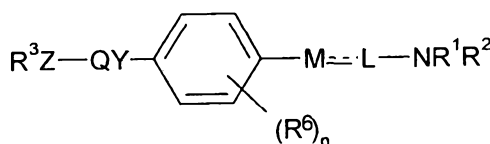


Humán 11CBy receptor antagonist hatású laktám-származékok, eljárás ezek előállítására és alkalmazásuk gyógyszerkészítmény előállítására

K I V O N A T

5 A találmány tárgyát képezik laktám-származékok, amelyek a humán 11CBy receptort antagonizálják, valamint eljárás ezek előállítására, és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmény és végül ezek gyógyászatban történő alkalmazása.

A találmány tárgyát képező laktám-származékok (I) általános képletű vegyületek,



10

(I)

és ezek sói vagy szolvátjai, ahol a képletben

M jelentése O, S, C=O, NH vagy CH₂-csoport;

L jelentése 2- vagy 3-tagú alkilénlánc;

15

ahol az M-L együtt adott esetben szubsztituálva lehet legalább egy metil-, etil-, hidroxil- és C₁₋₃ alkoxycsoporttal;

(i) R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fenilcsoporttal és 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet egy vagy

20

több 1-6 szénatomos alkilcsoporttal; vagy

(ii) R¹ és R² azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy 4-8-tagú heterociklusos gyűrűt vagy egy 7-10-tagú biciklusos heterociklusos gyűrűt alkot, amely 1, 2, 3 vagy 4 heteroatomot tartalmaz a nitrogénatom, kénatom és oxigénatom közül, és ahol a 4-8-tagú heterociklusos gyűrű és a 7-10-tagú biciklusos heterociklusos gyűrű adott esetben szubsztituálva van fenilcsoporttal vagy egy-négy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal;

25

minden egyes R⁶ jelentése egymástól függetlenül hidroxil-, 1-2 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, halogénatom, 2-3 szénatomos alkenil-, benzil- vagy -C(R^a)NOR^b általános képletű csoport, ahol R^a és R^b jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metilcsoport, metoximetil-, metoximetoxi- és metoxietoxycsoport és n értéke 1, 2, 3 vagy 4;

30

QY jelentése biciklusos kondenzált heterociklusos gyűrű, ahol Q és Y egy biciklusos

kondenzált heterociklusos csoport, ahol az Y gyűrű 1-3 nitrogénatomot tartalmaz és a fenilgyűrűhöz a (I) általános képletű nitrogénatomon keresztül kapcsolódik, és az említett Q gyűrű egy 5- vagy 6-tagú aril- vagy heterociklusos gyűrű, amely ZR^3 csoporttal rendelkezik, és Z a Q gyűrűhöz kapcsolódik;

5 Z jelentése közvetlen kötés, NH, NCH_3 , O, S vagy CH_2 -csoport; és

R^3 jelentése aril-, alk-2-én-1-il-, cikloalkil- vagy cikloalk-2-én-1-il-csoport, ahol az említett aril-, alk-2-én-1-il-, cikloalkil- és cikloalk-2-én-1-il-csoport adott esetben szubsztituálva van 1-3 szubsztituenssel az alábbi csoportból kiválasztva: C_{1-3} alkil-, halogénatom, amino-, alkilamino-, dialkilamino-, hidroxi-, C_{1-3} alkoxi-, ciano-, trifluormetil- és

10 metiltiocsoport.

jell. lona: (I) KIVONATON

REC 2

P 0 4 0 2 3 4 6

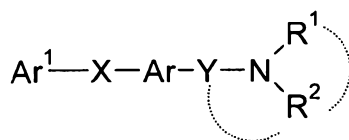
Humán 11CBy receptor antagonist hatású laktám-származékok, eljárás ezek előállítására és alkalmazásuk gyógyszerkészítmény előállítására

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5

A találmány új laktám-származékokra vonatkozik, amelyek a humán 11CBy receptort antagonizálják, valamint eljárásra ezek előállítására, és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményre és végül ezek gyógyászatban történő alkalmazására.

10 A WO01/21577 közzétételi számú szabadalmi bejelentésben (Takeda) az alábbi általános képlettel jellemezhető vegyületeket és ezek sóit ismertetik, amely vegyületek a melanin koncentráló hormon antagonistái. Ilyen vegyületeket elhízás kezelésére vagy megelőzésére is javasolnak



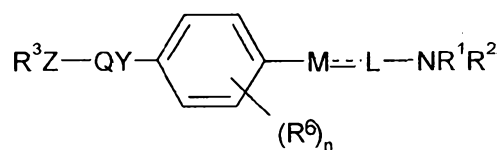
15

A képletben Ar^1 jelentése adott esetben szubsztituensekkel is rendelkező ciklikus csoport, X jelentése 1-6 atomos láncú spacer, Y jelentése egy kötés vagy 1-6 atomos láncúcal rendelkező spacer, Ar jelentése monociklikus aromás gyűrű, amely kondenzálva lehet 20 4-8-tagú nemaromás gyűrűvel és további szubsztituensekkel is rendelkezhet; R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy szénhidrogéncsoport, amely szubsztituensekkel rendelkezhet; R^1 és R^2 jelentése lehet a szomszédos nitrogénatommal együtt nitrogéntartalmú heteroatomos gyűrű, amely szubsztituensekkel is rendelkezhet; R^2 jelen-
25 tése Ar csoporttal együtt spiro gyűrű vagy R^2 jelentése a szomszédos nitrogénatommal együtt nitrogéntartalmú heterociklusos gyűrű, amely szubsztituensekkel is rendelkezhet.

Mi egy olyan új vegyület csoportot állítottunk elő, amelynek tagjai a humán 11CBy receptor (MCHR¹-ként rövidítve is ismert) antagonistájaként megfelelő hatásprofilal és aktivitással rendelkeznek, amelyet a Nature-ben ismertettek [Nature 400, 261-265 (1999)].

30

A találmány tárgyát tehát (I) általános képletű vegyületek,



(I)

és ezek sói vagy szolvátjai képezik, ahol a képletben

M jelentése O, S, C=O, NH vagy CH₂-csoport;

5 L jelentése 2- vagy 3-tagú alkilénlánc;

ahol az M-L együtt adott esetben szubsztituálva lehet legalább egy metil-, etil-,
hidroxi- vagy C₁₋₃ alkoxicsoporttal;

(i) R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenes
vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fenilcsoport-
10 tal vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet egy
vagy több 1-6 szénatomos alkilcsoporttal; vagy

(ii) R¹ és R² azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy 4-8-tagú
heterociklusos gyűrűt vagy egy 7-10-tagú biciklusos heterociklusos gyűrűt alkot, amely 1,
2, 3 vagy 4 heteroatomot tartalmaz a nitrogénatom, kénatom és oxigénatom közül, és ahol
15 a 4-8-tagú heterociklusos gyűrű és a 7-10-tagú biciklusos heterociklusos gyűrű adott eset-
ben szubsztituálva van fenilcsoporttal vagy egy-négy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal;

minden egyes R⁶ jelentése egymástól függetlenül hidroxi, 1-2 szénatomos alkil-, 1-3
szénatomos alkoxi-, halogénatom, 2-3 szénatomos alkenil-, benzil- vagy -C(R^a)NOR^b álta-
lános képletű csoport, ahol R^a és R^b jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
20 metilcsoport, metoximetil-, metoximetoxi- és metoxietoxicsoport és n értéke 1, 2, 3 vagy 4;

QY jelentése biciklusos kondenzált heterociklusos gyűrű, ahol Q és Y a biciklusos
kondenzált heterociklusos csoport egy-egy gyűrűje, ahol az Y gyűrű 1-3 nitrogénatomot
tartalmaz és az (I) általános képletben a fenilgyűrűhöz a nitrogénatomon keresztül kapcsolo-
dik, és a Q gyűrű egy 5- vagy 6-tagú aril- vagy heterociklusos gyűrű, amely ZR³ csoport-
25 tal rendelkezik, és Z a Q gyűrűhöz kapcsolódik;

Z jelentése közvetlen kötés, NH, NCH₃, O, S vagy CH₂-csoport; és

R³ jelentése aril-, alk-2-én-1-il-, cikloalkil- vagy cikloalk-2-én-1-il-csoport, ahol az
említett aril-, alk-2-én-1-il-, cikloalkil- és cikloalk-2-én-1-il-csoport adott esetben
szubsztituálva van 1-3 szubsztituenssel az alábbi csoportból kiválasztva: C₁₋₃ alkil-, halo-
30 génatom, amino-, alkilamino-, dialkilamino-, hidroxi-, C₁₋₃ alkoxi-, ciano-, trifluormetil- és

metiltiocsoport.

A találmány ezen kívül vonatkozik (i) az (I) általános képletű vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítményre, (ii) az (I) általános képletű vegyület alkalmazására vagy az (I) általános képletű vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmény terápiás alkalmazására, és (iii) az (I) általános képletű vegyületek előállítására.

A leírás értelmében – amennyiben ezt másként külön nem jelezzük – a “só” fogalomba beleértjük mind az (I) általános képletű vegyületek fiziológiailag elfogadható sóit, mind a fiziológiailag nem elfogadható sóit. Az (I) általános képletű vegyületek és ezek sói alkothatnak szolvátokat (hidrátokat), a találmány ezekre is vonatkozik.

A leírás értelmében a “találmány szerinti vegyület” vagy az (I) általános képletű vegyület jelenti magát az (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sóját vagy szolvátját.

A leírás értelmében az “adott esetben” kifejezés azt jelenti, hogy az ezután felsorolt kitételek vagy teljesülnek vagy nem, és így magába foglalja azt az esetet, amikor ezek teljesülnek, és azt is, amikor nem.

Az “alkil” kifejezés egy csoport vagy egy csoportrészlet megnevezésében (például alkoxi, alkilamino stb.) egyenesláncú vagy elágazó láncú alkilcsoportot jelent. Az ilyen alkilcsoport 1-6 szénatomot tartalmaz, amennyiben mást nem adunk meg. A C_{1-6} alkilcsoportba példaként beletartozik a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, t-butil-, pentil-, neopentil- vagy hexilcsoport.

Az “alk-2-én-1-il” csoport jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú C_{3-6} alk-2-én-1-il-csoport.

A “cikloalkil” kifejezés jelentése egy nemaromás monociklusos karbociklusos gyűrű, amely 3-7 szénatomot tartalmaz, és amely helyettesítve lehet hidroxilcsoporttal, C_{1-3} alkoxycsoporttal vagy halogénatommal.

A “halo” vagy “halogén” kifejezés a fluoratomra, klóratomra, brómatomra vagy jódatomra vonatkozik, amennyiben mást nem adunk meg.

A “cikloalk-2-én-1-il” kifejezés jelentése C_{5-7} cikloalk-2-én-1-il-csoport.

Az “aril” kifejezés jelentése előnyösen fenilcsoport, de beletartoznak a kondenzált arilcsoportok is, így például a naftilcsoport.

A “heterociklus” és a “heterociklusos” kifejezések egy szénatomból és legalább egy heteroatomból álló gyűrűre vonatkoznak, ahol a heteroatom lehet nitrogénatom, oxigén-

atom vagy kénatom. A heterociklusok a későbbiekben ismertetettek szerint lehetnek heteroaromásak vagy nem heteroaromásak. Más szavakkal, a heteroaromásak heterociklusok, de nem minden heterociklus heteroaromás is egyben.

5 A "heteroaril" és "heteroaromás" kifejezések szénatomból és legalább egy a nitrogénatom, oxigénatom és kénatom közül választott atomból felépülő monociklusos vagy biciklusos aromás gyűrűk.

10 A "tag" kifejezés (illetve ennek különböző változatai, például "x-tagú") a heterociklusos és heteroarilcsoportokkal kapcsolatban az össz atomszámmra vonatkozik, beleértve a szénatomokat és a heteroatomokat (nitrogénatom, oxigénatom és/vagy kénatom), amelyek a gyűrűt felépítik. Így például a 6-tagú heterociklusos gyűrű lehet egy piperidingyűrű és a 6-tagú heteroarilgyűrű lehet például egy piridingyűrű.

Az (I) általános képletben M csoport az O, S, CO, NH és CH₂ csoportok közül van kiválasztva. Előnyösen M jelentése O- vagy CH₂. Legelőnyösebben M jelentése O.

15 Az (I) általános képletben L jelentése 2-3-tagú alkilénlánc (azaz (CH₂)₂ vagy (CH₂)₃). Előnyösen L jelentése (CH₂)₂. Amennyiben az L csoport az (I) általános képlet fenilcsoportjához kapcsolódik az R⁶ szubsztituens keresztül, akkor az R⁶ szubsztituens az M csoporthoz képest orto-helyzetben van. Az így kapott biciklusos szerkezet példái az alábbiak: 1,4-benzodioxán; benzopirán; 1,2-dihidrobezopirán; 1,2,3,4-tetrahidronaftalin és 1,2-dihidronaftalin.

20 Az (I) általános képletben (i) R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenesláncú vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal lehet helyettesítve, vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, amely adott esetben egy-négy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve. Amennyiben R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport, akkor az R¹ és R² előnyös példái 25 közé tartozik a metilcsoport és az izopropilcsoport.

Alternatív esetben (ii) R¹ és R² jelentése azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 4-8-tagú heterociklusos gyűrű vagy 7-10-tagú biciklusos heterociklusos gyűrű (amely 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmaz a nitrogénatom, oxigénatom és kénatom 30 közül), ahol az említett 4-8-tagú heterociklusos gyűrű és az említett 7-10-tagú biciklusos gyűrű adott esetben szubsztituálva van a fenilcsoport és egy-négy C₁₋₃ alkilcsoport közül választott szubsztituenssel.

Amennyiben R¹ és R² azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy

4-8-tagú heterociklusos gyűrű, akkor az ilyen gyűrű lehet például az alábbiak bármelyike: azetendinil, pirrolidinil vagy piperidinil, amely gyűrűk lehetnek szubsztituálva 1-4 metilcsoporttal vagy fenilcsoporttal (például pirrolidinil, 2-metilpirrolidinil, 2,5-dimetil-pirrolidinil, piperidil, 2-metilpiperidinil, 2,6-dimetilpiperidinil, 2,2,6,6, tetrametilpiperidinil vagy 4-fenilpiperidinil).

Amennyiben R^1 és R^2 jelentése azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kötődnek, egy áthidalt heterociklusos gyűrű, akkor az ilyen csoport példái között megemlíthetjük a 7-aza-biciklo [2,2,1] hept-7-il-csoportot vagy a 2-aza-biciklo [2,2,2] okt-8-il-csoportot.

Előnyösen az NR^1R^2 csoport tercier aminocsoport, még előnyösebben 4-8-tagú heterociklusos csoport, amely lehet szubsztituálva 1-4 metilcsoporttal vagy egy adott esetben szubsztituált 5- vagy 6-tagú heterociklus. A találmány legelőnyösebb megvalósításában NR^1R^2 jelentése pirrolidinilcsoport.

Minden egyes R^6 lehet azonos vagy különböző és jelentése egymástól függetlenül hidroxil, C_{1-2} alkil, C_{1-3} alkoxi, halogénatom, C_{2-3} alkenil, benzil- vagy $-C(R^a)NOR^b$ általános képletű csoport, ahol R^a és R^b jelentése egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, metilcsoport, metoximetilcsoport, metoximetoxicsoport vagy metoxietoxicsoport. Jellemzően R^6 az (I) általános képletű vegyület fenilcsoportjának szubsztituense, azaz előnyösen az M szubsztituenshez képest orto-helyzetben van. Az R^6 csoport előnyös példája a hidroxilcsoport, metoxicsoport, metoximetoxicsoport, metoxietoxicsoport és metoximetilcsoport. Legelőnyösebben R^6 jelentése metoxicsoport. A képletben n értéke 1, 2, 3, vagy 4.

QY jelentése biciklusos kondenzált heterociklusos gyűrű, ahol Q és Y az említett biciklusos kondenzált heterociklusos csoport egy-egy gyűrűje, ahol Y 1-3 nitrogénatomot tartalmaz és az (I) általános képletű csoport fenilcsoportjához kapcsolódik a nitrogénatomon keresztül, és az említett Q gyűrű egy 5- vagy 6-tagú arilcsoport vagy heteroarilcsoport, amely egy ZR^3 csoporttal rendelkezik, amely a Q gyűrűhöz kapcsolódik.

A kondenzált biciklusos heterociklusos QY csoport előnyösen egy 5,5; 5,6; 6,5; vagy 6,6 biciklusos heterociklusos gyűrű.

A QY csoportban Q jelentése általában aromás gyűrű, így például benzol, tiofén, furán vagy piridin. A QY csoportban Y egy nitrogénatomon keresztül kötődik az (I) általános képletű molekula egyéb részéhez, és adott esetben további 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmaz. A gyűrű előnyösen még a kötő nitrogénatommal szomszédos karbonilcsoportot is tar-

talmaz.

Amennyiben Y jelentése 5-tagú gyűrű, akkor az vagy két karbonilcsoportot vagy egy karbonil- és egy metilén-csoportot tartalmaz a nitrogénatomon kívül. Amennyiben Y jelentése 5-tagú gyűrű, akkor előnyösen Q jelentése benzolgyűrű, még előnyösebben QY jelentése izoindol-1,3-dion.

Amennyiben Y jelentése 6-tagú gyűrű, akkor az előnyösen egy karbonilcsoportot tartalmaz és ezen kívül vagy két további nitrogénatomot vagy egyetlen további nitrogénatomot és egy a karbonilcsoport, tiokarbonilcsoport és metilidén-csoport közül választott csoportot tartalmaz. Az említett csoport adott esetben helyettesítve lehet metilcsoporttal, metoxics csoporttal, metiltiocsoporttal vagy S(O)CH₃ csoporttal. Amennyiben Y jelentése 6-tagú gyűrű, akkor Q jelentése előnyösen benzolgyűrű vagy tiofénygyűrű.

A megfelelő QY csoportok példái közül megemlítjük az alábbiakat: izoindol-1,3-dion, 2,3-dihidro-izoindol-1-on, 3-H-benzo[d](1,2,3)triazin-4-on, 3-H-kinazolin-4-on, 1-H-kinazolin-2,4-dion, 3-H-tieno[2,3-d]-1-triazin-4-on, 3-H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-on, 3-H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-on, 2-tioxo-2,3-dihidro-1-H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-on, 2-metilszulfanil-3H-tieno[3,2-d] pirimidin-4-on.

Z jelentése közvetlen kötés, NH, OCH₃, O, S vagy CH₂-csoport. A megfelelő Z csoport előnyös példái közé tartozik a kötés, oxigénatom, kénatom, CH₂ csoport vagy NH csoport. Még előnyösebben a Z csoport jelentése egy kötés vagy egy oxigénatom.

R³ jelentése arilcsoport, alk-2-én-1-il, cikloalkil és cikloalk-2-én-1-il-csoport valamelyike, ahol az említett aril, alk-2-én-1-il, cikloalkil és cikloalk-2-én-1-il-csoport adott esetben szubsztituálva van 1-3 szubsztituenssel az alábbi csoportból kiválasztva: C₁₋₃ alkil, halogén, amino, alkilamino, dialkilamino, hidroxil, C₁₋₃ alkoxi, ciano, trifluorometil és metiltiocsoport. Az alkalmas R³ csoporthoz tartozik a fenilcsoport adott esetben egy vagy kettő csoporttal helyettesítve az alábbiak közül: halogénatom (például fluoratom, klóratom vagy brómatom), hidroxilcsoport, C₁₋₃ alkoxics csoport (például metoxics csoport), C₁₋₄ alkilcsoport (például metil, etil, t-butil és halogénalkilcsoport (mint például trifluorometilcsoport) és cianocsoport. Ezen kívül az R³ lehet C₅₋₇ cikloalkilcsoport (például ciklohexilcsoport), C₅₋₇ cikloalk-2-én-1-il-csoport (például ciklohex-2-én-1-il vagy ciklopent-2-én-1-il-csoport), vagy C₃₋₆ alk-2-én-1-il-csoport (például 3-metil-prop-2-én-1-il- vagy 2-metil-prop-2-én-il-csoport). Előnyösen R³ jelentése fenilcsoport vagy szubsztituált fenilcsoport, legelőnyösebben pedig R³ jelentése fenilcsoport.

Az előnyös vegyületek közül néhány kiválasztottat a példákban ismertetünk.

