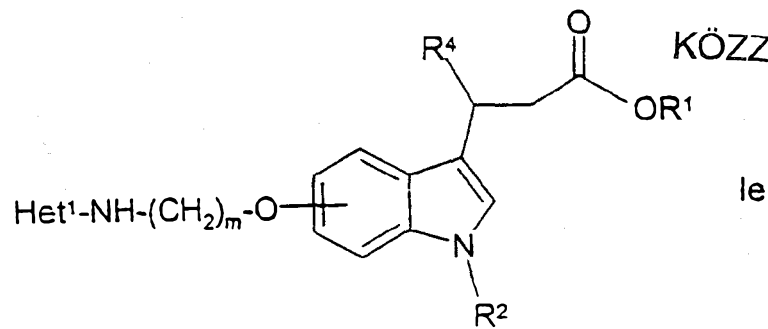
Schläfer László

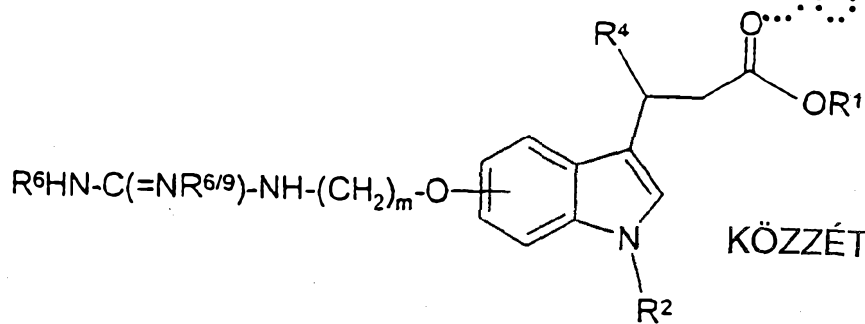
szabadalmi ügyvivő

10 oldal rajzokkal

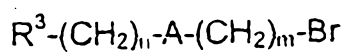
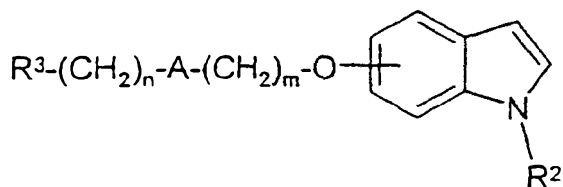
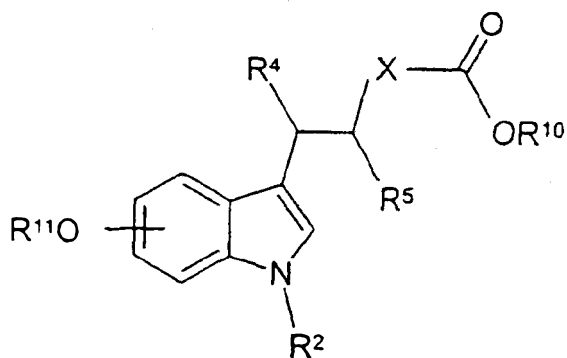
2003. 10. 08. PK



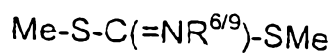
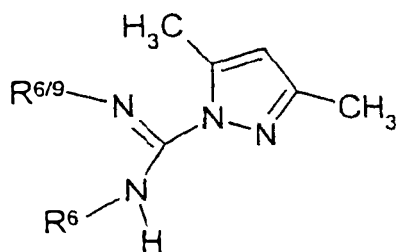




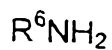
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