A találmány szerinti legelőnyösebb vegyületek közé tartoznak az alábbiak:

3-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenil]-7-fenil-3H-benzo[d][1,2,3]triazin-4-on;

3-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-6-fenil-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-on;

és ezek fiziológiailag elfogadható savaddíciós sói.

Az (I) általános képletű vegyületeket savaddíciós sóként is előállíthatjuk és ezeket ilyen formában adagolhatjuk. Gyógyászati alkalmazásra az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sóit gyógyászatilag elfogadható szervetlen vagy szerves savakkal képezhetjük. Ilyen savra példa a sósav, hidrogén-bromid, foszforsav, ecetsav, aszkorbinsav, benzoessav, citromsav, fumársav, tejsav, maleinsav, mandulasav, metánszulfonsav, szalicilsav, borostyánkősav és borkősav.

Az (I) általános képletű vegyületek egyéb savaddíciós sói hasznosak lehetnek az (I) általános képletű vegyületek előállításában és/vagy elválasztásában, vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sói a találmány részét képezhetik.

A találmány szerinti vegyületek a humán 11CBy receptor antagonistái (lásd Nature, 400, 261-265 (1999)). Ennek megfelelően ezek a vegyületek minden valószínűség szerint szerepet játszanak bizonyos diszfunkciók vagy betegségek kezelésében (megelőzésében, profilaxisában, enyhítésében vagy korrekciójában), beleértve a fertőzéseket, mint amilyenek például a bakteriális, gombás, protozoális és vírusos fertőzések; különösen a HIV-1 vagy HIV-2 vírusfertőzések; fájdalom; rák; diabétesz; elhízás; táplálkozási rendellenességek, mint például anorexia és bulimia; ivási rendellenességek (túl sok vagy túl kevés folyadék fogyasztása); asztma; Parkinson-kór; akut és vértolulósos szívelégtelenség; magas vérnyomás; vese elégtelenség; csontritkulás, angina pectoris; szívizom infarktus; fekélyek; allergiák; rosszindulatú prosztata hipertrófia; pszichotikus és neurológiai betegségek, beleértve a szorongást, skizofréniát, depressziót (általános), mániás depressziót (bipoláris depresszió), delíriumot, dementiát és/vagy a súlyos mentális retardációt; dyskinesiókat (mint például a Huntington-kór vagy a Gilles de la Tourette szindróma, többek között), amely betegségeket és állapotokat (azaz a betegséget, diszfunkciót, abnormalitást stb.) a továbbiakban összefoglalóan "betegségnek" hívjuk. A találmány ebből a szempontból egy vagy több betegség kezelésére (beleértve a megelőzést is) szolgáltat megoldást, amely betegség lehet diabetes, általános depresszió, mániás depresszió (bipoláris rendellenesség), szorongás, skizofrénia és alvási rendellenességek közül valamelyik. Ezen betegségek között is

előnyös az elhízás, diabetes (főként diabetes mellitus), az általános depresszió és a szorongás.

Azt már publikálták, hogy az MCH gén túlexpressziója egerekben kapcsolatban van az elhízással és az inzulin rezisztanciával (Ludwig DS és munkatársai; Melanin-concentrating hormone overexpression in transgenic mice leads to obesity and insulin resistance. J Clin Invest **107**(3): 379-386 (2001)). Az *in vitro* adatok is azt mutatták, hogy az MCH stimulálja az inzulin szekréciót mind a CRI-G1 és az RINm5F sejtvonalakban (Tadayyon M. és munkatársai; Expression of melanin-concentrating hormone receptors in insulin-producing cells: MCH stimulates insulin release in RINm5F and CRI-G1 cell-lines. BBRC 2000 275: 709-712).

Ebben a leírásban mi is kifejtjük, hogy az MCH meglepő módon hozzájárul a vér glükóz szabályozásához a plazma glükogén szint növelésével eszméletüknél levő vizsgált patkányokban. Ezen túlmenően igényeljük a 11CBy antagonisták alkalmazását az MCH-indukált hiperglicémia inhíbeálására az MCH-indukált hiperglükagonémia csökkentésével. Így egyéb fontos javallatokon kívül a 11CBy antagonisták az elhízásos és a neurológias indikációkon kívül ilyen antagonistaként terápiásan a diabetes mellitus esetében is hatásosak.

Az ilyen vegyületeket egy emlősnek beadhatjuk orálisan (beleértve a szublingvális beadást), parenterálisan, nazálisan, rektálisan vagy transzdermálisan.

A betegségek kezelésére hatásos mennyiség számos faktortól függ, ilyen például a kezelendő betegség típusa és súlyossága, valamint az emlős tömege. Mindamellet a szokásos egységdózis 1-1000 mg, előnyösen 1-500 mg, például 2-400 mg, így például 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300 és 400 mg hatóanyag lehet. Az egységdózist általában napjában egyszer vagy többször adjuk be, így például naponta 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 alkalommal, még általánosabban 1-4 alkalommal naponta, így a teljes napi dózis egy 70 kg-os felnőttre vonatkoztatva általában 1-1000 mg lehet, például 1-500 mg, amely a 0,01-15 mg/kg/nap, még előnyösebben a 0,1-6 mg/kg/nap, például az 1-6 mg/kg/nap tartományba esik.

Különösen előnyös, ha az (I) általános képletű vegyületeket és ezek gyógyászatilag elfogadható sóit vagy szolvátjait egységdózis formájában adjuk be, ami lehet például egy orális (beleértve a szublingvális), nazális, rektális, topikális vagy parenterális (különösen intravénás) gyógyszerkészítmény.

Az ilyen készítményeket általában összekeveréssel állítjuk elő, és ezeket az orális

vagy parenterális beadáshoz igazítjuk hozzá, így lehetnek például tabletták, kapszulák, orális folyadék készítmények, porok, granulátumok, pasztillák, rekonstituálható porok, injekálható és infundálható oldatok vagy szuszpenziók vagy kúpok. Az orálisan beadható készítmények előnyösek, különösen a formázott orális készítmények, ugyanis ezek általános
5 használatra jobban alkalmasak. Az orális beadásra szolgáló tabletták és kapszulák általában egy egységdózist tartalmaznak, és ezen kívül szokásos segédanyagokat, mint amilyenek a kötőanyagok, töltőanyagok, hígítószerke, tablettázási segédanyagok, csúsztatószerke, szétesést elősegítő anyagok, színezőanyagok, ízanyagok és nedvesítőszerke. A tablettákat ismert eljárások szerint be is vonhatjuk.

10 Az alkalmas töltőanyagok közé tartozik a cellulóz, mannitol, laktóz és ehhez hasonló anyagok. Az alkalmas szétesést elősegítő szerkehez tartozik a keményítő, polivinil-pirrolidon és a keményítő származékok, mint amilyen például a nátrium keményítő glikolát. Az alkalmas csúsztatóanyagokhoz tartozik például magnézium-sztearát. Az alkalmas gyógyászatilag elfogadható nedvesítőszerkehez tartozik a nátrium-lauril-szulfát.

15 Ezeket a szilárd orális készítményeket szokásos keverési, töltési, tablettázási vagy ehhez hasonló eljárásokkal állíthatjuk elő. Az ismételt összekeverést alkalmazhatjuk a hatóanyagnak az egész készítményben történő egyenletes elosztatására, ha nagy mennyiségű töltőanyagot alkalmazunk. Az ilyen műveletek természetesen szakember számára jól ismertek.

20 Az orális folyadék készítmények lehetnek például vizes vagy olajos szuszpenziók, oldatok, emulziók, szirupok vagy elixírek, és ezeket száraz termék formájában állíthatjuk elő, amelyet később vízzel vagy egyéb alkalmas hígítószerrel lehet a használat előtt rekonstituálni. Az ilyen folyadék készítmények tartalmazhatnak szokásos additíveket, például szuszpendálószerkeket, például szorbitolt, szirupot, metil-cellulózt, zselatint, hidroxietil-cellulózt, karboxi-metil-cellulózt, alumínium-sztearát gélt vagy hidrogénezett emészthető zsírokat; emulgeálószerkeket, például lecitint, szorbitán-monooleátot vagy akáciát; nemvizes vivőanyagokat (ide tartoznak például az emészthető olajok), például mandula olajat, frakcionált kókuszolajat, olaj-észtereket, mint például glicerín-észtereket, propilénglikolt vagy etil-alkoholt; tartósítószerkeket, így például metil- vagy propil-p-
25 -hidroxibenzoátot vagy szorbinsavat és amennyiben szükséges, hagyományos ízesítő vagy színezőanyagokat.
30

Az orális készítmények közé tartoznak a szokásos késleltetett hatóanyag leadású ké-

szítmények, ilyenek lehetnek például tabletták vagy granulátumok, amelyek egy bélben oldódó bevonattal rendelkeznek.

A parenterális beadásra folyadék állapotú egységdózis készítményeket állítunk elő, amelyek a hatóanyagot egy steril vivőanyagban tartalmazzák. A hatóanyagot a vivőanyag-
5 tól és a koncentrációtól függően szuszpendált vagy feloldott állapotban tartalmazzák ezek a készítmények. A parenterális oldatokat általában a hatóanyagnak egy vivőanyagban történő feloldásával majd szűrésével, és megfelelő fiolába vagy ampullába töltése előtti sterilizálásával, és végül lezárásával lehet előállítani. Előnyös esetben a vivőanyagban feloldhatunk még adjuvánsokat, így például lokális érzéstelenítőket, konzerválószerket és
10 pufferanyagokat. A stabilitás növelésének érdekében a készítményt a fiolába töltés után megfagyaszthatjuk és a vizet így vákuum alatt eltávolíthatjuk.

A parenterális szuszpenziókat lényegében ezzel azonos eljárással állítjuk elő, azzal a kivétellel, hogy a vegyületet a vivőanyagban szuszpendáljuk oldás helyett és etilén-oxiddal sterilizáljuk, mielőtt a steril hordozóban szuszpendáljuk. Előnyösen egy felületaktív any-
15 got vagy egy nedvesítőszert is beviszünk a készítménybe a találmány szerinti vegyület egyenletes eloszlásának biztosításához.

A gyógyszerkészítményeket a szokásos gyakorlat szerint egy írott vagy nyomtatott, a gyógyászati kezelési alkalmazást ismertető tájékoztatóval is ellátjuk.

A találmány szerinti vegyületeket önmagukban vagy más vegyületekkel, más ható-
20 anyagokkal együtt is használhatjuk.

A találmány szerinti vegyületeknek nem várhatók negatív toxikus hatásai, amennyiben azokat a találmány szerinti módon alkalmazzuk.

Ennek megfelelően a találmány egy gyógyszerkészítményt is biztosít egy vagy több betegség kezelésére és/vagy megelőzésére, amely szerint a találmány szerinti vegyületet
25 vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sóját vagy szolvátját és egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot tartalmaz.

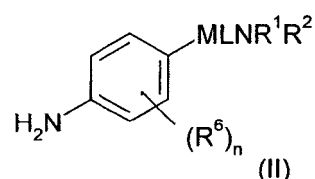
A találmány ezen kívül eljárást biztosít egy vagy több betegség kezelésére és/vagy megelőzésére, amely szerint a kezelésre szoruló betegnek hatásos mennyiségű találmány szerinti vegyületet vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sóját vagy szolvátját adjuk.

30 A találmány egy további tárgya a találmány szerinti vegyületek vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóinak vagy szolvátjainak alkalmazása olyan gyógyszerkészítmény előállítására, amely egy vagy több betegség kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas.

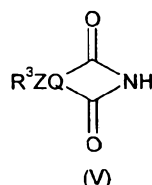
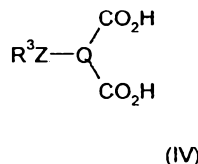
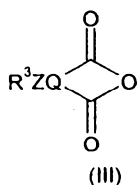
A találmány még további tárgya az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sói vagy szolvátjai különösen egy vagy több betegség kezelésére vagy megelőzésére.

- 5 A találmány tárgya ezen kívül eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására. Amennyiben másként nem adjuk meg, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , Z, Q, Y, M és L jelentése az (I) általános képletnél megadottakkal.

Így azok az (I) általános képletű vegyületek – ahol Y jelentése 5-tagú gyűrű, amely két karbonilcsoportot tartalmaz – előállíthatók egy (II) általános képletű anilin



- 10 – ahol a képletben R^6 , n, M, L, R^1 és R^2 jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos – vagy ennek egy védett származékának a megfelelő (III) általános képletű anhidriddel, (IV) általános képletű ortodikarbonsavval vagy (V) általános képletű imiddel végzett reakciójával



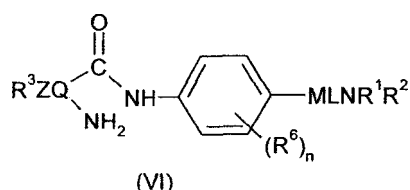
- 15 – ahol R^3 , Z és Q jelentése az (I) általános képletnél megadott – a szükséges imidcsoport képzéséhez megfelelő körülmények között.

- A reakciót kapcsolószerek (például diciklohexilkarbodiimid) alkalmazásával végezzük, előnyösen egy gyanta hordozón a megfelelő oldószerben (mint például halogénezett szénhidrogének, például diklórmétán vagy egy amid, mint például N,N-dimetilformamid vagy ezek keverékei) és adott esetben egy tercier szerves bázis (mint például 4-dimetilaminopiridin vagy dietil-izopropil-amin) jelenlétében, amely előnyös esetben szintén gyanta hordozón van.
- 20

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol Y jelentése egyetlen karbonilcsoportot tartalmazó 5-tagú gyűrű, előállíthatjuk a megfelelő (I) általános képletű

vegyület redukciójával, ahol Y jelentése két karbonilcsoportot tartalmazó 5-tagú gyűrű egy szokásos kétlépéses redukcióval. A redukciót végezhetjük például egy megfelelő hidriddel, például bórhidriddel végzett reagáltatással amit hidrogén donor, mint például trietil-szilán jelenlétében és egy megfelelő sav, például trifluor-ecetsav jelenlétében végzett második reakció lépés követ.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol Y jelentése 6-tagú heterociklus, előállíthatjuk a (VI) általános képletű vegyületek



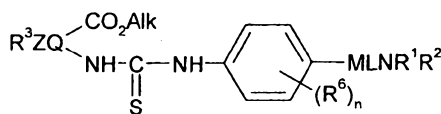
– ahol R^3 , Z, Q, R^6 , n, M, L, R^1 és R^2 jelentése az (I) általános képletnél megadott – ciklizálásával.

Így az Y csoport helyén pirimidin-4-on egységet tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk (VI) általános képletű vegyület hangyasavval vagy egy megfelelő orto-észterrel (például trietil-ortoformiát) egy alkalmas oldószerben (például halogénezett szénhidrogén, például diklórmétán) végzett reakciójával, majd az ezt követő erős bázisos kezeléssel (például 1, 8-diazabiciklo [5,4,0] undec-7-on (DBU)).

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket – ahol Y jelentése pirimidin-2,4-dion – előállíthatjuk egy (VI) általános képletű amin és egy karboxilezőszer (például karbonil-diimidazol) és egy erős bázis (például DBU) reagáltatásával megfelelő aprotikus oldószerben (például diklóretánban).

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol Y jelentése 1,2,3-triazin-4-on, előállíthatjuk (VI) általános képletű vegyületek diazotizálásával, amelyet egy erős bázissal (például DBU) végzett reagáltatás követ. Így a reakciót véghezvihetjük egy (VI) általános képletű amin oldatának reagáltatásával egy oldószerben (például diklórmétán) egy alkil-nitrittel (például butil- vagy amil-nitrit) megfelelő szerves karbonsav (például trifluor-ecetsav) jelenlétében, majd következő lépésben egy erős bázist adunk hozzá.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol Y jelentése tiokarbonilcsoportot vagy a 2-es helyzetben alkiltio szubsztituenst tartalmazó pirimidin gyűrű, előállíthatjuk egy (VII) általános képletű tiokarbamid



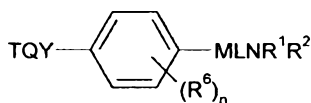
(VII)

– ahol R^3 , Z, Q, R^6 , n, M, L, R^1 és R^2 jelentése az (I) általános képletnél megadott –
vagy ennek védett származékából állíthatjuk elő, ahol Alk jelentése 1-4 szénatomos alkil-
csoport. Így azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol Y 2-tiokarbonil-csoportot
5 tartalmaz, előállíthatjuk a (VII) általános képletű tiokarbamidnak megfelelő magas forrás-
pontú oldószerben – például egy aromás szénhidrogénben, így például toluolban – végzett
melegítésével.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol Y jelentése a 2-es helyzetben egy
alkiltiocsoportot tartalmazó pirimidinon, előállíthatjuk egy (VII) általános képletű vegyület
10 és a megfelelő alkil-halogenid aprotikus poláris oldószerben (például DMF) megfelelő bá-
zis jelenlétében (például egy tercier-amin vagy egy alkáli- vagy alkáliföldfém-karbonát,
például nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát) jelenlétében végzett reagáltatásával.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol Y jelentése a 2-es helyzetben
szubsztituátlan pirimidinon-származék, előállíthatjuk a 2-es helyzetben alkiltiocsoportot
15 tartalmazó megfelelő pirimidinonból Raney-nikkellel egy oldószer (például egy alkanol,
például etanol) jelenlétében végzett reakcióval.

Az (I) általános képletű vegyületeket ezen kívül előállíthatjuk (VIII) általános kép-
letű vegyületekből



(VIII)

– ahol Q, Y, R^6 , n, M, L, R^1 és R^2 jelentése az (I) általános képletnél megadottal azo-
nos vagy egy azzá átalakítható csoport és T jelentése kilépőcsoport vagy egy helyettesíthe-
tő csoport, mint például halogénatom – és egy R^3Z csoportot bevinni képes vegyület rea-
gáltatásával.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol Z jelentése kötés és R^3 jelentése
25 arilcsoport, előállíthatjuk egy (VIII) általános képletű halogenid és egy megfelelő
arilbórsav Suzuki kapcsolási reakcióban való reagáltatásával vagy a megfelelő aril-ón rea-
genssel Stille átrendeződési reakcióban végzett reagáltatásával.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol Z jelentése metilénecsoport, előállíthatjuk egy (VIII) általános képletű vegyület megfelelő szerves cinkvegyülettel vagy szerves magnézium vegyülettel palládium katalizátor jelenlétében végzett reagáltatásával. A reakciót aprotikus oldószerben, így például éterben (például THF) végezzük és a szerves cinkvegyület vagy szerves magnézium vegyület alkalmas az R^3CH_2 képletű csoport bevitelére.

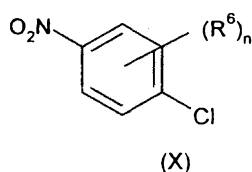
Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol Z jelentése NH vagy NCH_3 csoport, előállíthatjuk a (VIII) általános képletű halogenid és a megfelelő R^3NH_2 vagy R^3NHCH_3 általános képletű amid reagáltatásával palládium katalizátor jelenlétében hagyományos Buchwald reakciókörülmények között.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol Z jelentése kénatom, előállíthatjuk (VIII) általános képletű vegyületek és egy R^3SH általános képletű tiol megfelelő bázis (például egy alkálifém-hidrid) jelenlétében aprotikus oldószerben (például egy éter, például tetrahidrofurán) végzett reakcióval.

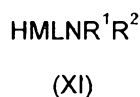
Ehhez hasonlóan azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol Z jelentése oxigénatom, előállíthatjuk egy (VIII) általános képletű vegyület és egy R^3OH általános képletű vegyületnek egy alkálifém-hidrid jelenlétében aprotikus oldószerben (például DMF) végzett reakciójával.

A (II) általános képletű anilinek vagy ismert vegyületek, vagy ismert eljárások analógjaival előállíthatók. Így azokat a (II) általános képletű vegyületeket, ahol L és $(R^6)_n$ jelentése az (I) általános képletben megadott ciklikus csoport, előállíthatjuk például a WO 01/2577 A2 nemzetközi közzétételi számú iratban ismertettek szerint.