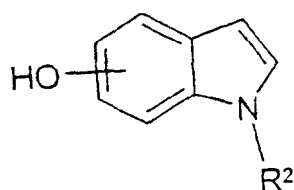
XIII



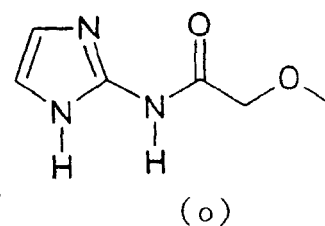
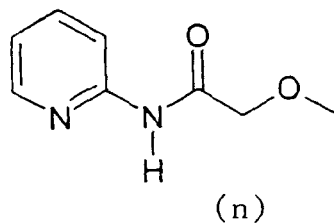
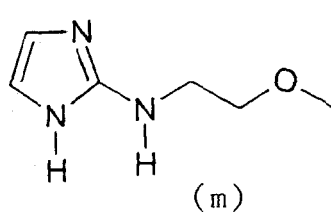
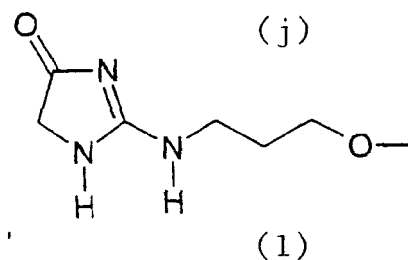
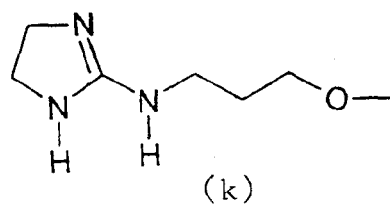
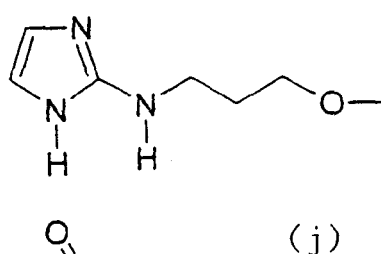
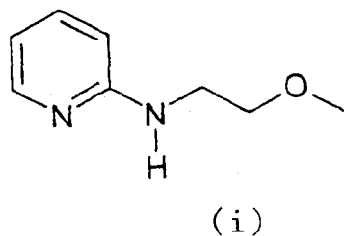
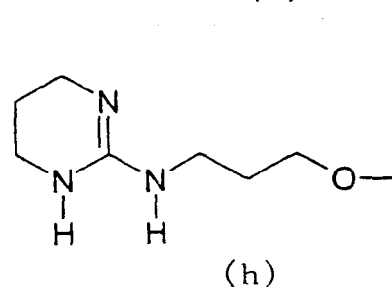
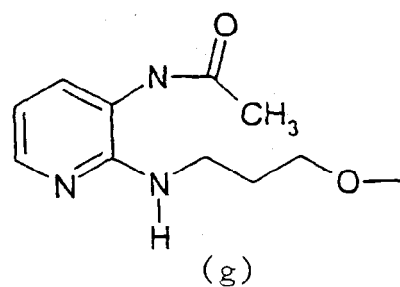
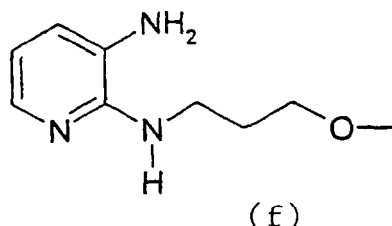
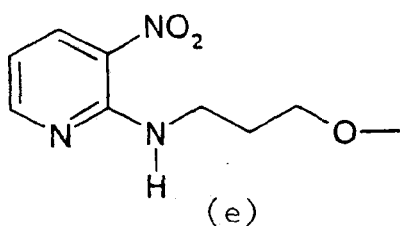
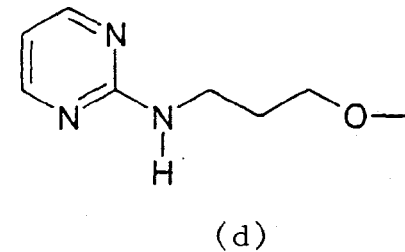
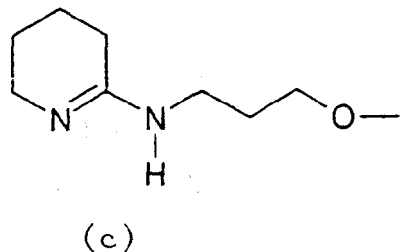
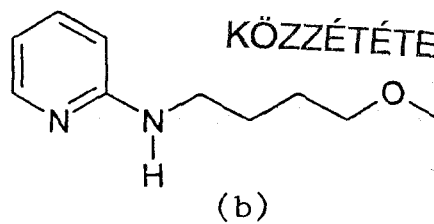
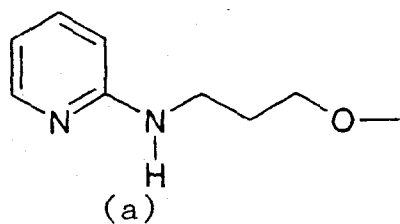
XX



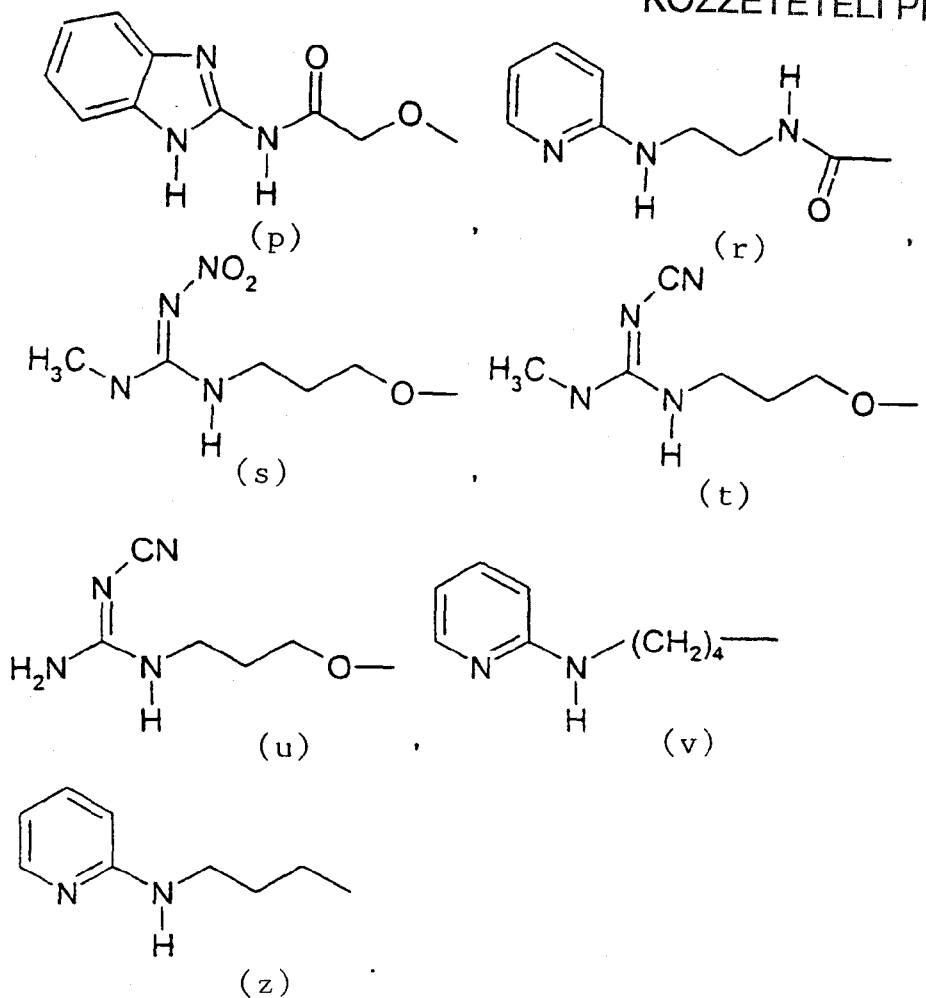
XXI



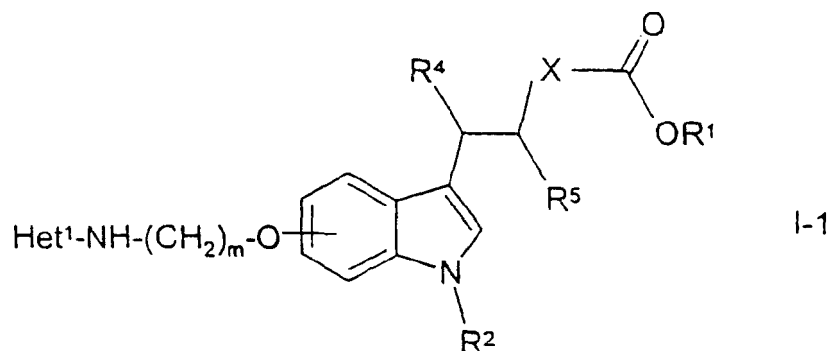
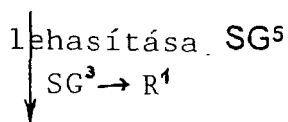
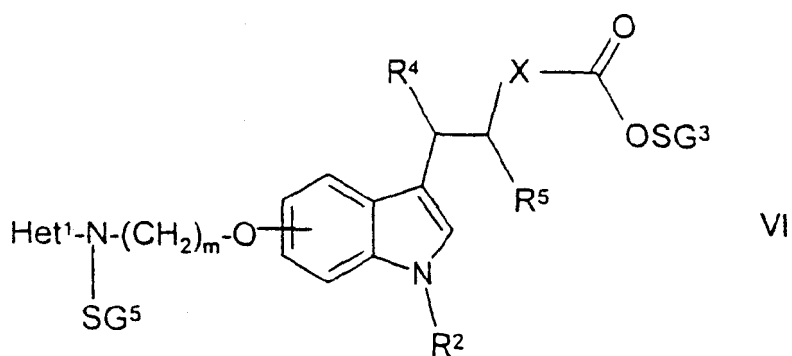
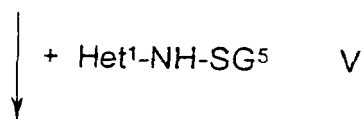
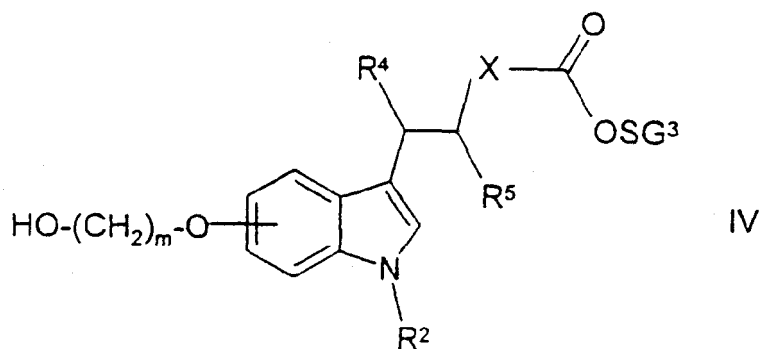
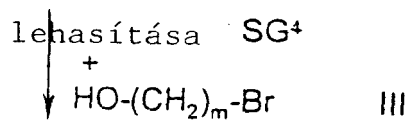