Azokat a (II) általános képletű vegyületeket, ahol M jelentése oxigénatom vagy kénatom, előállíthatjuk egy (X) általános képletű nitroklórbenzol

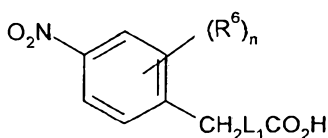


– ahol R^6 és n jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos vagy egy ezzel átalakítható csoport – és egy (XI) általános képletű vegyület



– ahol M jelentése oxigénatom vagy kénatom és L , R^1 és R^2 jelentése az (I) általános képletnél megadott vagy R^1 és R^2 ezeknek a védett származékai – erős bázis (például nátrium-hidrid) jelenlétében poláris aprotikus oldószerben (mint például DMF) végzett reakciójával, amelyet a nitrocsoporthoz aminocsoporttá történő redukciója követ, amelyet ismert eljárások szerint, például palládium katalizátoron hidrogénezéssel vagy vassal és ammónium-kloriddal végzett redukcióval redukálhatunk.

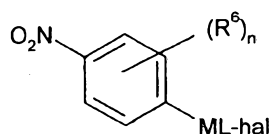
Azokat a (II) általános képletű vegyületeket, ahol M jelentése CH_2 , előállíthatjuk egy (XII) általános képletű vegyület



(XII)

– ahol R^6 és n jelentése a (I) általános képletnél megadott és L_1 jelentése 1 vagy 2 tagú alkilénlánc – és egy HNR^1R^2 általános képletű amin – ahol R^1 és R^2 jelentése az (I) általános képletnél megadott – reagáltatásával, majd a kapott amid ezt követő redukciójával, amit aprotikus oldószerben (például tetrahidrofuránban) egy boránnal végzünk, majd a nitrocsoporthoz ezt követő, hagyományos eljárások szerint végrehajtott redukciójával.

Alternatív esetben az (I) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk az R^1R^2NH általános képletű amino vegyület – ahol R^1 és R^2 jelentése az (I) általános képletnél megadott vagy ezen csoportok védett származékai – és egy (XIII) általános képletű vegyület

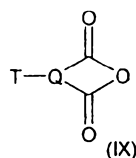


(XIII)

– ahol R^6 , n , M és L jelentése az (I) általános képletnél megadott és hal jelentése halogénatom – reagáltatásával megfelelő bázis és poláris oldószer (például DMF) jelenlétében, amelyet a kívánt primer aminocsoport előállítása követ a megfelelő nitrocsoporthoz szokásos reakcióval kialakítva.

A (X), (XI), (XII) és (XIII) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert eljárások analógjaival előállíthatók.

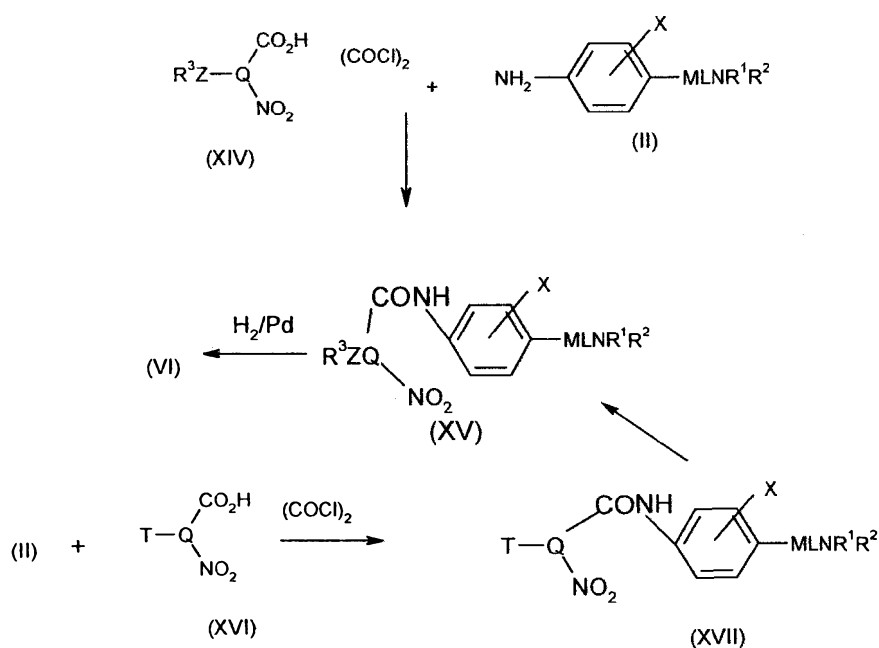
A (III) általános képletű anhidridek ismertek vagy ismert eljárások analógjaival előállíthatók. Így a vegyületeket elő lehet állítani (IX) általános képletű anhidridből,



– ahol Q jelentése az (I) általános képletnél megadott és T jelentése kilépőcsoport – ugyanazon reakciókörülmények között, mint amelyeket az R^3Z csoport bevitelénél alkalmaztunk a fentiekben leírtak szerint az (I) általános képletű vegyületnek a (VIII) általános képletű vegyületből történő előállítása során.

A (IV) általános képletű ortodikarbonsavakat és a (IV) általános képletű imideket előállíthatjuk a (III) általános képletű anhidridnek (IX) általános képletű vegyületből végzett előállításával analóg módon is.

A (VI) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk az alábbi reakcióséma szerint:



A fenti képletekben az M, L, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , n, Z és Q csoportok jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos és T jelentése a (VIII) képletnél megadott helyettesíthető csoport.

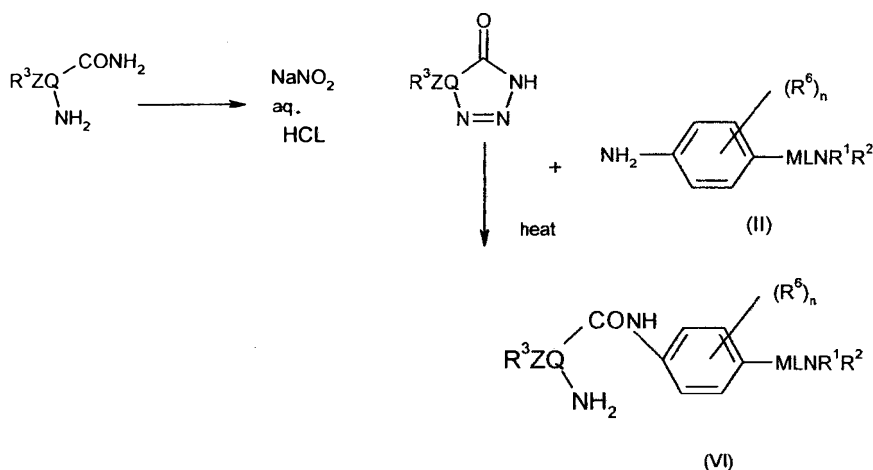
Az aktivált származékok – például a (XIV) vagy (XVI) általános képletű vegyületek sav vagy savklorid-származékai – és a (II) általános képletű aminok reagáltatása (XV) és

(XVII) általános képletű amidok előállításának érdekében az anilinekból és karbonsavakból történő amid előállítás szokásos körülményei között végezhető.

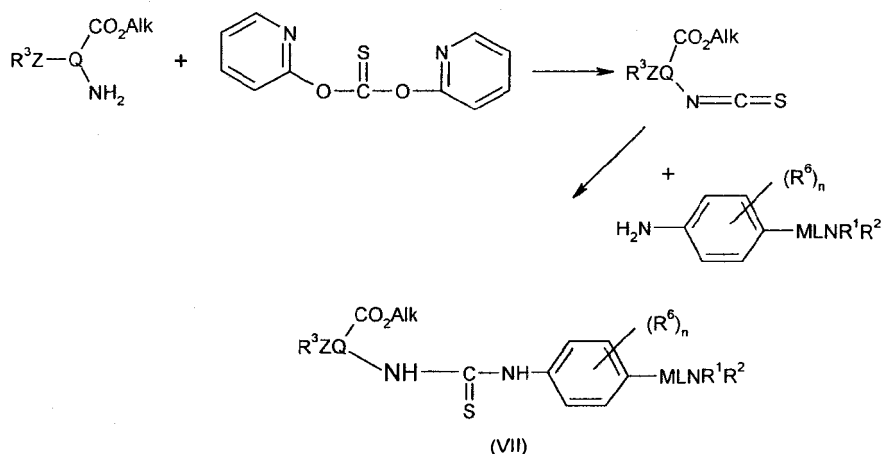
A (XVII) általános képletű vegyületeket átalakíthatjuk a kívánt (XV) általános képletű vegyületekké a fentiekben a (VIII) általános képletű vegyületeknek az (I) általános képletű vegyületekké alakításánál ismertetett eljárás szerint.

A (XIV) általános képletű karbonsavakat előállíthatjuk a megfelelő (XVI) általános képletű karbonsavakból vagy ezek védett származékaiból a korábbiakban az R^3Z csoport bevitelénél T csoport helyettesítésével leírt módszerek szerint.

Alternatív esetben a (VI) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a lenti reakcióvázlat szerint – ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , Z, Q, M és L jelentése az (I) általános képletnél megadott.



A (VII) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a következő reakcióvázlat szerint, ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , Z, Q, M és L jelentése az (I) általános képletnél megadott és Alk jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

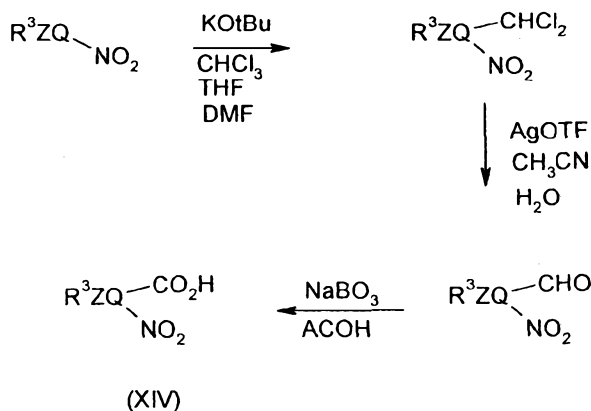


5 A (VIII) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a (II) általános képletű anilinnél és a (IX) általános képletű anhidridből vagy (XVI) általános képletű karbonsavból a fentiekben az (I) általános képletű vegyület és a (II) általános képletű vegyület reakciójánál ismertetett eljárással.

A (XIV) általános képletű savak vagy ismertek vagy ismert eljárások analógjaival előállíthatók.

Alternatív esetben ezeket az alábbi reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő, ahol R^3 , Z és Q jelentése az (I) általános képletnél megadott.

10



15 Nyilvánvaló, hogy a fentiekben ismertetett eljárásokban az R^3 , Z, Q, X, M, L, R^6 , R^1 vagy R^2 szubsztituensek közül szükség szerint egyet vagy többet egy védőcsoporttal megvédhetünk, és ezt eltávolíthatjuk. A védőcsoportok alkalmazásának szükségességének eldöntése szakember köteles tudásához tartozik, ezért az ilyen védőcsoportos módosítások is a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Az (I) általános képletű savaddíciós sókat hagyományos módon egy (I) általános

képletű vegyület és egy megfelelő szerves sav reagáltatásával állíthatjuk elő. Például a savat – adott esetben egy szerves oldószerben feloldva – a megfelelő oldószerben feloldott bázis oldatához adhatjuk.

5 A találmány szerinti vegyületeket és ezek előállítását a következő példákban és az összefoglaló táblázatokban ismertetjük.

A példákban általános eljárásokat ismertetünk szokásos vegyszerek felhasználásával a találmány szerinti vegyületek előállítására, melyeknek szerkezetét és fizikai azonosítóit a táblázatokban adjuk meg a példákat követően. Azokban a példákban, ahol egy sorozat tagjait állítjuk elő, ott a példákban minden egyes sorozat tag kiindulási vegyületének szintézisét bemutatjuk. Az egyszerűség kedvéért azonban nem részletezzük minden esetben az előállítási eljárást külön-külön, ehelyett a táblázatokban a sorozat egyes tagjainál hivatkozást tettünk az ehhez kapcsolódó előállítási eljárást ismertető példára. Az összes vegyület esetében megadtuk a táblázatban a tömegspektrum adatait, mint azonosító adatot. Néhány reprezentatív példa esetében ezen kívül még további azonosító adatokat is megadunk.

15

A1. példa

2-[4-(2-Diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-fenil-izoindol-1,3-dion

2,27 g (10 mmol) 4-Brómtálsav-anhidridet feloldunk 8 ml 1,2-diklórmetánban és 0,81 ml (10 mmol) piridint adunk hozzá, majd 2,44 g (10 mmol) 4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenilamint [WO-9901127] adunk hozzá katalitikus mennyiségű 4-dimetilaminopiridinnel [Aldrich] együtt. Az elegyet 16 órán át 85 °C-on melegítjük. Ezután vákuumban bepároljuk és Biotage Flash40M patronon tisztítjuk (eluens: diklórmetán/metanol/vizes ammónia), így 3,05 g (68%) 5-bróm-2-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-izoindol-1,3-diont kapunk trifluoracetát só formájában.

25 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,06 (12H, bd), 2,92 (2H, bt), 3,05 (2H, bm), 3,88 (3H, s), 3,99 (2H, bt), 6,89-7,03 (3H, m), 7,78 (1H, d), 7,91 (1H, dd) 8,06 (1H, d); m/z [AP+] 475, 477 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

331 mg (0,7 mmol) fenti anyagot feloldunk 46 ml benzolban, 9 ml etanolban és 9 ml 2 M vizes nátrium-karbonát-oldatban, kigázosítjuk és 85 mg (0,7 mmol) fenil-bórsavval és 30 20 mg tetrakis(trifenilfoszfin)-palládium[0]-val kezeljük. Az elegyet 80 °C hőmérsékleten 18 órán át refluxáltatjuk, majd leszűrjük és szűrési segédanyaggal együtt átszűrjük, majd diklórmetánnal mossuk. A szűrletet bepároljuk és a maradékot szilikagél oszlopon flash-

-kromatográfiával tisztítjuk (eluens: metanol/diklórmétán/vizes ammónia), így kapjuk a cím szerinti terméket.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,06 (12H, d), 2,94 (2H, t), 3,07 (2H, m), 3,89 (3H, s), 4,00 (2H, t), 6,95-7,00 (3H, m), 7,35-7,52 (3H, m), 7,67 (2H, dd), 7,99 (2H, s), 8,15 (1H, s).

5 A terméket 1M éteres HCl oldattal kezelve kristályos fehér szilárd anyagot kapunk.

A2. példa

5-Benzil-2-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-izoindol-1,3-dion

0,5 g (99,99%, 0,1 mm vastagság) mechanikusan kevert cink fólia darabot [Aldrich] száraz THF-ben argon atmoszféra alatt 20 μl trimetilszilil-kloriddal reagáltatunk, majd 10 perc múlva 80 μl 1,2-dibrómetánt adunk hozzá. Az elegyet 20 percig keverjük, majd 0,59 ml (5 mmol) benzil-bromidot és 4,4 ml THF-et adunk hozzá. Az elegyet 0 °C-on 2 órán át keverjük, majd 1 órán át szobahőmérsékleten tartjuk. A kapott oldat 2,6 ml-es részletét adjuk az A1. példa szerinti 5-bróm-2-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-izoindol-1,3-dion, 120 mg (5 mol%) tetrakis(trifenilfoszfin)-palládium[0] és 3 ml THF elegyéhez. Az elegyet 60 °C-on 16 órán át melegítjük. A kapott oldatot bepároljuk, és részlegesen flash-kromatográfiával szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: diklórmétán/metanol/vizes ammónia), majd fordított fázisú kromatográfiával (vizes MeCN/TFA) tisztítjuk, így a cím szerinti vegyületet a trifluoracetát só formájában kapjuk.

20 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,45 (12H, m), 3,52 (2H, t), 3,84 (2H, s), 3,85 (3H, sm), 4,15 (2H, m), 4,74 (2H, t), 5,80 (1H, bs), 6,92-7,04 (3H, m), 7,19-7,35 (5H, m), 7,60 (1H, dd), 7,75 (1H, s), 7,83 (1H, d).

A3. példa

2-[4-(2-Diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-fenilamino-izoindol-1,3-dion

7,5 mg (0,04 mmol) palládium(II)-acetát, 21 mg (0,06 mmol) 2-(diciklohexilfoszfino)bifenil [Digital] és 205 mg (0,63 mmol) cézium-karbonát és 5 ml 1,4-dioxán elegyét argon atmoszféra alatt 40 percig szonikáljuk. Az így kapott szuszpenzióhoz 200 mg (0,42 mmol) A1. példa szerinti 5-bróm-2-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-izoindol-1,3-diont és 39 mg (0,42 mmol) anilint és 1 ml 1,4-dioxánt adunk. Az elegyet 85 °C-on 6 órán át melegítjük, majd a lehűtött elegyet szűrési segédanyaggal együtt leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot preparatív fordított fázisú kromatográfiával tisztítjuk (vizes MeCN/TFA), így a cím szerinti vegyületet trifluoracetát só

formájában kapjuk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,46 (12H, m), 3,51 (2H, t), 3,80-3,87 (2H, m), 3,86 (3H, s), 4,50 (2H, t), 6,4 (1H, bs), 6,94-7,03 (3H, m), 7,17-7,24 (4H, m), 7,38-7,44 (3H, m), 7,75 (1H, d).

5 A4. példa

2-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-fenoxi-izoindol-1,3-dion- -hidroklorid

1,87 ml (16 mmol) 1-(2-hidroxietil)-pirrolidin [Aldrich] dimetil-formamidos oldatához részletekben 544 mg (16 mmol) 60%-os olajos diszperziójú nátrium-hidridet adunk. Szobahőmérsékleten 10 percig végzett keverés után 3 g (16 mmol) 1-klór-2-metoxi-4-nitro-benzol [Avocado] és 10 ml dimetil-formamid elegyét adjuk hozzá cseppenként. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd koncentrálnak. A maradékot 200 ml etil-acetátban feloldjuk és 3x50 ml vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot szilikagél oszlopon flash-kromatográfiával tisztítjuk (eluens: diklórmétán/vizes ammónia/metanol), így barna olaj formájában kapjuk az 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-pirrolidint.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,82 (4H, m), 2,65 (4H, m), 3,01 (2H, t), 3,94 (3H, s), 4,24 (2H, t), 6,92 (1H, d), 7,74 (1H, d), és 7,89 (1H, dd); MS (AP +ve): m/z 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2,3 g (8,6 mmol) 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-pirrolidin 100 ml etanolban elkészített oldatához 50 mg 10%-os palládium szenet adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten hidrogén atmoszféra alatt légköri nyomáson 16 órán át keverjük, majd Celiten átszűrjük és a szűrletet koncentrálnak, így kapjuk a megfelelő anilint, a 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamint barna szilárd anyag formájában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,80 (4H, m), 2,62 (4H, m), 2,89 (2H, t), 3,5 (2H, széles s), 3,80 (3H, s), 4,06 (2H, t), 6,20 (1H, dd), 6,29 (1H, d) és 6,75 (1H, d); MS (AP +ve): m/z 237 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

893 mg (3,5 mmol) 4-fenoxi-ftálsavat [J. Org. Chem., 42(21), 3425-31 (1977)] feloldunk 30 ml DMF-ben és 4,1 g (1,69 mólekvalens) polimerhez kötött *N*-ciklohexilkarbodiimidet [Argonaut Technologies] adunk hozzá, amelyet 817 mg (3,5 mmol) 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamin 5 ml DMF-es oldatának és katalitikus mennyiségű DMAP-nek a beadása követ. Az elegyet 16 órán át környezeti hőmérsék-

leten keverjük. A gyantát leszűrjük egy szűrési segédanyag segítségével és diklórmétánnal mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és Biotage Flash40M patronon kromatográfiásan tisztítjuk (eluens: diklórmétán / metanol / vizes ammónia). A kapott sárga színű olajat kloroformban feloldjuk és 2 ml 1 M éteres sósavval kezeljük, így sárga színű szilárd anyagot kapunk. Az anyagot metanol/dietil-éterből átkristályosítjuk, így törtfehér színű szilárd anyag formájában kapjuk a cím szerinti terméket (328 mg, 0,7 mmol).

^1H NMR (CDCl_3): δ 12,82 (1H, széles), 7,88 (1H, dd), 7,45-7,27 (5H, m), 7,13-6,94 (5H, m), 4,57 (2H, t), 3,91 (2H, széles), 3,86 (3H, s), 3,50 (2H, széles), 3,07 (2H, széles), 2,26-2,07 (4H, m, széles).