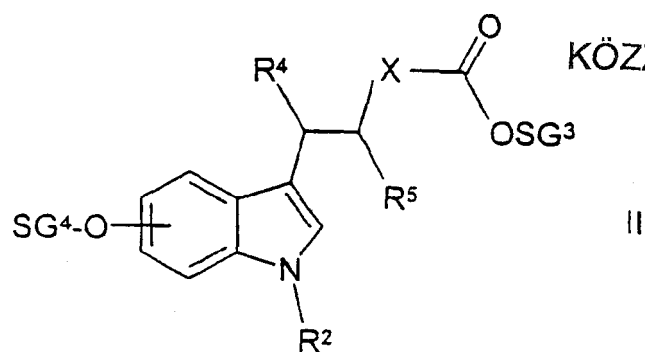
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



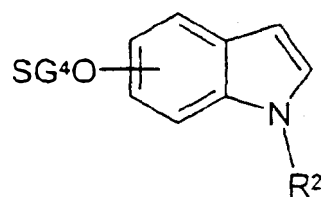
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



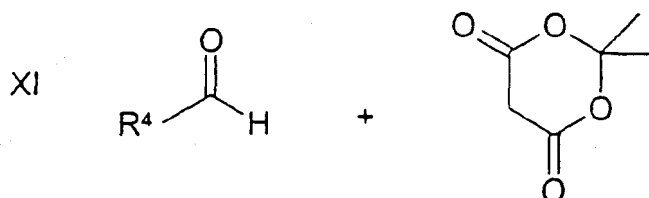
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