10 A5. példa

2-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-fenilamino-izoindol-1,3-dion

Az A4. példa szerinti 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamint használjuk az A1. példával analóg módon a 4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenilamin helyett 5-bróm-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion előállításához.

15 ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,05 (4H, m), 3,15 (4H, bs), 3,32 (2H, t), 3,87 (3H, s), 4,43 (2H, t), 6,92-7,06 (3H, m), 7,80 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,07 (1H, d).

Ezt az anyagot az A3. példában lévő 5-bróm-2-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-izoindol-1,3-dion helyett felhasználva kapjuk a cím szerinti vegyületet trifluoracetát só formájában.

20 ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,12 (4H, bd), 2,5 (1H, bs), 3,08 (2H, bm), 3,55 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,88 (2H, m), 4,12 (2H, t), 6,96 (3H, m), 7,17-7,26 (4H, m), 7,39-7,44 (3H, m), 7,73 (1H, d) 12,5 (1H, bs).

A6. példa

5-Benzil-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion

25 Az A5. példa szerinti 5-bróm-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-diont az A2. példa előállításával analóg módon 5-bróm-2-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-izoindol-1,3-dion helyett használva kapjuk a cím szerinti vegyületet trifluoracetát só formájában.

30 ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,14 (4H, bm), 3,10 (2H, m), 3,59 (2H, bt), 3,84 (3H, s), 3,91 (2H, m), 4,15 (2H, d), 4,43 (2H, t), 6,2 (1H, bs), 6,94-6,99 (3H, m), 7,18-7,74 (7H, m), 7,85 (1H, d).

A7. példa

2-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-(feniltio)-izoindol-1,3-dion

0,84 g (5 mmol) 4-fluorftálsav-anhidridet [Acros] feloldunk 30 ml diklórmetánban és 3 g (1,69 mólekvalens) polimerhez kötött N-ciklohexilkarbodiimidet [Argonaut Technologies] adunk hozzá, amelyet 1,18 g (5,0 mmol) A4. példa szerinti 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamin és katalitikus mennyiségű 4-dimetilaminopiridin hozzáadása követ. Az elegyet 16 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. A gyantát szűrési segédanyaggal leszűrjük, majd diklórmetánnal mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk és Biotage Flash40M patron alkalmazásával kromatográfiásan tisztítjuk (eluens: diklórmetán / metanol), így kapjuk az 5-fluor-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-diont.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,12 (4H, m), 3,32 (4H, bs), 3,44 (2H, t), 3,86 (3H, s), 4,48 (2H, t), 6,93-7,03 (3H, m), 7,45 (1H, dt), 7,60 (1H, dd), 7,90 (1H, dd); m/z [AP+] 458 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Ennek az anyagnak 96 mg-os részét (0,25 mmol) adjuk 55 mg (0,5 mmol) tiofenol és 16 mg (0,4 mmol, 60%-os olajos diszperzió) nátrium-hidrid és 2 ml DMF kevert elegyéhez, és az elegyet 50 °C-ra melegítjük. Az oldatot lehűtjük, bepároljuk, és a maradékot fordított fázisú kromatográfiával (acetonitril / víz / TFA) tisztítjuk, így a cím szerinti vegyületet trifluoracetát sóként törtfehér színű szilárd anyag formájában kapjuk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,85 (4H, m), 2,74 (4H, m), 3,02 (2H, t), 3,85 (3H, s), 4,22 (2H, t), 6,89- 6,97 (3H, m), 7,44-7,60 (7H, m), 7,76 (1H, d).

A8. példa

5-[(4-Klórfenil)tio]-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-1*H*-izoindol-1,3(2*H*)-dion

Az A7. példa előállításával analóg módon tiofenol helyett 4-klórtiofenolt [Aldrich] használva kapjuk a cím szerinti vegyületet trifluoracetát só formájában.

A9. példa

5-[(3-Metoxifenil)tio]-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-1*H*-izoindol-1,3(2*H*)-dion

Az A7. példa előállításával analóg módon tiofenol helyett 3-metoxitiofenolt [Aldrich] használva kapjuk a cím szerinti vegyületet trifluoracetát só formájában.

A10. példa

5-[(4-Hidroxifenil)tio]-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-1*H*-izoindol-1,3(2*H*)-dion

Az A7. példa előállításával analóg módon tiofenol helyett 4-hidroxitiofenolt [Aldrich] használva kapjuk a cím szerinti vegyületet trifluoracetát só formájában.

A11. példa

5-[(4-Fluorfenil)tio]-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-1*H*-izoindol-1,3(2*H*)-dion

Az A7. példa előállításával analóg módon tiofenol helyett 4-fluortiofenolt [Aldrich] használva kapjuk a cím szerinti vegyületet trifluoracetát só formájában.

A12. példa

5-[(4-Aminofenil)tio]-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-1*H*-izoindol-1,3(2*H*)-dion

Az A7. példa előállításával analóg módon tiofenol helyett 4-aminotiofenolt [Aldrich] használva kapjuk a cím szerinti vegyületet trifluoracetát só formájában.

A13. példa

2-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5-{[4-(trifluormetil)fenil]tio}-1*H*-izoindol-1,3(2*H*)-dion

Az A7. példa előállításával analóg módon tiofenol helyett 4-trifluormetiltiofenolt [Aldrich] használva kapjuk a cím szerinti vegyületet trifluoracetát só formájában.

A14. példa

5-[(4-Metoxifenil)tio]-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-1*H*-izoindol-1,3(2*H*)-dion

Az A7. példa előállításával analóg módon tiofenol helyett 4-metoxitiofenolt [Aldrich] használva kapjuk a cím szerinti vegyületet trifluoracetát só formájában.

A15. példa

5-(4-Klór-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion

42 mg (0,25 mmol) 4-fluorftálsav-anhidridet 0,5 ml DMF-ben kezelünk 32 mg (0,25 mmol) 4-klórfenollal és 10 mg (0,25 mmol, 60%-os olajos diszperzió) nátrium-hidriddel.

Az elegyet 140 °C-ra melegítjük 15 perc alatt, majd lehűtjük, 5 ml diklórmétánt adunk

hozzá és bemérünk 59 mg (0,25 mmol) 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamint (A4. példa), 0,5 g (1,69 mólekivalens) polimerhez kötött N-ciklohexilkarbodiimidet és 0,2 g (3,49 mólekivalens) polimerhez kötött dietil-izopropilamin gyantát [Argonaut Technologies], és az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot szűrési segédanyaggal átszűrjük, diklórmétánnal mossuk, az egyesített szerves fázisokat bepároljuk és fordított fázisú kromatográfiával tisztítjuk (acetonitril / víz / TFA), így a cím szerinti vegyületet trifluoracetát só formájában kapjuk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,1 (2H, bs), 2,25 (2H, bs), 3,05 (2H, bs), 3,55 (2H, bs), 3,83 (3H, s), 3,89 (2H, bs), 4,55 (2H, bs) 6,97- 7,19 (5H, m), 7,39 (1H, d), 7,47 (1H, s), 7,70 (2H, d), 7,93 (1H, d), 12,7 (1H, bs).

A16. példa

5-(4-Fluorfenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-1*H*-izoindol-1,3(2*H*)-dion

5,9 g (22 mmol) 5-nitro-2-fenilizoindol-1,3-diont feloldunk 40 ml DMF-ben és 3,1 g (23,1 mmol) 4-fluorfenolátot adunk hozzá. A kapott elegyet 100 °C-on 2 órán át argon atmoszféra alatt keverjük. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, majd 4%-os vizes sósavoldatba töltjük. A kapott sárga csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk és átkristályosítjuk (DCM/TBME), így kapjuk a (4-fluorfenoxi)-2-fenilizoindol-1,3-diont (2,4 g, 41%).

MS [APCI⁺] 334 (100%, $\text{M}+\text{H}^+$).

1,4 g (4,2 mmol) fenti ftálimidet, 20 ml etilénglikolt és 4 ml 25%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot 140 °C-on 16 órán át keverünk. A kapott elegyet 1 M sósavoldatba töltjük, így egy narancsszínű csapadékot kapunk. Ezt 0,1 M vizes HCl oldattal, majd vízzel mossuk és megszáritjuk, így a 4-(4-fluorfenoxi)ftálsavat 65%-os hozammal kapjuk.

m/z [APCI⁺] 275 (20%, $\text{M}-\text{H}^+$), 231 (100%).

Az A4. példa szerinti eljárással analóg módon 4-fenoxiftálsav helyett 4-(4-fluorfenoxi)ftálsavat használva kapjuk a cím szerinti vegyületet, amelyet éteres sósavoldatból kristályosítunk és így fehér színű szilárd anyagot kapunk.

Az A15. példával analóg módon 4-klórphenol helyett 4-fluorphenolt alkalmazva a cím szerinti vegyületet trifluoracetát só formájában kapjuk.

A17. példa

5-(4-Trifluormetil-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion

- 5 Az A15. példa eljárásával analóg módon 4-klórfenol helyett 4-trifluormetilfenolt [Aldrich] alkalmazva a cím szerinti vegyületet trifluoroacetát só formájában kapjuk.

A18. példa

5-(4-Fluormetil-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion

- 10 Az A15. példa eljárásával analóg módon 4-klórfenol helyett 4-fluor-3-klórfenolt [Aldrich] alkalmazva a cím szerinti vegyületet trifluoroacetát só formájában kapjuk.

A19. példa

5-(3-Fluor-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion

- 15 Az A15. példa eljárásával analóg módon 4-klórfenol helyett 3-fluorfenolt [Aldrich] alkalmazva a cím szerinti vegyületet trifluoroacetát só formájában kapjuk.

A20. példa

5-(3-Klór-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion

Az A15. példa eljárásával analóg módon 4-klórfenol helyett 3-klórfenolt [Aldrich] alkalmazva a cím szerinti vegyületet trifluoroacetát só formájában kapjuk.

20 **A21. példa**

5-(3-*terc*-Butil-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion

Az A15. példa eljárásával analóg módon 4-klórfenol helyett 3-*terc*-butilfenolt [Aldrich] alkalmazva a cím szerinti vegyületet trifluoroacetát só formájában kapjuk.

25 **A22. példa**

5-(3-Metoxi-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion

Az A15. példa eljárásával analóg módon 4-klórfenol helyett 3-metoxifenolt [Aldrich] alkalmazva a cím szerinti vegyületet trifluoroacetát só formájában kapjuk.

A23. példa**5-(3-Metil-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion**

Az A15. példa eljárásával analóg módon 4-klór-fenol helyett 3-metilfenolt [Aldrich] alkalmazva a cím szerinti vegyületet trifluoroacetát só formájában kapjuk.

5 **A24. példa****5-(4-Metil-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion**

Az A15. példa eljárásával analóg módon 4-klór-fenol helyett 4-metilfenolt [Aldrich] alkalmazva a cím szerinti vegyületet trifluoroacetát só formájában kapjuk.

A25. példa10 **5-(4-Ciano-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion**

Az A15. példa eljárásával analóg módon 4-klór-fenol helyett 4-cianofenolt [Aldrich] alkalmazva a cím szerinti vegyületet trifluoroacetát só formájában kapjuk.

A26. példa**5-(2-Ciano-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion**

15 Az A15. példa eljárásával analóg módon 4-klór-fenol helyett 2-cianofenolt [Aldrich] alkalmazva a cím szerinti vegyületet trifluoroacetát só formájában kapjuk.

A27. példa**2-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-5-[2-(metiltio)fenoxi]-1*H*-izoindol-1,3(2*H*)-dion**

20 Az A15. példa eljárásával analóg módon 4-klór-fenol helyett 2-(metiltio)fenolt [Aldrich] alkalmazva a cím szerinti vegyületet trifluoroacetát só formájában kapjuk.

A28. példa**5-(2-Bróm-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion**

25 Az A15. példa eljárásával analóg módon 4-klór-fenol helyett 2-bróm-fenolt [Aldrich] alkalmazva a cím szerinti vegyületet trifluoroacetát só formájában kapjuk.

A29. példa**5-(2-Klór-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion**

Az A15. példa eljárásával analóg módon 4-klór-fenol helyett 2-klór-fenolt [Aldrich] alkalmazva a cím szerinti vegyületet trifluoroacetát só formájában kapjuk.

A30. példa

5-(2-Fluor-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion

Az A15. példa eljárásával analóg módon 4-klórfenol helyett 2-fluor-fenolt [Aldrich] alkalmazva a cím szerinti vegyületet trifluoroacetát só formájában kapjuk.

5

A31. példa

5-(2-Etil-fenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion

Az A15. példa eljárásával analóg módon 4-klórfenol helyett 2-etil-fenolt [Aldrich] alkalmazva a cím szerinti vegyületet trifluoroacetát só formájában kapjuk.

A32. példa

10

5-(2-,5-Difluorfenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion

Az A15. példa eljárásával analóg módon 4-klórfenol helyett 2,5-difluorfenolt [Aldrich] alkalmazva a cím szerinti vegyületet trifluoroacetát só formájában kapjuk.

A33. példa

15

5-(2-Trifluormetilfenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion

Az A15. példa eljárásával analóg módon 4-klórfenol helyett 2-trifluormetilfenolt [Aldrich] alkalmazva a cím szerinti vegyületet trifluoroacetát só formájában kapjuk.

A34. példa

20

5-(2,4-Difluorfenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion

Az A15. példa eljárásával analóg módon 4-klórfenol helyett 2,4-difluorfenolt [Aldrich] alkalmazva a cím szerinti vegyületet trifluoroacetát só formájában kapjuk.

A35. példa

25

5-(4-Fluor-2-metoxifenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion

Az A15. példa eljárásával analóg módon 4-klórfenol helyett 4-fluor-2-metoxifenolt [Aldrich] alkalmazva a cím szerinti vegyületet trifluoroacetát só formájában kapjuk.

A36. példa

5-(2-Metoxifenoxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion

Az A15. példa eljárásával analóg módon 4-klórfehol helyett 2-metoxifenolt [Aldrich] alkalmazva a cím szerinti vegyületet trifluoroacetát só formájában kapjuk.

5 A37. példa

5-(Ciklohex-2-eniloxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]izoindol-1,3-dion

Az A39 példával analóg módon 3-metil-2-butenol helyett racém 2-ciklohexenol [Aldrich] alkalmazásával először 4-(ciklohex-2-eniloxi)-ftálsav dimetil-észtert kapunk.

10 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,60-2,20 (m, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,85-4,90 (m, 1H), 5,81-5,85 (m, 1H), 5,98-6,02 (m, 1H), 6,99 (d, J 8,8, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,79 (d, J 8,8, 1H).

Ezt ugyanúgy dolgozzuk fel, mint a 4-(3-metilbut-2-eniloxi)ftálsav dimetil-észtert az azonos példában, így a cím szerinti vegyületet racemát hidrokloridsó formájában kapjuk.

A38. példa

15 2-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5-(pent-2-eniloxi)izoindol-1,3-dion

Az A39. példával analóg módon 3-metil-2-butenol helyett 2,7:1 arányú Z és E-pent-2-enolt [Aldrich] alkalmazva kapjuk a cím szerinti vegyületet 2,7:1 arányú Z és E izomerek formájában hidrokloridsóként.

A39. példa

20 2-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5-(3-metilbut-2-eniloxi)izoindol-1,3-dion

3-Metil-2-butenolt [Aldrich] használunk allil-alkohol helyett az *Angew. Chem.*, **104**, 198-200 (1992) című folyóiratban ismertetett eljárásban a 4-alliloxiftálsav-dimetil-észter előállításához. Így 4-(3-metilbut-2-eniloxi)-ftálsav-dimetil-észtert kapunk.

25 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,74 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,56 (d, J 6,7, 2H), 5,44-5,48 (m, 1H), 6,98 (d, J 8,6, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,79 (d, J 8,6, 1H).

Ezt az anyagot szintén az *Angew. Chem.*-ben [**104**, 198-200 (1992)] ismertetett eljárással azonos módon kezeljük 4-alliloxiftálsav előállításához a 4-alliloxiftálsav dimetil-észterből, így 4-(3-metilbut-2-eniloxi)ftálsavat kapunk.

30 ^1H NMR (CD_3OD): δ 1,76 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 4,62 (d, J 6,8, 2H), 5,44-5,47 (m, 1H), 7,05 (d, J 8,8, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,81 (d, J 8,8, 1H).

Ebből a savból 67 mg-ot (0,27 mmol), 67 mg (0,28 mmol) 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamint (A4. példa) és 0,46 g (1,69 mólekvalens, 0,78 mmol) *N*-ciklohexilkarbodiimid gyantát 50:50 arányú 1,5 ml térfogatú DMF/diklórmetán elegyben keverünk szobahőmérsékleten argon atmoszféra alatt 16 órán át. Az elegyet szűrési segéd-
5 anyaggal átszűrjük és a gyantát több alkalommal diklórmetánnal mossuk. A szűrletet bepároljuk, és a nyers terméket flash-kromatográfiával szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: metanol diklórmetánban), így a cím szerinti terméket barna színű olaj formájában kapjuk.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,78 (s, 3H), 1,82-1,87 (m, 7H), 2,62-2,80 (m, 4H), 3,01 (t, *J* 6,0, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,22 (t, *J* 6,4, 2H), 4,66 (d, *J* 6,8, 2H), 5,47-5,51 (m, 1H), 6,92-7,01
10 (m, 3H), 7,21 (d, *J* 8,4, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,82 (d, *J* 8,4, 1H).

Az anyagot 1 M éteres sósavoldattal kezelve kapjuk a hidrokloridsót.

A40. példa

2-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-5-(2-metilalliloxi)izoindol-1,3-dion

Az A39. példával analóg módon 3-metil-2-butenol helyett 2-metil-propenolt
15 [Aldrich] alkalmazva kapjuk a cím szerinti vegyületet hidrokloridsó formájában.

A41. példa

5-(Ciklopent-2-eniloxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion

Az A39. példa eljárásával analóg módon 3-metil-2-butenol helyett racém 2-
20 -ciklopentenolt [Wiley] alkalmazva kapjuk a cím szerinti vegyületet racemát hidrokloridsó formájában.

A42. példa

5-Ciklohexiloxi-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]izoindol-1,3-dion

67 mg (0,23 mmol) A37. példa szerinti 4-(ciklohex-2-eniloxi)-ftálsav-dimetil-észtert
25 szobahőmérsékleten hidrogén atmoszférában nyomás alatt 10%-os nedves palládium/szénen (mintegy 200 mg) 5 ml THF-ben 24 órán át hidrogénezünk. A katalizátort szűréssel eltávolítjuk és az oldószert vákuumban bepároljuk. A nyers terméket flash-kromatográfiával szilikagél oszlopon tisztítjuk 0-20% DCM-es metil-alkohollal eluálva, így a 4-ciklohexiloxi-ftálsav-dimetil-észtert olaj formájában kapjuk.

30 *m/z* (APCI+) 293 (15%, [M+H]⁺), 179 (100), 261 (65).

Ezt az anyagot az A39. példa szerinti eljárásban használjuk a 4-(3-metilbut-2-

-eniloxi)ftálsav dimetil-észter helyett a cím szerinti vegyület előállításához.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,30-2,03 (m, 14H), 2,68-2,80 (m, 4H), 3,01 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 4,40-4,46 (m, 1H), 6,92-7,00 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,81 (d, 1H); *m/z* (APCI-) 463 (20%, [M-H]⁺), 381 (100%).

5 A43. példa

5-(Ciklopentiloxi)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-izoindol-1,3-dion

Az A42. példa eljárásával analóg módon 4-(ciklohex-2-eniloxi)-ftálsav-dimetil-észter helyett racém 4-(ciklopent-2-eniloxi)-ftálsav-dimetil-észtert (A41. példa) alkalmazva kapjuk a cím szerinti vegyületet racém hidrokloridsó formájában.

10 B1 és B2 példa

2-[4-(2-Diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-fenil-2,3-dihidro-izoindol-1-on

2-[4-(2-Diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-6-fenil-2,3-dihidro-izoindol-1-on

66 mg (0,14 mmol) 5-bróm-2-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-izoindol-1,3-diont (A1. példa) ml THF-ben feloldunk és 5,2 mg (0,14 mmol) nátrium-bór-hidriddel reagáltatjuk. Az elegyet 2 órán át keverjük, majd izopropanollal kezeljük, ezután további 1 órán át keverjük és 2 csepp ecetsavval kezeljük, majd 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert eltávolítjuk és a maradékot flash-kromatográfiával tisztítjuk, így körülbelül 1:1 arányú 5- és 6-bróm-szubsztituált 2-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-3-hidroxi-2,3-dihidro-izoindol-1-on izomereket kapunk (37 mg). Ezt az anyagot 2 ml diklórmétánban feloldjuk és 1 ml trietilszilánnal és 0,5 ml trifluor-ecetsavval kezeljük. Az elegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, az oldószereket vákuumban eltávolítjuk és a maradékot flash-kromatográfiával szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: metanol/diklór-metán/vizes ammónia), így a 2-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2,3-dihidro-izoindol-1-on-t 1:1 arányú 5- és 6-bróm izomerek elegyeként kapjuk (33 mg). Ezt az anyagot 5 ml benzolban feloldjuk, majd 1 ml 2 M vizes nátrium-karbonát-oldattal, 1 ml etanollal, 9 mg (0,07 mmol) fenilbórsavval és 10 mg tetrakis(trifenilfoszfin) palládium[0]-val összekeverjük és az elegyet 16 órán át refluxáltatjuk. A kisebb sűrűségű fázist dekantáljuk, szűrési segédanyaggal együtt átszűrjük, diklórmétánnal mossuk és a szűrletet bepároljuk, majd szilikagél oszlopon flash-kromatográfiával tisztítjuk (eluens: diklórmétán/metanol/vizes ammónia), majd fordított fázisú preparatív kromatográfiával (vizes MeCN/TFA) tisztítjuk a körülbelül 1:1 izomer

arányú cím szerinti vegyület TFA sójának előállításához.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,5 (bd, 12H), 3,47 (d, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,5 (t, 2H), 4,88, 4,89 (2s, 2H), 6,94-7,05 (2H, m), 7,25-7,75 (7H, m), 7,84 (0,5H, dd), 7,96 (0,5H, dd), 8,08-8,17 (1H, m), 12,5 (1H, bs) (m/z AP+) 459,

5 B3. példa

2-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-fenoxi-2,3-dihidro-izoindol-1-on

A B1/B2 példa szerinti eljárással analóg módon 5-bróm-2-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-izoindol-1,3-dion helyett 2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-fenoxi-izoindol-1,3-diont használva (A4. példa) a cím szerinti vegyületet kapjuk az 5/6-
10 -bróm-2-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-2,3-dihidro-izoindol-1-on helyett egyetlen izomerként TFA só formájában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,1 (bd, 4H), 3,1 (2H, bm), 3,5 (2H, bs), 3,89 (s, 3H), 3,9 (bs, 2H), 4,43 (2H, bs), 4,7 (s, 2H), 6,90-7,44 (m, 9H), 7,93 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 12,5 (bs 1H).

C1. példa

15 3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-7-fenoxi-3H-benzo[d][1,2,3]triazin-4-on

1,06 g (5 mmol) 2,4-dinitrobenzoesav [Aldrich] 20 ml diklórmétánban előállított oldatát 2 ml oxalil-kloriddal és 1 csepp DMF-fel reagáltatjuk. Ekkor erőteljes gázfejlődés indul meg, ami 1 óra múlva abbamarad. Az oldatot bepároljuk, így egy sárga színű savkloridot kapunk. Egy második lombikba 1,5 g (15,5 mmol) fenol és 20 ml DMF oldatát adjuk, valamint 480 mg (12 mmol, 60%-os olajos diszperzió) nátrium-hidridet. A hidrid teljes feloldódása után ehhez az oldathoz adjuk 5 perc alatt részletekben az előzőekben kapott savkloridot. Az oldatot ezután 60 °C-ra melegítjük 12 órán át, lehűtjük, az oldószereket vákuumban lepároljuk és a maradékot 50 ml 40%-os nátrium-hidroxid-oldattal és 50 ml
25 etanollal kezeljük. Az elegyet szobahőmérsékleten 12 órán át keverjük, majd 2 M vizes sósavoldattal a pH-ját 2-es értékre állítjuk és 3x100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 50 ml telített sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így sárga színű szilárd anyagot kapunk. Ezt flash-kromatográfiával tisztítjuk (etil-acetát/hexán), így 2-nitro-4-fenoxi- benzoesavat kapunk (894mg, 69%).

30 ^1H NMR (CDCl_3): δ 4,8 (1H, bs), 7,10 (1H, dd), 7,16 (1H, dd), 7,21 (1H, d), 7,26-7,31 (2H, m), 7,46 (2H, dd), 7,94, (1H, d).

445 mg-ot ebből a savból (1,72 mmol) feloldunk 10 ml diklórmétánban és 2 ml oxalil-kloriddal és 1 csepp DMF-fel kezeljük. Ekkor erőteljes gázfejlődés indul meg, ami 1 óra után abbamarad. Az oldatot bepároljuk, így sárga színű savkloridot kapunk. Ezt feloldjuk 10 ml diklórmétánban és az A4. példa szerinti 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-
5 -fenilaminnal és 0,6 g (3,49 mólekvalens) dietilizopropilaminnal polisztirol gyöngyökön reagáltatjuk. Az elegyet 12 órán át rázzuk, majd leszűrjük, bepároljuk, és flash-kromatográfiával szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: ammónia/metanol/diklórmétán), így az *N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-nitro-4-fenoxi-benzamidot sárga színű hab formájában kapjuk. (600 mg, 73%).

10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,81 (4H, m), 2,64 (4H, m), 2,94 (2H, t), 3,84 (3H, s), 4,14 (2H, t), 6,84 (1H, d), 6,93 (1H, dd), 7,08 (2H, d), 7,22-7,47 (5H, m), 7,56-7,60 (2H, m), 7,80 (1H, bs); m/z [AP+] 478 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

400 mg-ot ebből az aminből (0,83 mmol) feloldunk 40 ml etanolban és 250 mg 10%-os palládium szénnel kezeljük, majd az elegyet atmoszférikus nyomáson 18 órán át hidrogénezzük. Az elegyet ezután leszűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így kapjuk
15 a 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-benzamidot krémszínű szilárd anyag formájában (380 mg, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,99 (4H, bs), 3,14 (4H, bs), 3,24 (2H, t), 3,82 (3H, s), 4,30 (2H, t), 5,58 (2H, bs), 6,22 (1H, d), 6,30 (1H, dd), 6,81 (1H, d), 6,98 (1H, dd), 7,04 (2H, d), 7,15
20 (1H, t), 7,34-7,42 (3H, m), 7,57 (1H, d), 8,21 (1H, bs); m/z [AP+] 459 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Ebből az aminből 58 mg-ot (0,13 mmol) feloldunk 5 ml diklórmétánban és 200 μl trifluor-ecetsavval megsavanyítjuk, majd 0,1 ml butil-nitrittel [Aldrich] reagáltatjuk; így azonnal barna szín megjelenését fogjuk tapasztalni. 1 perc múlva az elegyet 0,5 ml 1,8-diazabiciklo[5,4,0]undec-7-én-nel (DBU) [Aldrich] reagáltatjuk. A szín ekkor rögtön ki-
25 fakul. Az oldószert eltávolítjuk és a maradékot flash-kromatográfiával szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: diklórmétán/metanol/ammónia), így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,83 (4H, m), 2,69 (4H, m), 3,01 (2H, t), 3,90 (3H, m), 4,24 (2H, t), 7,03 (1H, d), 7,14-7,18 (4H, m), 7,30 (1H, t), 7,50-7,54 (4H, m), 8,39 (1H, d).

A vegyületet éteres sósavoldatból kristályosítva kapjuk a hidrokloridsót halványsárga
30 szilárd anyag formájában.

C2. példa**3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-7-fenoxi-3*H*-kinazolin-4-on**

50 mg (0,11 mmol) 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-
-benzamidot (C1 példa) feloldunk 5 ml 1,2-diklóretánban és 2 ml trietilortoformiáttal
[Aldrich] reagáltatjuk, majd 12 órán át refluxáltatjuk. Az elegyet lehűtjük és 0,1 ml DBU-t
adunk hozzá. Az oldószert lepároljuk, majd a maradékot flash-kromatográfiával szilikagél
oszlopon tisztítjuk (eluens: ammónia/metanol/diklórmétán), így kapjuk a cím szerinti ter-
méket.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,86 (4H, m), 2,69 (4H, m), 3,02 (2H, t), 3,88 (3H, t), 4,24 (2H,
t), 6,89-6,93 (2H, m), 7,01 (1H,d), 7,12-7,26 (5H, m), 7,43 (2H, t), 8,07 (1H, s), 8,31 (1H,
dd).

Az anyagot éteres sósavoldatból kristályosítva kapjuk a hidrokloridsót fehér szilárd
anyag formájában.

C3. példa**3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-7-fenoxi-1*H*-kinazolin-2,4-dion**

62 mg (0,14 mmol) 2-Amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-
-benzamidot (C1 példa) feloldunk 5 ml diklórmétánban és 50 mg (0,31 mmol) karbonil-
-diimidazollal és 0,1 ml DBU-val reagáltatjuk. Az elegyet 4 órán át szobahőmérsékleten
keverjük, majd az oldószert eltávolítjuk és a maradékot flash kromatográfiával szilikagél
oszlopon tisztítjuk (eluens: ammónia/metanol/diklórmétán), így kapjuk a cím szerinti ve-
gyületet.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,79 (4H, m), 2,64 (4H, m), 2,97 (2H, t), 3,82 (3H, s), 4,20 (2H,
t), 6,46 (1H, d), 6,76-6,83 (3H, m), 6,98 (1H, d), 7,09 (2H, d), 7,23-7,27 (1H, m), 7,40-7,44
(2H, m), 8,08 (1H, d), 8,8 (1H, bs).

A vegyületet éteres sósavoldatból kristályosítva kapjuk a hidrokloridsót fehér szilárd
anyag formájában.

C4. példa**3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-metil-7-fenoxi-3*H*-kinazolin-4-on**

50 mg (0,11 mmol) 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-
-benzamidot (C1 példa) feloldunk 5 ml 1,2-diklóretánban és 2 ml trietilortoacetáttal
(Aldrich) reagáltatjuk, majd 100 °C-on 12 órán át melegítjük. Az elegyet lehűtjük és 0,1 ml

DBU-t adunk hozzá. Az oldószert lepároljuk, majd a maradékot szilikagél oszlopon flash-kromatográfiával tisztítjuk (eluens: vizes ammónia/metanol/diklórmétán), így fehér szilárd anyag formájában kapjuk a cím szerinti terméket.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,82 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,67 (4H, m), 3,00 (2H, t), 3,86 (3H, s), 4,22 (2H, t), 6,72 (1H, d), 6,77 (1H, dd), 7,00-7,04 (2H, m), 7,12-7,22 (3H, m), 7,26 (1H, t), 7,42 (2H, t), 8,22 (1H, d).

C5. példa

3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-7-fenil-3*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazin-4-on

3,0 g (15 mmol) 3-nitrobifenilt feloldunk 7,5 ml DMF-ben és 16,5 ml száraz kloroformban. Ezt az elegyet cseppenként hozzáadjuk 7,2 mg (60 mmol) kálium-terc-butoxid, 20 ml DMF és 25 ml THF előhűtött és kevert elegyéhez olyan sebességgel, hogy a hőmérsékletet -69 és -73 °C között tudjuk tartani. Amikor a beadagolást befejeztük, az elegyet további 1 percig keverjük, majd 5 ml metanolban 1,5 ml ecetsavat adunk hozzá, és hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Az elegyet 50 ml telített vizes nátrium-bikarbonát-oldattal reagáltatjuk, majd 3x50 ml diklórmétánnal extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, a maradékot flash-kromatográfiával tisztítjuk (éter/hexán). A kapott sárga anyag 30-50% diklórmetil-szubsztituált 3-nitrobifenilt és ezen kívül kiindulási anyagot tartalmaz. Az elegyet 10 ml acetonitrilben feloldjuk és 3,84 g (15 mmol) ezüst trifluormetánszulfonát és 5 ml víz oldatával kezeljük. Az elegyet 16 órán át sötétben refluxáltatjuk majd lehűtjük, az elegyet vákuumban koncentrálnak, szűrjük, és a szűrletet 3x50 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat bepároljuk és flash-kromatográfiával tisztítjuk, így kapjuk a 3-nitrobifenil-4-karbaldehidet.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,51-7,58 (3H, m), 7,29 (3H, s), 7,51-7,58 (3H, m), 7,69 (2H, dd), 8,03, 8,08 (2H, 2xd), 8,34 (1H, d), 10,49 (1H, s).

Ebből az aldehidből 454 mg-ot (2,0 mmol) feloldunk 10 ml ecetsavban és 385 mg (2,5 mmol) nátrium-perborát-tetrahidráttal reagáltatjuk, az elegyet 50 °C-on 48 órán át melegítjük, majd lehűtjük, paszta állagúvá koncentrálnak és 2x50 ml vízzel mossuk. A maradékot megszáritjuk, így fehér szilárd anyag formájában kapjuk a 3-nitrobifenil-4-karbonsavat (420 mg, 87%).

^1H NMR (CDCl_3): δ 5,5 (1H, bs), 7,48-7,56 (4H, m), 7,30 (1H, bs), 7,50-7,77 (3H, m).

Ebből a savból 417 g-ot (1,72 mmol) feloldunk 10 ml diklórmetánban és 2 ml oxalil-kloriddal és 1 csepp DMF-fel kezeljük. Erőteljes gázfejlődést figyelhetünk meg, amely 1 óra múlva abbamarad. Az oldatot bepároljuk, így sárga színű savkloridot kapunk. Ezt 10 ml diklórmetánban feloldjuk és 472 mg (2 mmol) 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilaminnal (C1. példa) és 1,0 g (3,6 mólekvalens) polisztirol gyöngyön lévő dietilizopropilaminnal reagáltatjuk. Az elegyet 12 órán át rázzuk majd leszűrjük, bepároljuk, és flash-kromatográfiával szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: ammónia/metanol/diklórmetán), így kapjuk az *N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-nitro-4-fenil-benzamidot sárga hab formájában (563 mg, 71%).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,78 (4H, bs), 2,61 (4H, bs), 2,91 (2H, t), 3,79 (3H, s), 4,10 (2H, t), 6,80 (1H, d), 6,98 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,42-7,50 (3H, m), 7,57 (2H, d), 7,66 (1H, d), 7,83 (1H, dd), 8,20 (2H, dd). m/z [AP+] 462 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Ebből az aminből 560 mg-ot (1,3 mmol) feloldunk 20 ml etanolban és 100 mg 10%-os palládium szénnel kezeljük, majd az elegyet atmoszférikus nyomáson 6 órán át hidrogénezzük. Az elegyet ezután leszűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így kapjuk a 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenil-benzamidot krémszínű szilárd anyag formájában (518 mg, 99%).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,82 (4H, m), 2,68 (4H, m), 2,96 (2H, t), 3,86 (3H, s), 4,16 (2H, t), 5,6 (2H, bs), 6,86-6,97 (4H, m), 7,35-7,58 (7H, m), 7,89 (1H, bs). m/z [AP+] 431 ($\text{M}+\text{H}^+$ 100%).

Ezt az amint a C1. példában a 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-benzamiddal azonos módon kezeljük a cím szerinti vegyület előállításához.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,86 (4H, m), 2,73 (4H, m), 3,05 (2H, t), 3,91 (3H, t), 4,29 (2H, t), 7,06 (1H, d), 7,18-7,24 (2H, m), 7,47-7,57 (3H, m), 7,76 (2H, d), 8,06 (1H, d), 8,42 (1H, d), 8,49 (1H, d).

A vegyületet Et_2O / HCl elegyből kristályosítva halványsárga szilárd anyagot kapunk.

C6. példa

3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-7-fenil-3*H*-kinazolin-4-on

2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenil-benzamid (C5. példa) alkalmazásával a C2. példa szerint a 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-benzamiddal analóg módon kapjuk a cím szerinti terméket krémszínű szilárd anyag formájában.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,83 (4H, m), 2,69 (4H, m), 3,01 (2H, t), 3,90 (3H, t), 4,24 (2H, t), 6,92-6,96 (2H, m), 7,03 (1H, d), 7,43-7,53 (3H, m), 7,72 (2H, d), 7,79 (1H, dd), 7,98 (1H, d), 8,15 (1H, s), 8,42 (1H, d).

C7. példa

3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-7-fenil-1*H*-kinazolin-2,4-dion

2-Amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenil-benzamid (C5. példa) alkalmazásával a C3. példa szerint a 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-benzamiddal analóg módon kapjuk a cím szerinti terméket.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,82 (4H, m), 2,67 (4H, m), 2,99 (2H, t), 3,83 (3H, s), 4,21 (2H, t), 6,81 (1H, d), 6,85 (1H, dd), 7,00 (1H, d), 7,23 (1H, d), 7,45-7,52 (4H, m), 7,62 (2H, d), 7,66 (1H, s), 8,21 (1H, d);

Ezt a terméket dietil-éter/HCl-ből kristályosítva a terméket krémszínű szilárd anyag formájában kapjuk.

C8. példa

3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-metil-7-fenoxi-3*H*-kinazolin-4-on

2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenil-benzamid (C5. példa) alkalmazásával a C4. példa szerint a 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-benzamiddal analóg módon kapjuk a cím szerinti vegyületet.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,85 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,69 (4H, m), 3,02 (2H, t), 3,87 (3H, t), 4,24 (2H, t), 6,76 (1H, d), 6,83 (1H, dd), 7,04 (1H, d), 7,41-7,52 (3H, m), 7,70-7,91 (3H, m), 7,91 (1H, d), 8,32 (1H, d).

C9. példa

7-Alliloxi-3-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-3*H*-kinazolin-4-on-hidroklorid

0,21 g (0,8 mmol) 4-alliloxi-2-nitro-benzoésav-allil-észtert [J. Org. Chem., **52**(18),

4086 (1987)] feloldunk 5 ml etanolban és 5 ml 40%-os nátrium-hidroxidot adunk hozzá. Az elegyet 16 órán át keverjük, majd pH=2 értékre savanyítjuk 2 M sósavoldattal. Az elegyet 3x25 ml etil-acetáttal extraháljuk és az egyesített szerves fázisokat 75 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és koncentrálnak, így 0,16 g 4-alliloxi-2-nitrobenzooesavat kapunk barna színű szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 4,72-4,74 (m, 2H), 5,29-5,45 (dd, 2H), 5,99-6,07 (m, 1H), 7,28-7,31 (dd, 1H), 7,49-7,50(d, 1H), 7,82-7,87 (d, 1H) 13,45 (bs, 1H).

Ebből a savból 0,16 g-ot (0,72 mmol) feloldunk 1 ml diklórmétánban és 0,2 ml oxalil-kloridot adunk hozzá, majd 1 csepp DMF-et. Az elegyet argon atmoszféra alatt 1 órán át keverjük, majd koncentrálnak, így kapjuk a 4-alliloxi-2-nitrobenzoil-kloridot narancsszínű szilárd anyag formájában (0,173 g). Ezt 5 ml diklórmétánban újra feloldjuk és cseppenként hozzáadjuk 154 mg (0,66 mmol) C1. példa szerinti 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamin és 72,8 mg (0,72 mmol) trietil-amin 5 ml diklórmétánban elkészített oldatához. Az elegyet 90 percig keverjük, majd az oldatot 25 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 25 ml vízzel mossuk. A maradékot magnézium-szulfáton szárítjuk és koncentrálnak, így 191,5 mg 4-alliloxi-N-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-2-nitro-benzamidot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,93 (bs, 4H), 3,04 (bm, 4H), 2,80-2,81 (bm, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,21 (bm, 2H), 4,61-4,63 (bd, 2H), 5,30-5,47 (dd, 2H), 5,98-6,08(m, 1H), 6,75-6,77 (d, 1H), 6,96-6,99 (dm, 1H), 7,14-7,17 (dm, 1H), 7,49-7,50 (d, 2H), 7,57-7,59 (d, 1H), 8,59 (s, 1H).