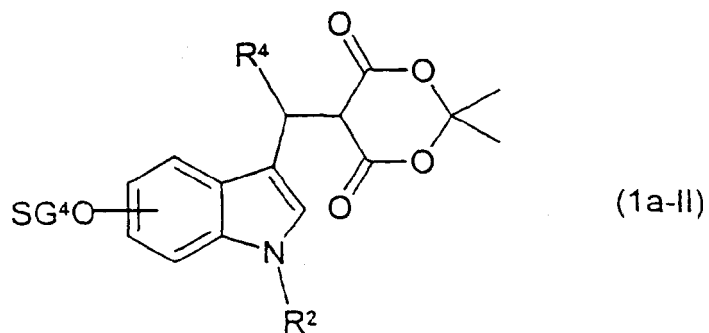
1a reakcióvázlat



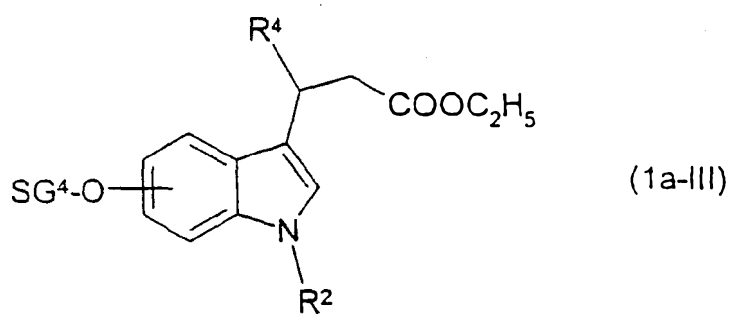
(1a-I) KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



kondenzálás



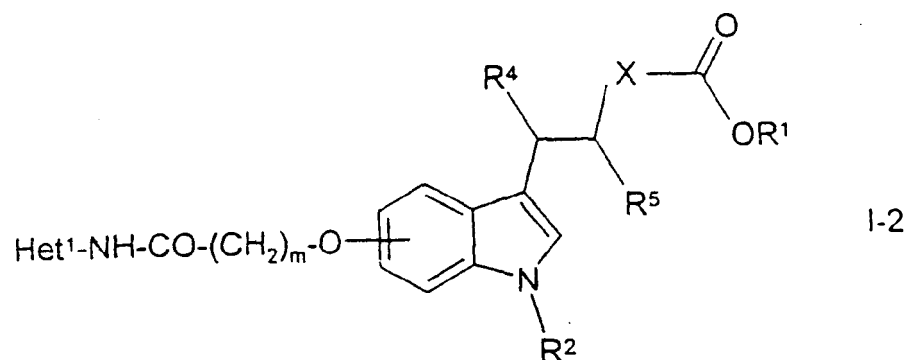
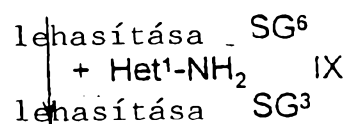
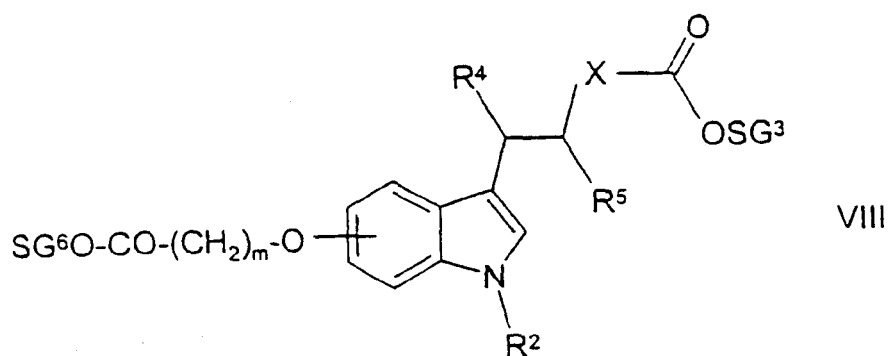
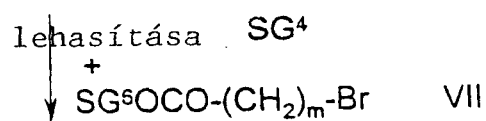
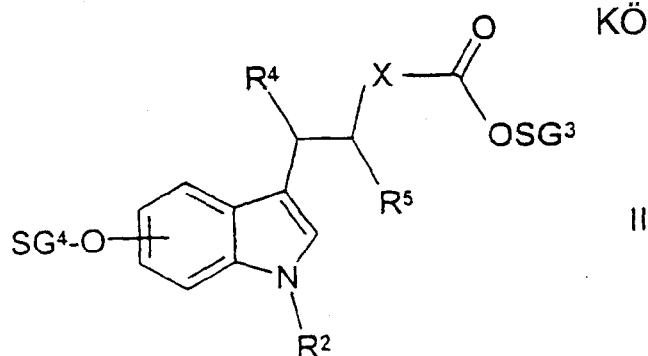
(1a-II)