A fenti anyag 191 mg-jának (0,43 mmol) metanolos oldatát hozzáadjuk 72,6 mg (1,3 mmol) vaspör és 115,8 mg (2,17 mmol) ammónium-klorid és 5 ml víz oldatához. Az elegyet 90 percen át 80 °C-on melegítjük, majd Celiten forrón átszűrjük. A szűrőleplenyt 10 ml diklórmétánnal és 10 ml vízzel mossuk. A szerves fázist elválasztjuk és a vizes réteget telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meglúgosítjuk. A vizes fázist 3x10 ml diklórmétánnal extraháljuk és az egyesített szerves fázisokat 10 ml sóoldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk és koncentrálnak, így sárga színű gumi formájában kapjuk a 4-alliloxi-2-amino-N-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-benzamidot.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 1,76-1,82 (bm, 4H), 2,62-2,64 (bm, 4H), 2,92-2,85 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,12-4,16 (t, 2H), 4,51-4,53 (m, 2H), 5,28-5,42 (m, 2H), 5,63 (bs, 2H), 5,99-6,06 (m, 1H), 6,18-6,19 (d, 1H), 6,26-6,29 (dd, 1H), 6,85-6,91 (m, 3H), 7,29-7,38 (d, 1H), 7,62

(s, 1H).

Ezt az anyagot a C1. példa szerinti 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-
-fenil]-4-fenoxi-benzamiddal analóg módon a C2. példa szerinti eljárást alkalmazva kapjuk
a 7-alliloxi-3-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-3*H*-kinazolin-4-ont, amelyet éteres
5 sósavoldatból kristályosítunk és így kapjuk a cím szerinti vegyületet sárga szilárd anyag
formájában (21,5mg).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,11-2,25 (bd, 4H), 3,06 (bs, 2H), 3,54-3,57 (bd, 2H), 3,88 (bs,
5H), 4,62 (bs, 2H), 4,69-4,72 (dm, 2H), 5,35-5,53 (dd, 2H), 6,03-6,10 (m, 1H), 6,96 (bs,
2H), 7,07-7,10 (d, 1H), 7,17-7,21 (dd, 1H), 7,31-7,32 (d, 1H), 8,23-8,27 (d, 1H), 8,36 (s,
10 1H), 12,85 (bs, 1H).

D1. példa

3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-6-fenoxi-3*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazin- -4-on

600 mg (3 mmol) 5-Klór-2-nitrobenzoesavat (Aldrich) szuszpendálunk 5 ml diklór-
15 metánban és 2 ml oxalil-kloriddal és 1 csepp DMF-fel reagáltatjuk. Keverés közben azon-
nali pezsgés lép fel, ami 1 óra után megszűnik. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a
maradékot 10 ml diklórmétánban feloldjuk, majd egymás után 1,95 g (3,1 mmol/g) DIEA
gyantával és 650 mg (3 mmol) 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilaminnal reagáltat-
juk. Az elegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd leszűrjük, bepároljuk, és a
20 maradékot flash-kromatográfiával tisztítjuk (eluens: metanol% diklórmétán - vizes ammó-
nia), így sárga hab formájában kapjuk az 5-klór-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-
-fenil]-2-nitro-benzamidot.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,86 (4H, m), 2,68 (4H, m), 2,98 (2H, t), 3,87 (3H, s), 4,16 (2H,
t), 6,87 (1H, d), 6,94 (1H, dd), 7,34 (1H, d), 7,56-7,64 (3H, m), 8,09 (1H, d); *m/z* [AP+]
25 420 (100%, (M+H⁺), 422.

Ebből az anyagból 210 mg-ot (0,5 mmol) 2 ml DMF-ben 94 mg (1 mmol) fenollal és
36 mg (0,9 mmol, 60%-os olajos diszperzió) nátrium-hidriddel reagáltatunk és az elegyet
48 órán át 60 °C-on melegítjük. Az oldatot lehűtjük, bepároljuk, és a maradékot diklór-
metánban szuszpendáljuk és szűrjük. A szűrletet bepároljuk és flash-kromatográfiával szil-
30 likagél oszlopon tisztítjuk (eluens: metanol / diklórmétán / vizes ammónia), így sárga színű
viasz formájában kapjuk az *N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-nitro-5-fenoxi-
-benzamidot (200 mg, 84%).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,80 (4H, m), 2,62 (4H, m), 2,92 (2H, t), 3,82 (3H, s), 4,12 (2H, t), 6,83 (1H, d), 6,93 (1H, dd), 7,03-7,11 (4H, m), 7,26-7,41 (2H, m), 7,43 (2H, m), 7,77 (1H, m), 8,11 (1H, d) m/z [AP+] 420 (100% $\text{M}+\text{H}^+$).

Az amin 100 g-jának (0,24 mmol) 10 ml etanolban elkészített oldatát 100 mg (50% vizes) 10%-os palládium szénnel kezeljük és szobahőmérsékleten 12 órán át hidrogénez-
 5 zük. Az elegyet leszűrjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így fehér viaszos szilárd anyagként kapjuk a 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-fenoxi-benzamidot, amelynek egy részét Et_2O / HCl elegyből kristályosítjuk a hidrokloridsó előállításához.

10 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,99 – 2,11 (6H, bm), 2,97 (2H, bs), 3,39 (2H, bs), 3,77 (3H, s), 4,38 (2H, bs), 5,5 (2H, bs), 6,66 (1H, d), 6,78-6,98 (6H, m), 7,20-7,24 (1H, m), 7,36 (1H, s), 8,06 (1H, széles s), 12,5 (1H, széles s) m/z [AP+] 448 (100%, $\text{M}+\text{H}^+$).

Az amin szabad bázisának 58 mg-ját (0,13 mmol) feloldjuk 2 ml diklórmétánban és 5 csepp TFA-vel megsavanyítjuk, majd 100 μl butil-nitrittel kezeljük. Ezután rögtön mély
 15 narancs színt észlelhetünk. 1 perc múlva addig csepegtetünk be DBU-t, amíg az oldat lúgos lesz. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot flash-kromatográfiával szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: metanol/diklórmétán/vizes ammónia) a cím szerinti termék előállításához, amely éteres 1 M sósavoldattal végzett kezelés után halványsárga kristályok formájában képződik.

20 ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,11, 2,25 (4H, 2xm), 3,07 (2H, m), 3,53 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,92 (2H, m), 4,61 (2H, t), 7,08 (1H, d), 7,12 (2H, d), 7,16-7,27 (2H, m), 7,45 (2H, t), 7,64 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 8,20 (1H, d), 12,9 (1H, bs).

D2. példa

3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-6-fenoxi-3*H*-kinazolin-4-on

25 25 mg (0,055 mmol) 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-fenoxi-benzamid [D1 példa] 1 ml 1,2-diklóretánban elkészített oldatát 2 ml trietilortoformiáttal kezeljük és az elegyet 16 órán át 80 °C-on melegítjük. Az elegyet lehűtjük, 1 csepp DBU-t adunk hozzá és bepároljuk. A maradékot flash-kromatográfiával szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: metanol - diklórmétán - vizes ammónia), így kapjuk a cím szerinti vegyületet.

30 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,83 (4H, m), 2,67 (4H, m), 2,99 (2H, t), 3,88 (3H, s), 4,22 (2H, t), 6,89-6,92 (2H, m), 7,01 (1H, d), 7,08 (2H, d), 7,17 (1H, t), 7,38 (2H, t), 7,53 (1H, dd),

7,76 (1H, d), 7,84 (1H, d), 8,05 (1H, s).

A vegyületet 1 M éteres sósavoldattal kezelve halványsárga kristályokat kapunk.

D3. példa

3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-6-fenoxi-1*H*-kinazolin-2,4-dion

25 mg (0,055 mmol) 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-fenoxi-benzamid [D1. példa] 1 ml diklórmétánban előállított oldatát 16 mg (0,1 mmol) karbonil-diimidazollal és 1 csepp DBU-val reagáltatjuk. Az elegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük majd bepároljuk, és a maradékot flash-kromatográfiával szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: metanol / diklórmétán / vizes ammónia), így kapjuk a cím szerinti vegyületet.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,84 (4H, m), 2,0 (1H, széles s), 2,74 (4H, m), 3,03 (2H, t), 3,82 (3H, s), 4,23 (2H, t), 6,77-6,84 (2H, m), 6,98-7,03 (4H, m), 7,12 (1H, t), 7,31-7,36 (3H, m), 7,71 (1H, d).

A vegyületet éteres 1 M sósavoldattal kezelve kristályosítjuk fehér HCl só formájában.

D4. példa

3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-metil-6-fenoxi-3*H*-kinazolin-4-on

25 mg (0,055 mmol) 2-amino-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-fenoxi-benzamid (D1. példa) 1 ml 1,2-diklóretánban elkészített oldatát 2 ml trietilortoacetáttal reagáltatjuk és az elegyet 80°C-on 2 órán át melegítjük. Az elegyet lehűtjük, 1 csepp DBU-t adunk hozzá és bepároljuk. A maradékot flash-kromatográfiával szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: metanol / diklórmétán / vizes ammónia), így kapjuk a cím szerinti vegyületet.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,83 (4H, m), 2,27 (3H, s), 2,69 (4H, m), 3,01 (2H, t), 3,86 (3H, s), 4,23 (2H, t), 6,72 (1H, d), 6,77 (1H, dd), 7,00-7,06 (3H, m), 7,14 (1H, t), 7,36 (2H, dd), 7,48 (1H, dd), 7,67 (1H, d), 7,77 (1H, d).

A vegyületet éteres 1 M sósavoldattal kezelve kristályosítjuk fehér HCl só formájában.

D5. példa

6-(4-Klór-fenil)-3-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3*H*-kinazolin-4-on

2,74 g (11,7 mmol) 4'-Klór-4-nitro-bifenilt [J. Amer. Chem. Soc; **68**; 404 (1946)]

feloldunk 20 ml DMF-ben és 6 ml THF-ben, és 5,26 g (47 mmol) kálium-terc-butoxidot adunk hozzá. A kevert elegyet -73 °C-ra hűtjük, majd 6 ml THF-es kloroform oldatot adunk lassan hozzá, a hőmérsékletet fenntartva. További 1 perc után a reakciót 5 ml ecetsav hozzáadásával kioltjuk. Az elegyet 200 ml vízbe öntjük és diklórmétánnal extraháljuk.

- 5 A nyers terméket flash-kromatográfiával szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: diklórmétán / hexán), így kapjuk a 4'-klór-3-(1,1-diklór-metil)-4-nitro-bifenilt 63%-os hozammal.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8,33 (s) 1H; 8,10 (d) 1H; 7,7 (d) 1H; 7,68 (s) 1H; 7,55 (d) 2H; 7,50 (d) 2H.

- 0,4 g (1,26 mmol) 4'-Klór-3-(1,1-diklórmetil)-4-nitrobifenilt feloldunk 15 ml (0,5 M) metanolos nátrium-metoxidban. Az elegyet 12 órán át argon atmoszféra alatt refluxáltatjuk. Az oldószert bepároljuk, és a maradékot 15 ml 1,4-dioxánnal és 1 ml vízzel felhígítjuk, majd néhány csepp koncentrált sósavat adunk hozzá. A reakcióelegyet 100 °C-on 4 órán át keverjük. Az oldószert ezután lepároljuk, és a nyers elegyet flash-kromatográfiával szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: diklórmétán petroléterben), így kapjuk a 4'-klór-4-nitrobifenil-3-karbaldehydet (0,32 g, 1,26 mmol); *m/z* (APCI-) 260 (40%, [M-H]⁻), 231 (100%).
- 15

- Ennek az aldehydnek 0,32 g-ját (1,26 mmol) feloldjuk 5 ml ecetsavban és 0,23 g (1,5 mmol) nátrium-perborátot adunk hozzá. A kapott elegyet 50 °C-on 16 órán át keverjük. Az elegyet ezután lehűtjük, az oldószert lepároljuk, etil-acetátot adunk hozzá és a szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, így kapjuk a 4'-klór-4-nitrobifenil-3-karbonsavat (0,14 g, 41%). *m/z* [APCI-] 276 (100%, [M-H]⁻), 247 (60%).
- 20

- Ebből a savból 0,14 g-ot (0,5 mmol) feloldunk 2 ml diklórmétánban, és 87 µl (1 mmol) oxalil-kloridot adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten argon atmoszféra alatt 60 percig keverjük. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot 0,10 g (0,44 mmol) 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenilamin (A4. példa) és 70 µl (0,5 mmol) trietil-amin 4 ml diklórmétánban elkészített oldatához adjuk. Az elegyet szobahőmérsékleten 90 percig argon atmoszféra alatt keverjük, majd telített vizes 5 ml mennyiségű nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 5 ml sóoldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, az oldószert lepároljuk, és a maradékot szilikagél oszlopon flash-kromatográfiával tisztítjuk (eluens: metanol/diklórmétán/vizes ammónia). A 4'-klór-4-nitrobifenil-3-karbonsav-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amidot 54%-os hozammal kapjuk; *m/z* [APCI⁺] 496 (100%, M+H⁺).
- 30

45 mg (0,81 mmol) vasport és 72 mg (1,35 mmol) ammónium-kloridot 2 ml vízben összekeverünk és 0,13 g (0,27 mmol) 4'-klór-4-nitrobifenil-3-karbonsav [3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]amidot adunk hozzá 2 ml metil-alkoholban feloldva. Az elegyet 80 °C hőmérsékleten 90 percig keverjük, majd forrón leszűrjük. 30 ml diklórmetánt adunk hozzá, és a szűrletet lehűtjük. A szerves fázist 10 ml vízzel, 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 10 ml sóoldattal mossuk, majd megszáritjuk, és az oldószert lepároljuk, így egy sárga gumit kapunk. Ezt 10 ml 1,2-diklóretánban és 4 ml trietil-ortoformiátban feloldjuk. Az elegyet 16 órán át argon atmoszféra alatt refluxáltatjuk majd lehűtjük, és 0,2 ml DBU-t adunk hozzá, ezután 10 percig szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot flash-kromatográfiával szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: metanol/diklórmetán/vizes ammónia), így a vegyületet narancsszínű gumiként kapjuk.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,78-1,86 (m, 4H), 2,65-2,78 (m, 4H), 2,99 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 6,92-6,95 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,54 (s, 1H).

A vegyületet éteres sósavoldattal kezelve alakíthatjuk hidrokloridsóvá.

E1. példa

3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-il-etoxi)-fenil]-6-fenil-3 H-tieno[2,3-d]-triazin-4-on

100 mg (0,44 mmol) 6-fenil-3H-tieno[2,3-d][1,2,3]-triazinont [Indian Journal of Chemistry, 9, 1209 (1971)] és 103 mg (0,44 mmol) 3-metoxi(4-pirrolidin-1-iletoxi)fenilamint (A4. példa) 5 ml xilolban 16 órán át refluxáltatunk. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot kromatográfiával dezaktivált semleges alumínium-oxidon kromatografáljuk (eluens: etil-acetát/metanol), így kapjuk a 2-amino-5-fenil-tiofén-3-karbonsav-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amidot 38%-os hozammal.

¹H NMR (CDCl₃): δ 10,7 (bs, 1H), 9,4 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,39 (t, 2H), 7,3 (dd, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,29 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,51 (m, 4H), 1,98 (m, 4H); *m/z* [ES⁺], 438, [ES⁻] 436.

Ebből az anyagból 50 mg-ot (0,114 mmol) kezelünk 1 ml butil-nitrittel 5 ml diklórmetánban szobahőmérsékleten. A nyers terméket flash-kromatográfiával szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: diklórmetán / metanol / vizes ammónia), így kapjuk a cím szerinti vegyületet.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,87 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,18 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 3,67 (m, 4H), 1,82 4H.

E2. példa

3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-il-etoxi)-fenil]-6-fenil-3-H-tieno-[2,3-d]pirimidin-4-on

28 mg (0,064 mmol) 2-amino-5-fenil-tiofén-3-karbonsav-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)fenil]-amidot (E1 példa) 95 °C-on 5 ml trietil-ortoformiátban 24 órán át keverünk. Az elegyet lehűtjük, 4 csepp DBU-t adunk hozzá, és az illékony anyagokat eltávolítjuk. A nyers terméket szilikagél oszlopon kromatográfiával tisztítjuk (eluens: diklórmétán / metanol / vizes ammónia), így kapjuk a cím szerinti terméket.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,06 (s, 1H), 7,73 (s, 1H) 7,68 (d, 2H) 7,42 (t, 3H), 7,35 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,92 (s, 1H) 4,23 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,84 (m, 4H).

F1. példa

3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-6-fenil-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-on

80 mg (0,16 mmol) 3-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-2-(metiltio)-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-on (F2 példa) 10 ml etanolban előállított oldatát 50 mg Raney-nikkelrel [W10] kezeljük szobahőmérsékleten 1 órán át keverve. Az oldószert lepároljuk, és a maradékot fordított fázisú preparatív kromatográfiával tisztítjuk (eluens: acetonitril / víz/TFA), így a cím szerinti terméket a trifluoracetát só formájában kapjuk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,25 (bs, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,05 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 4,46 (t, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,64 (t, 2H), 3,12 (m, 2H) 2,18 (m, 4H) 448.

F2. példa

3-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-2-(metiltio)-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-on

2 g (8,54 mmol) 5-fenil-3-amino-tiofénkarbonsav-metil-észtert [Lancaster] és 2 g (8,54 mmol) 2,2'-bisz-piridil-tionátot (Aldrich) feloldunk 20 ml diklórmétánban, majd az A4. példa szerinti 3-metoxi(4-pirrolidin-1-iletoxi)fenilamin 20 ml diklórmétános oldatát adjuk hozzá. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, az oldószert eltávolítjuk, és a terméket szilikagél oszlopkromatográfiával tisztítjuk (eluens: metanol / diklórmétán),

így kapjuk a 3-{3-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-tioureido}-5-fenil-tiofén-2-karbonsav-metil-észtert 52%-os hozammal.

¹H NMR (CDCl₃): δ 10,60 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,40 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 6,88 (m, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,98 (t, 2H), 2,66 (m, 4H), 1,83 (m, 4H). *m/z* 512 (ES+) 510 (ES-).

Ebből az észterből 300 mg-ot (0,56 mmol) és 162 mg (1,17 mmol) kálium-karbonátot felszuszpendálunk 5 ml száraz DMF-ben és ezt 83 mg (0,59 mmol) metil-jodiddal 1 ml DMF-ben reagáltatjuk. Ha a beadást befejeztük, az elegyet bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiával tisztítjuk (eluens: diklórmétán / metanol), így a cím szerinti terméket 50%-os hozammal kapjuk.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,72 (d, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,05 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,52 (s, 3H), 2,08 (m, 4H).

F3. példa

3-[3-Metoxi-4-(pirrolidin-1-il-etoxi)fenil-6-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-on

100 mg (0,2 mmol) 3-{3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-tioureido}-5-fenil-tiofén-2-karbonsav-metil-észtert (F2 példa) 10 ml toluolban 16 órán át refluxáltatunk. A terméket a lehűtött oldatból szűréssel gyűjtjük össze 42%-os hozammal.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,80 (m, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,03 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,98 (t, 2H), 2,70 (m, 4H), 1,76 (m, 4H); *m/z* [ES+] 480; (ES-) 478.

G1. példa

2-[3-Metoxi-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-fenil]-5-fenoxi-izoindol-1,3-dion

900 mg (5,0 mmol) 6-Nitroindanont [J.Med.Chem., **19**, 472-475 (1976)] felszuszpendálunk 25 ml diklórmétánban és 0,05 ml trifluormetánszulfonsavat adunk hozzá. A kapott oldatot jégen lehűtjük. Egy második lombikban 10 g m-klórperoxibenzoésavat (55%, Aldrich) szuszpendálunk diklórmétánban és néhány percig keverjük. Az oldhatatlan anyagot szűréssel elválasztjuk, egy hidrofób membránon átszűrve és a szűrletet bepároljuk, így egy fehér port kapunk. Ebből az anyagból 2,6 g-ot részletenként hozzáadunk az indanonhoz és a kapott szuszpenziót 72 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakció-

elegyet 10 ml diklórmétánnal és 10 ml 20%-os vizes nátrium-diszulfittal felhígítjuk. A vizes fázist 3x30 ml diklórmétánnal extraháljuk és az egyesített szerves fázisokat telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal (20 ml), 10 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, így 1,1 g mintegy 70%-os tisztaságú 7-nitro-kromán-2-ont kapunk barna szilárd anyag formájában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,01 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 3,14 (d, 2H), 2,86 (d, 2H).