észterhasítás/dekarboxilezés
észterezés

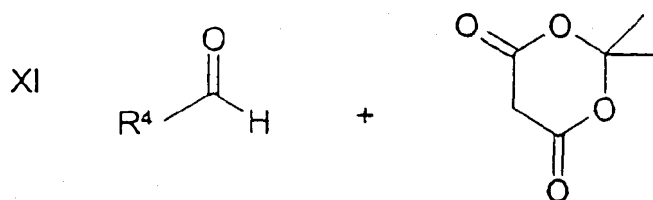
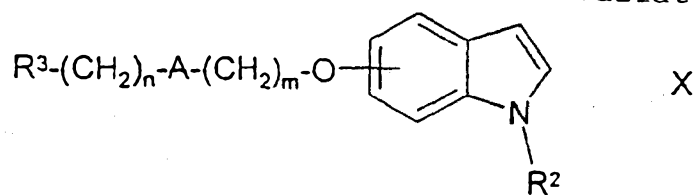
(1a-III)

2. reakcióvázlat

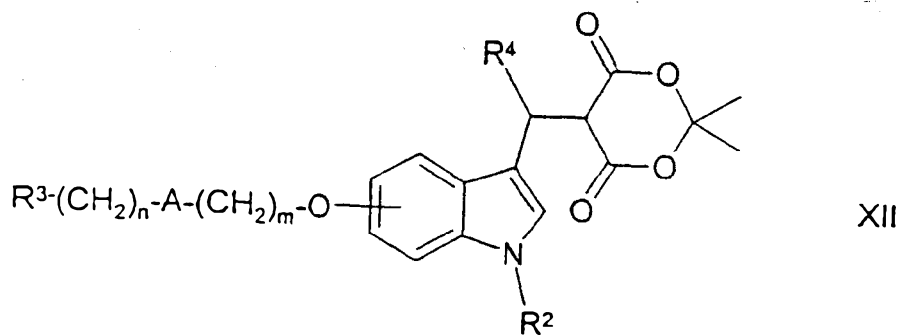
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



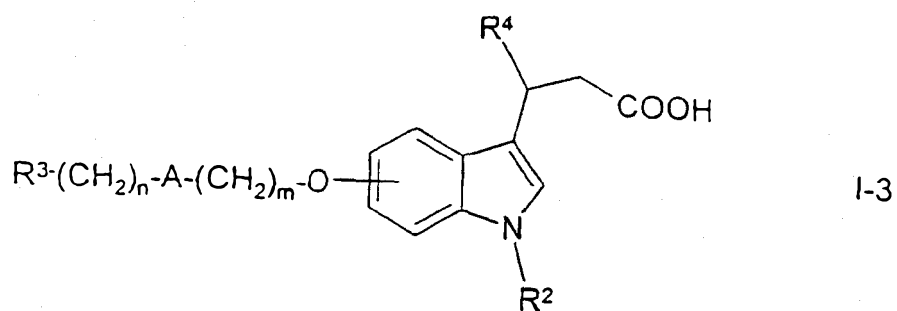
3. reakcióvázlat



kondenzálás



észterhasítás/dekarboxilezés



4. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