1,1 g (körülbelül 4,2 mmol) nyers 7-nitro-kromán-2-ont feloldunk 15 ml tetrahidrofuranban. 0,35 ml pirrolidint adunk hozzá, és a reakcióelegyet 1 órán át keverjük. Az oldatot szilikán adszorbeáltatjuk és diklórmétános metanollal eluáljuk. 900 mg (3,40 mmol) 3-(2-hidroxi-4-nitrofenil)-1-pirrolidin-1-il-propán-1-ont kapunk barna színű szilárd anyaggént.

^1H NMR (CDCl_3): δ 10,62 (br, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,66 (dd, 1H); 7,17 (d, 1H); 3,47 (m, 2H); 3,36 (m, 2H); 3,00 (m, 2H); 2,70 (m, 2H); 1,92 (m, 4H); MS (ES+) 265,2 ($\text{M}+\text{H}^+$; 100%).

Ebből az amidből 900 mg-ot (3,4 mmol) feloldunk 100 ml dimetil-formamidban és 516 mg kálium-karbonátot adunk hozzá, majd 0,6 ml (3,7 mmol) jódmetánt adunk hozzá. Az oldatot 5 órán át keverjük, majd vákuumban koncentrálnak. A megmaradó olajat 50 ml etil-acetát és 50 ml víz elegyében megosztjuk és a vizes fázist 3x50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 20 ml sóoldattal mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk, így 900 mg (3,2 mmol) 3-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ont kapunk fekete színű olaj formájában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,78 (dd, 1H, $J=8,2$ Hz, 2,2 Hz); 7,68 (d, 1H, $J=2,2$ Hz); 7,36 (d, 1H, $J=8,2$ Hz); 3,93 (s, 3H); 3,46 (t, 4H, $J=6,6$ Hz); 3,34 (t, 2H, $J=7,7$ Hz); 2,55 (t, 2H, $J=7,7$ Hz); 1,89 (m, 4H).

Ebből az amidből 900 mg-ot (3,2 mmol) feloldunk 150 ml tetrahidrofuranban és 10 ml 1M borán/tetrahidrofuran eleggyel reagáltatjuk. A reakcióelegyet 4 órán át 50 °C-on melegítjük, majd további 10 ml borán/THF oldatot adunk hozzá. További 16 órán át végzett melegítés után egy harmadik 10 ml-es adagot adunk hozzá, és a melegítést még 3 órán át folytatjuk. A reakcióelegyet lehűtjük és 10 ml metanolt adunk hozzá, majd 0,5 ml koncentrált sósavat adunk be. Az elegyet 80 °C-on 1 órán át melegítjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 50 ml etil-acetát és 50 ml víz elegyében megosztjuk és a vizes fázist

3x50 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat 20 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A kapott nyers barna olajat szilikagél oszlopon kromatográfiával tisztítjuk (eluens: metanol/diklórmétán). 186 mg (22%) 1-[3-(2-metoxi-4-nitrofenil)-propil]-pirrolidint kapunk színtelen olaj formájában.

5 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,80 (dd, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,20 (m, 2H), 2,82 (m, 2H); 2,68 (m, 4H); 2,16 (m, 4H); 1,86 (m, 2H).

Ebből az aminból 186 mg-ot (0,7 mmol) feloldunk 20 ml 4:1 arányú etanol/THF elegyben, és 100 mg (10% nedves paszta) palládium szenet adunk hozzá. Az elegyet hidrogén atmoszféra alatt 16 órán át keverjük, majd szűrési segédanyaggal leszűrjük és bepároljuk, így 148 mg 3-metoxi-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-fenilamint kapunk színtelen olaj formájában.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,88 (m, 1H); 6,21 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,61 (br, 2H); 2,49 (m, 8H); 1,77 (m, 6H).

15 Ezt az amint az A4. példa eljárásában a 3-metoxi-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-fenilamin helyett használjuk 2-[3-metoxi-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-fenil]-5-fenoxi-izoidol-1,3-dion előállításához.

G2. példa

4-(1,3-Dioxo-5-fenoxi-1,3-dihidro-izoidol-2-il)-2-metoximetoxi-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamid

20 345 mg (2 mmol) 2-klór-4-nitrofenol [Specs] 5 ml DMF-ben készített oldatát 140 mg (3,5 mmol, 60%-os olajos diszperzió) nátrium-hidriddel kezeljük, majd 193 mg (182 μl , 2,4 mmol) klórmetilmetil-étert adunk hozzá. Az elegyet 24 órán át keverjük, majd 5 ml metanolt adunk hozzá, és a keverést további 1 órán át folytatjuk, ezután az egészet bepároljuk, a maradékot diklórmétánban feloldjuk, leszűrjük, bepároljuk, és a maradékot flash-

25 -kromatográfiával tisztítjuk (diethyl-éter/hexán), így színtelen olaj formájában kapjuk az 1-klór-2-metoximetoxi-4-nitro-benzolt.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3,55 (3H, s), 5,35 (2H, s), 7,53 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 8,05 (1H, d).

30 Ebből az anyagból 445 mg-ot (2,05 mmol) feloldunk 5 ml DMF-ben, és ezt 288 mg (2,5 mmol) N-2-hidroxiethylpirrolidinnel kezeljük, majd 90 mg (2,3 mmol, 60%-os olajos diszperzió) nátrium-hidridet adunk hozzá. Az elegyet 80 °C-on 8 órán át melegítjük, majd

szobahőmérsékletre hűtjük, és itt 30 órán át keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot flash-kromatográfiával tisztítjuk (vizes ammónia/metanol/diklórmétán), így 449 mg (1,5 mmol) 1-[2-(2-metoximetoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-pirrolidint kapunk viaszzerű szilárd anyagként.

5 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,81 (4H, m), 2,66 (4H, m), 2,97 (2H, t), 3,53 (3H, s), 4,25 (2H, t), 5,26 (2H, s), 6,95 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,00 (1H, d).

Ebből az anyagból 449 mg-ot (1,5 mmol) feloldunk 30 ml etanolban és 100 mg 10%-os palládium szénen 6 órán át szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort szűréssel eltávolítjuk és a szűrletet bepároljuk, így fehér szilárd anyag formájában kapjuk a 3-
10 -metoximetoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamint.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,80 (4H, m), 2,64 (4H, m), 2,86 (2H, t), 3,4 (2H, széles s), 3,50 (3H, s), 4,07 (2H, t), 5,16 (2H, s), 6,28 (1H, dd), 6,54 (1H, d), 6,76 (1H, d).

Ezt az anyagot az A4. példában ismertetett módon a 4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenilaminnal azonos módon reagáltatjuk 3-fenoxiftálsav-anhidriddel a cím szerinti
15 vegyület előállításához, amely hígított TFA-ból trifluoracetát sóként kristályosítható.

G3. példa

2-[3-(2-Metoxi-etoxi)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-fenoxi-izoindol-1,3-dion

A G2 példa eljárásával analóg módon klórmetil-metil-éter helyett 2-metoxietil-kloriddal (Aldrich) reagáltatjuk a 2-klór-4-nitrofenolt a cím szerinti vegyület előállításá-
20 hoz, amely hígított TFA-ból trifluoracetát sóként kristályosodik.

G4. példa

2-[3-Metoximetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-fenoxi-izoindol-1,3-dion

A G2 példa eljárásával analóg módon az 1-klór-2-metoximetoxi-4-nitro-benzol helyett 1-klór-2-metoximetil-4-nitro-benzolt [US 5084449 A] alkalmazunk a cím szerinti
25 vegyület előállításához, melynek trifluoracetát sóját fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

G5. példa

2-[3-Hidroxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5-fenoxi-izoindol-1,3-dion

A G2. példa szerinti 4-(1,3-dioxo-5-fenoxi-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-2-metoximetoxi-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamidot 1 ml 1M diklórmétános trifluor-
30 -ecetsavval reagáltatjuk. 30 perc múlva az oldószert eltávolítjuk, és így a cím szerinti vegyületet trifluoracetát só formájában kapjuk.

G6. példa

2-{4-[2-(2,5-Dimetil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-5-fenoxi-izoindol-1,3-dion

A 2,5-dimetil-pirrolidint a G11. példában ismertetettek szerint az azetidinhez hasonlóan reagáltatjuk először 1-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etanon előállításához.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,86 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,85 (bm, 2H), 4,12 (bm, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,11 (bm, 1H), 1,99 (bm, 1H), 1,70 (bm, 2H), 1,30 (m, 6H).

Ezt az anyagot a 19. példában leírtak szerint az 1-azetidin-1-il-2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etanonhoz hasonlóan reagáltatjuk, így kapjuk az 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-2,5-dimetil-pirrolidint.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,89 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,15 & 1,05 (d, 6H).

Ezt az anyagot a G11. példával analóg módon az 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-azetidinhez hasonlóan reagáltatjuk, így kapjuk a cím szerinti vegyületet mezo izomerek és enantiomerek elegyeként.

G7. példa

2-{4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-5-fenoxi-izoindol-1,3-dion

A 2-metilpirrolidint a G11. példában ismertetettek szerint az azetidinhez hasonlóan reagáltatjuk, így először 2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-1-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etanont kapunk.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,84 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,23 (bm, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,53 (bm, 2H), 1,96 (bm, 4H), 1,20 (d, 3H).

Ezt a 19. példában ismertetettek szerint az 1-azetidin-1-il-2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etanonhoz hasonlóan reagáltatjuk, így kapjuk az 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-2-metil-pirrolidint.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,89 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 2,66 (q, 1H, $J=6,5$ Hz), 2,4 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,14 (d, 3H, $J=6,07$ Hz).

Ezt az anyagot a G11. példában ismertetettek szerint az 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-azetidinhez hasonlóan reagáltatjuk, így kapjuk a cím szerinti vegyületet.

G8. példa**2-{4-[2-(2-Metil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-5-fenoxi-izoindol-1,3-dion**

A 2-metilpiperidint a G11. példában ismertetettek szerint az azetidinhez hasonlóan reagáltatjuk, így kapjuk először a 2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-1-(2-metil-piperidin-1-il)-etanont.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,85 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,72–1,65 (bm, 6H), 1,30–1,13 (bm, 6H); m/z [AP+] 309,2 (MH^+ , 100%).

Ezt az anyagot a 19. példával analóg módon az 1-azetidin-1-il-2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etanonhoz hasonlóan reagáltatjuk, így kapjuk az 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-2-metil-piperidint.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,86 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,91 (bm, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,85 (bm, 2H), 1,63 (bm, 4H), 1,56–1,50 (bm, 2H), 1,32–1,21 (bm, 6H); m/z [AP+] 323,2 (MH^+ , 100%).

Ezt az anyagot a G11. példában ismertetettek szerint az 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-azetidinnel analóg módon reagáltatjuk, így kapjuk a cím szerinti vegyületet.

G9. példa**2-{4-[2-((*cisz*)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-5-fenoxi-izoindol-1,3-dion**

A 2,5-(*cisz*)-Dimetilpiperidint a G11. példában ismertetettek szerint az azetidinhez hasonlóan reagáltatjuk, így kapjuk először az 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-(*cisz*)-2,6-dimetil-piperidint.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,89 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,17 (q, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,84 (q, 1H), 2,39 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,33 (m, 2H), 1,12 (d, 3H).

Ezt az anyagot a 19. példában ismertetettek szerint az 1-azetidin-1-il-2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etanonhoz hasonlóan reagáltatjuk, így kapjuk az 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-(*cisz*)-2,6-dimetil-piperidint.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,89 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,11 (t, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,55 (bm, 2H), 1,32 (m, 3H), 1,18 (d, 6H).

Ezt az anyagot a G11. példában ismertetettek szerint az 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-azetidinnel analóg módon reagáltatjuk a cím szerinti vegyület előállításához.

G10. példa

**2-{4-[2-(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-5-fenoxi-
-izoindol-1,3-dion**

A 2,2,6,6-tetrametilpiperidint a G11. példában ismertettek szerint az azetidinhez
5 hasonlóan reagáltatjuk, így kapjuk első lépésben a 2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-1-(2,2,6,6-
-tetrametil-piperidin-1-il)-etanont.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,84 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,96 (s,
3H), 1,77 (bm, 6H), 1,49 (s, 12H).

Ezt az anyagot a 19. példában ismertettek szerint az 1-azetidin-1-il-2-(2-metoxi-4-
10 -nitro-fenoxi)-etanonhoz hasonlóan reagáltatjuk, így kapjuk az 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-
-fenoxi)-etil]-2,2,6,6-tetrametil-piperidint.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,89 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 3,96 (m, 5H), 2,99 (t,
2H), 1,55 (bm, 2H), 1,08 (s, 12H).

Ezt az anyagot a G11. példában ismertettek szerint az 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-
15 -fenoxi)-etil]-azetidinhez hasonlóan reagáltatjuk a cím szerinti vegyület előállításához.

G11. példa

2-[4-(2-Azetidin-1-il-etoxi)-3-metoxi-fenil]-5-fenoxi-izoindol-1,3-dion

3,12 g (15,9 mmol) (2-metoxi-4-nitro-fenoxi)ecetsav [FEBS Lett., **153**(2), 431
(1983)] 100 ml diklórmétánban előállított szuszpenzióját jégfürdőben 0 °C-ra hűtjük, majd
20 5,26 g (41,7 mmol) oxalil-kloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet 45 percig keverjük, és
így egy tiszta oldatot kapunk. Az oldószereket vákuumban eltávolítjuk, így kapjuk a (2-
-metoxi-4-nitro-fenoxi)-acetyl-kloridot halványsárga színű szilárd anyag formájában (3,41
g, 100%).

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,87 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,98 (s,
25 3H).

A savklorid 300 mg-jának oldatát (1,22 mmol) feloldjuk 12 ml diklórmétánban és 76
mg (1,34 mmol) azetidinnel reagáltatjuk, majd 370 mg (3,66 mmol) trietil-amint adunk
hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten argon atmoszféra alatt 16 órán át keverjük.
Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és így egy sötét barna színű olajat kapunk, amelyet
30 szilikagél oszlopon flash-kromatográfiával tisztítjuk (eluens: diklórmétán / metanol / vizes
ammónia), így 150 mg (46%) 1-azetidin-1-il-2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etanont kapunk

sárga olaj formájában.

¹H NMR (CDCl₃): 7,88 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,34 (q, 2H).

Ezt az amidot feloldjuk 15 ml THF-ben, majd 5,6 ml (1M THF-es oldat) boránt adunk hozzá. A reakcióelegyet 18 órán át 50°C-on argon atmoszféra alatt keverjük. Fölös mennyiségű boránt metil-alkohol, majd 200 µl 2 M vizes sósav cseppenkénti hozzáadásával közömbösítjük. Az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradék olajat etil-acetát és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát (20 ml) elegyében megosztjuk. A vizes fázist 3x50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos fázisokat sóoldattal mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így az 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-azetidint halvány vörös olaj formájában kapjuk (53 mg, 38%).

¹H NMR (CDCl₃): 7,89 (dd, 1H, J=8,9), 7,73 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,35 (t, 4H), 2,91 (t, 2H), 2,13 (t, 2H).

53,5 mg (0,21 mmol) 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-azetidint feloldunk 7 ml 1:1 arányú THF/etanol elegyben, és 150 mg 10%-os palládium szenet adunk hozzá. A reakcióelegyet hidrogén atmoszféra alatt 50 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A katalizátort szűrési segédanyaggal leszűrjük, és a szűrletet bepároljuk, így 47 mg (100%) 4-[2-azetidin-1-il-etoxi]-3-metoxi-fenilamint kapunk barna színű olaj formájában. Ezt az anyagot reagáltatjuk 3-fenoxiftálsav-anhidriddel az A4. példában ismertetettek szerint a 4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenilaminhoz hasonlóan a cím szerinti vegyület előállításához.

G12. példa

2-{4-[2-(7-Aza-biciklo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-5-fenoxi-izoindol-1,3-dion

7-Aza-biciklo[2,2,1]heptánt [J. Am. Chem. Soc., **111**(5), 1776-81 (1989)] a G11. példában leírtak szerint az azetidinhez hasonlóan reagáltatunk a cím szerinti vegyület előállításához.

G13. példa

2-{4-[2-(2-Aza-biciklo[2,2,2]oct-2-il)-etoxi]-3-metoxi-fenil}-5-fenoxi-izoindol-1,3-dion

2-Aza-biciklo[2,2,2]oktánt [J. Am. Chem. Soc., **111**(5), 1776-81 (1989)] a G11. pél-

dában leírtak szerint az azetidinhez hasonlóan reagáltatunk a cím szerinti vegyület előállításához.

G14. példa

2-{3-Metoxi-4-[2-(4-fenil-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil}-5-fenoxi-izoindol-1,3-dion

5 4-Fenilpiperidint [AstaTech] a G11. példában leírtak szerint az azetidinhez hasonlóan reagáltatunk a cím szerinti vegyület előállításához.

G15. példa

5-Fenoxi-2-(2-pirrolidin-1-ilmetil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-izoindol-1,3-dion

10 2-Pirrolidin-1-ilmetil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilamint [WO 0121577 A2] az A4. példában leírtak szerint a 4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenilaminhoz hasonlóan 3-fenoxiftálsav-anhidriddel kezelünk a cím szerinti vegyület előállításához.

G16. példa

Dimetil-[7-(5-fenoxi-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-kromán-3-ilmetil]-amin

15 3-Dimetilaminometil-kromán-7-il-amint [WO 0121577 A2] az A4. példában leírtak szerint a 4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenilaminhoz hasonlóan 3-fenoxiftálsav-anhidriddel kezelünk a cím szerinti vegyület előállításához.

G17. példa

5-Fenoxi-2-(6-pirrolidin-1-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-izoindol-1,3-dion

20 6-Pirrolidin-1-ilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-ilamint [WO 0121577 A2] az A4. példában leírtak szerint a 4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenilaminhoz hasonlóan 3-fenoxiftálsav-anhidriddel kezelünk a cím szerinti vegyület előállításához.

G18. példa

5-Fenoxi-2-(3-Pirrolidin-1-ilmetil-2H -kromén-7-il)-izoindol-1,3-dion

25 3-Pirrolidin-1-ilmetil-2H-kromén-7-ilamint [WO 0121577 A2] az A4. példában leírtak szerint a 4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenilaminhoz hasonlóan 3-fenoxiftálsav-anhidriddel kezelünk a cím szerinti vegyület előállításához.

G19. példa**5-Fenoxi-2-(6-pirrolidin-1-ilmetil-7,8-dihidro-naftalin-2-il)-izoindol-1,3-dion**

6-Pirrolidin-1-ilmetil-7,8-dihidro-naftalin-2-ilamint [WO 0121577 A2] az A4. példában leírtak szerint a 4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenilaminhoz hasonlóan 3-fenoxiftálsav-anhidriddel kezelünk a cím szerinti vegyület előállításához.

G20. példa**2-[3-Metoxi-4-[3-(4-fenil-piperidin-1-il)-propoxi]-fenil]-5-fenoxi-izoindol-1,3-dion**

4-Fenil-piperidint [Aldrich] a G21. példában leírtak szerint a pirrolidinhez hasonlóan reagáltatunk a cím szerinti vegyület előállításához.

G21. példa**2-[3-Metoxi-4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-5-fenoxi-izoindol-1,3-dion**

0,685 g (4,93 mmol) 3-bróm-1-propanolt, 1 g (5,91 mmol) 4-nitrogvajakolt és 1,49 g (7,36 mmol) tributilfoszfint 20 ml tetrahidrofuranban feloldunk és 1,49 g (mmol) 1,1'-(azodikarbonil)dipiperidinnel reagáltatunk, amelyet részletenként 5 perc alatt adunk hozzá, és a kapott elegyet 16 órán át keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 25 ml etil-acetát és 25 ml 0,5 M sósav elegyében megosztjuk. A szerves fázist 4x25 ml 0,5 M nátrium-hidroxid-oldattal, 25 ml vízzel és 25 ml telített sóoldattal mossuk, majd megszáritjuk és koncentrálnak, így halványsárga szilárd anyagot kapunk. Ezt flash-kromatográfiával szilikagél oszlopon tisztítjuk (eluens: etil-acetát/hexán), így 300 mg (21%) 1-(3-bróm-propoxi)-2-metoxi-4-nitro-benzolt fehér színű szilárd anyag formájában.

¹H NMR (DMSO) δ 2,26-2,33 (m, 2H), 3,64-3,67 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,21-4,24 (t, 2H), 7,20-7,23 (d, 1H), 7,74-7,75 (d, 1H), 7,88-7,91 (dd, 1H).

Ebből az anyagból 100 mg-ot (0,34 mmol) reagáltatunk 27 mg (0,37 mmol) pirrolidinnel, és 96,7 mg (0,68 mmol) kálium-karbonáttal 10 ml DMF-ben. Az elegyet 16 órán át 70 °C-on melegítjük, és a kapott oldatot 25 ml víz és 25 ml etil-acetát elegyében megosztjuk. A szerves fázist extraháljuk és 10 ml vízzel, majd 5 ml sóoldattal mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk, majd koncentrálnak, így 90 mg (94%) 1-[3-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-propil]-pirrolidint kapunk.

¹H-NMR (DMSO) δ 1,66-1,70 (m, 4H), 1,89-1,96 (m, 2H), 2,44-2,55 (m 6H), 3,88(s, 3H), 4,14-4,18 (t, 2H), 7,17-7,19 (d, 1H), 7,73-7,75 (d, 1H), 7,87-7,9 (dd, 2H).

Ebből az aminból 90 mg-ot (0,32 mmol) feloldunk 5 ml etanolban és reagáltatjuk 40 mg 10%-os palládium szénnel, majd az elegyet hidrogén atmoszféra alatt 16 órán át keverjük. Az elegyet Celite dugón átszűrjük és a szűrletet koncentrálnak, így 75 mg (93%) 3-metoxi-4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenilamint kapunk barna olaj formájában.

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 1,66-1,69(m, 4H), 1,76-1,79(m, 2H), 2,44(bm, 6H), 3,66(s, 3H), 3,79-3,82(t, 2H), 4,64(bs, 2H), 6,02-6,05(dd, 1H), 6,24-6,25(d, 1H), 6,61-6,63(d, 1H).

Ezt az anilint az A4. példában ismertettek szerint a 4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenilaminhoz hasonlóan reagáltatjuk 3-fenoxiftálsavanhidriddel a cím szerinti vegyület előállításához.

10 **G22. példa**

2-{3-Metoxi-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-5-fenoxi-izindol-1,3-dion

N-metil-piperazint [Aldrich] reagáltatunk a G21. példában ismertettek szerint a pirrolidinhez hasonlóan a cím szerinti vegyület előállításához.

15 **G23. példa**

2-[4-(3-Azepan-1-il-propoxi)-3-metoxi-fenil]-5-fenoxi-izindol-1,3-dion

Hexametilén-amint [Aldrich] reagáltatunk a G21. példában ismertettek szerint a pirrolidinhez hasonlóan a cím szerinti vegyület előállításához.

G24. példa

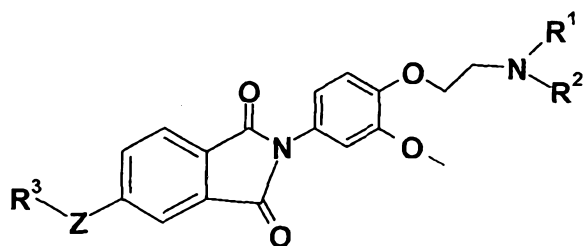
20 **2-[3-Metoxi-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-5-fenoxi-izindol-1,3-dion**

Morfolint [Aldrich] reagáltatunk a G21. példában ismertettek szerint a pirrolidinhez hasonlóan a cím szerinti vegyület előállításához.

A következő táblázatban példaszerű konkrét vegyületeket sorolunk fel, amelyek nem korlátozzák az oltalmi kört.

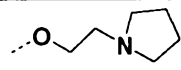
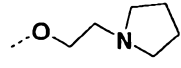
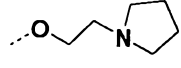
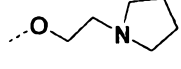
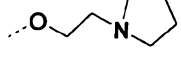
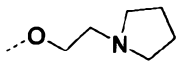
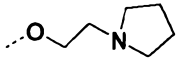
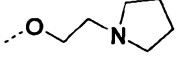
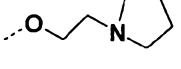
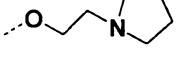
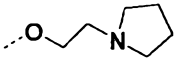
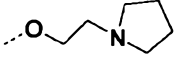
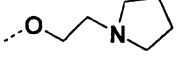
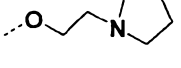
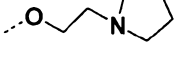
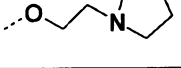
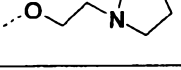
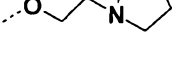
A. táblázat

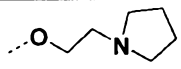
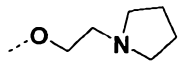
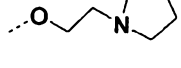
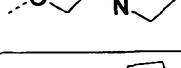
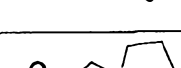
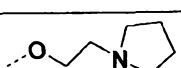
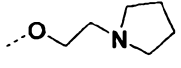
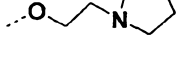
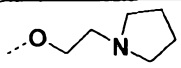
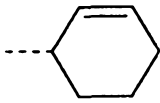
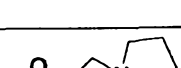
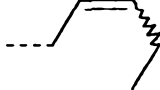
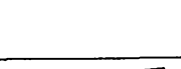
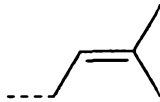
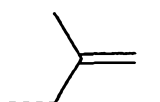
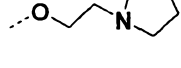
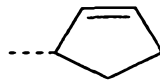
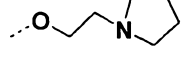
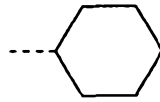
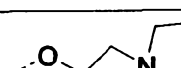
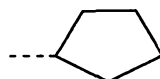
Az (A) általános képletű vegyületek az (I) általános képlet alá tartoznak, ahol QY jelentése ftálimidcsoport, R^6 jelentése metoxicsoport és ML jelentése oxietilcsoport.



(A)

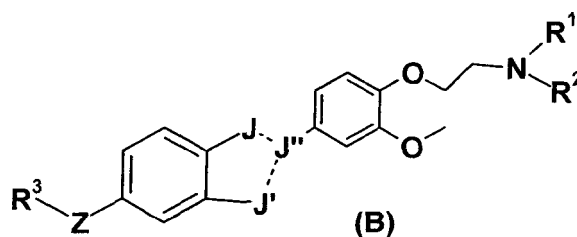
Példa száma		Z	R^3	[M+H] + (AP+)
A1		kötés	Ph	473
A2		CH ₂	Ph	487
A3		NH	Ph	488
A4		O	Ph	459
A5		NH	Ph	458
A6		CH ₂	Ph	457
A7		S	Ph	475
A8		S	p-Cl-Ph	509, 511
A9		S	3-MeO-Ph	505
A10		S	4-HO-Ph	491

A11		S	4-F-Ph	493
A12		S	4-H ₂ N-Ph	490
A13		S	4-F ₃ C-Ph	543
A14		S	4-MeO-Ph	505
A15		O	4-Cl-Ph	493, 495
A16		O	4-F-Ph	477
A17		O	4-F ₃ C-Ph	527
A18		O	4-F-3-Cl-Ph	561,563
A19		O	3-FI-Ph	477
A20		O	3-Cl-Ph	493, 495
A21		O	3- ^t Bu-Ph	515
A22		O	3-MeO-Ph	489
A23		O	3-Me-Ph	473
A24		O	4-Me-Ph	473
A25		O	4-NC-Ph	484
A26		O	2-NC-Ph	484
A27		O	2-MeS-Ph	505
A28		O	2-Br-Ph	537, 539

A29		O	2-Cl-Ph	493, 495
A30		O	2-F-Ph	477
A31		O	2-Et-Ph	487
A32		O	2,5-diF-Ph	495
A33		O	2-F ₃ C-Ph	527
A34		O	2,4-diF-Ph	495
A35		O	4-F-2-MeO-Ph	507
A36		O	2-MeO-Ph	489
A37		O		463
A38		O		451
A39		O		451
A40		O		437
A41		O		449
A42		O		465
A43		O		451

B. táblázat

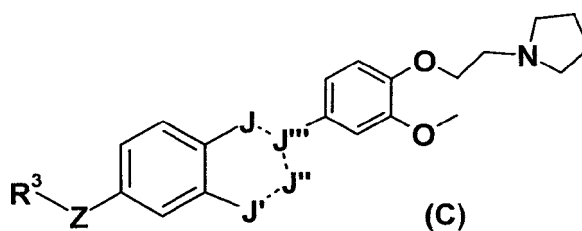
A (B) általános képletű vegyületek az (I) általános képlet alá tartoznak, ahol QY jelentése benzolgyűrű, amely egy J, J' és J'' csoportokból álló 5-tagú heterociklusos vegyülethez van kondenzálva és J'' csoporton keresztül kapcsolódik; R⁶ jelentése metoxicsoport; ML jelentése oxietilcsoport és R³ jelentése fenilcsoport.



Példa száma		Z	J	J'	J''	[M+H] ⁺ [AP+, 100%]
B1		kötés	C=O	CH ₂	N	459
B2		kötés	CH ₂	C=O	N	459
B3		O	C=O	CH ₂	N	445

C. táblázat

- 5 A (C) általános képletű vegyületek az (I) általános képlet alá tartoznak, ahol QY jelentése benzolgyűrű, amely egy J, J', J'' és J''' csoportokból álló 5-tagú heterociklusos vegyülethez van kondenzálva és J''' csoporton keresztül kapcsolódik; R⁶ jelentése metoxycsoport; ML jelentése oxietilcsoport és NR¹R² jelentése pirrolidin gyűrű.

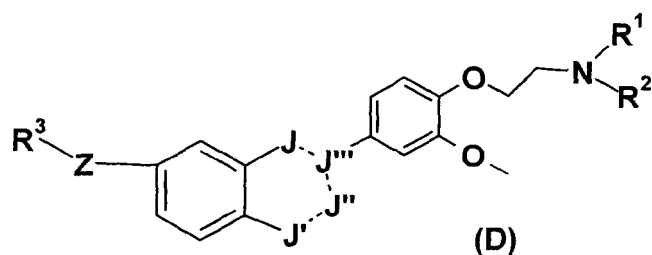


10

Példa száma	R ³	Z	J	J'	J''	J'''	[M+H] ⁺ [AP+, 100%]
C1	Ph	O	C=O	N=	=N-	N	459
C2	Ph	O	C=O	N=	=CH-	N	458
C3	Ph	O	C=O	NH-	C=O	N	474
C4	Ph	O	C=O	N=	=CMe-	N	472
C5	Ph	kötés	C=O	N=	=N-	N	443
C6	Ph	kötés	C=O	N=	=CH-	N	442
C7	Ph	kötés	C=O	NH-	C=O	N	458
C8	Ph	kötés	C=O	-N=	=CMe-	N	456
C9	Allil	O	C=O	N=	=CH-	N	422

D. táblázat

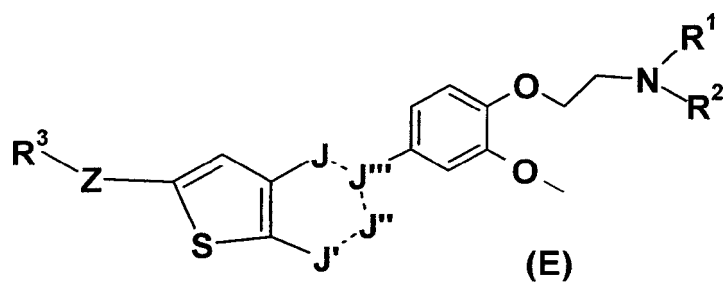
A (D) általános képletű vegyületek az (I) általános képlet alá tartoznak, ahol QY jelentése benzolgyűrű, amely egy J, J' J'' és J''' csoportokból álló 5-tagú heterociklusos vegyülethez van kondenzálva és J''' csoporton keresztül kapcsolódik; ML jelentése oxietilcsoport és R⁶ jelentése metoxycsoport.



Példa száma		R ³	Z	J	J'	J''	J'''	[M+H] ⁺ [AP+]
D1		Ph	O	C=O	N=	=N-	N	459
D2		Ph	O	C=O	N=	=CH-	N	458
D3		Ph	O	C=O	NH-	C=O	N	474
D4		Ph	O	C=O	N=	=CMe-	N	472
D5		4-ClPh	kötés	C=O	N=	=CH-	N	476, 478

E. táblázat

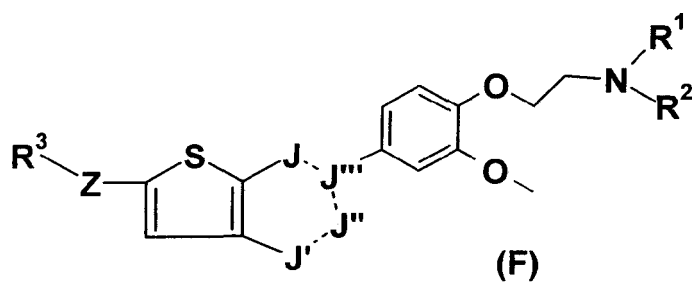
Az (E) általános képletű vegyületek az (I) általános képlet alá tartoznak, ahol QY jelentése tiofén gyűrű, amely egy J, J', J'' és J''' csoportokból álló 5-tagú heterociklusos vegyülethez van kondenzálva és J''' csoporton keresztül kapcsolódik; ML jelentése oxietilcsoport, R³ jelentése fenilcsoport, R⁶ jelentése OMe, Z jelentése egy kötés.



Példa száma		A	A'	A''	A'''	[M+H] ⁺ [AP+, 100%]
E1		C=O	N=	=N-	N	449
E2		C=O	N=	=CH-	N	448

F. táblázat

- Az (F) általános képletű vegyületek az (I) általános képlet alá tartoznak, ahol QY jelentése tiofén gyűrű, amely egy J, J', J'' és J''' csoportokból álló 5-tagú heterociklusos vegyülethez van kondenzálva és J''' csoporton keresztül kapcsolódik; ML jelentése oxietilcsoport, R³ jelentése fenilcsoport, R⁶ jelentése OMe, Z jelentése egy kötés.

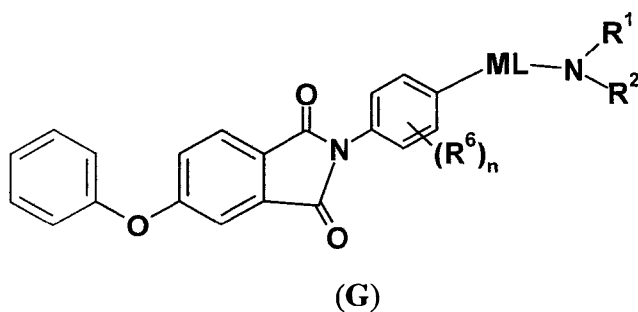


Példa száma		J	J'	J''	J'''	[M+H] ⁺ [AP ⁺ , 100%]
F1		C=O	N=	=CH-	N	448
F2		C=O	N=	=C(SMe)-	N	494
F3		C=O	NH	C=S	N	480

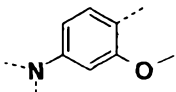
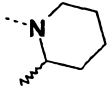
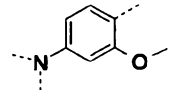
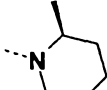
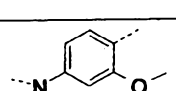
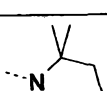
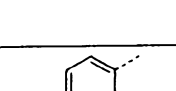
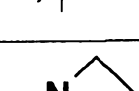
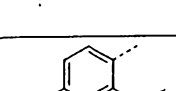
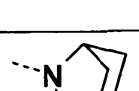
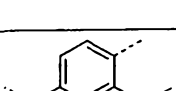
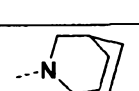
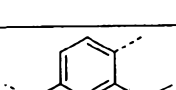
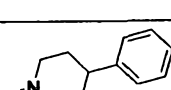
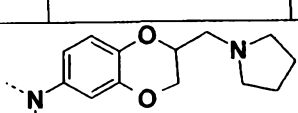
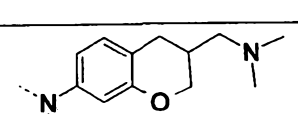
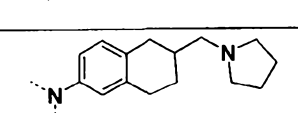
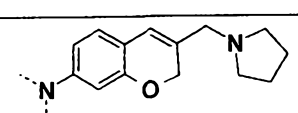
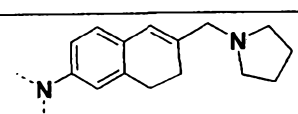
G. táblázat

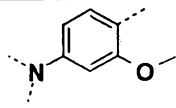
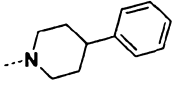
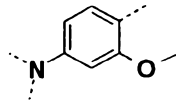
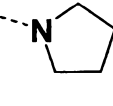
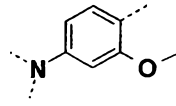
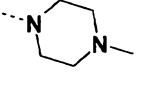
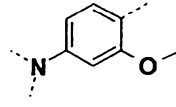
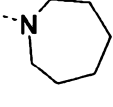
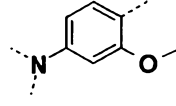
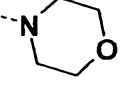
A (G) általános képletű vegyületek az (I) általános képlet alá tartoznak, ahol QY jelentése ftálimid csoport, Z jelentése oxigénatom és R³ jelentése fenilcsoport.

5



Példa száma		ML	R ² -N-R ¹	[M+H] ⁺ AP+
G1		-(CH ₂) ₃ -		457
G2		-O-(CH ₂) ₂ -		489
G3		-O-(CH ₂) ₂ -		503
G4		-O-(CH ₂) ₂ -		473
G5		-O-(CH ₂) ₂ -		445
G6		-O-(CH ₂) ₂ -		487
G7		-O-(CH ₂) ₂ -		473

G8		$-O-(CH_2)_2-$		487
G9		$-O-(CH_2)_2-$		501
G10		$-O-(CH_2)_2-$		529
G11		$-O-(CH_2)_2-$		445
G12		$-O-(CH_2)_2-$		485
G13		$-O-(CH_2)_2-$		499
G14		$-O-(CH_2)_2-$		549
G15				457
G16				455
G17				453
G18				453
G19				451

G20		-O-(CH ₂) ₃ -		563
G21		-O-(CH ₂) ₃ -		473
G22		-O-(CH ₂) ₃ -		502
G23		-O-(CH ₂) ₃ -		501
G24		-O-(CH ₂) ₃ -		489

A megadott példa vegyületek pK_i értéke a 11CBy receptor 353-as formájához való kötődésben >6, míg a leghatásosabb példa szerinti vegyületeknél a pK_i 7,5-8, ilyen például az A5, C5 és F1 vegyületek.

- 5 A találmány szerinti vegyületek hatásosságát kompetitív kötődési vizsgálatokkal határozzuk meg a 11CBy receptorra vonatkoztatva az alábbiak szerint.

Radioligand kötési vizsgálatok

- A Radioligand kötési vizsgálatokat 11CBy receptorokat stabilan expresszáló HEK293 sejtek jól átmosott membránjain végezzük el. A membránokat (5-15 mg fehérje)
- 10 [¹²⁵I]-Melanin koncentrálnó hormon (0,22 nM, NEN-ből előállítva) inkubáljuk a kompetitív teszt vegyület jelenlétében vagy távollétében 45 percig 37 °C-on pH=4,7 kémhatású pufferben, amely 50 mM Trisz-t és 0,2% BSA-t tartalmaz. A nem specifikus kötődést 0,1 mM melanin koncentrálnó hormon (Bachem) alkalmazásával határoztuk meg. A teszt vegyületeket 10 M - 10 pM koncentrációban adagoltuk 10-es koncentrációs lépésekben. Inkubáció
- 15 után a reakciót GF/B szűrőn történő átszűréssel állítottuk le a membránokat 4x1 ml jég hideg 50 mM Trisz pufferrel mostuk. A szűrletekhez Microscint 20-at (Packard) adtunk és a radioaktivitást Packard TopCount műszerrel mértük.

A teszt vegyület jelenlétében megkötődött cpm-et a teszt vegyület távollétében mérhető megkötődött cpm hányadosaként fejeztük ki, és a vegyület koncentrációjának függvé-

nyében ábrázoltuk. Ebből az IC_{50} értéket meghatároztuk, amelyből a pK_i számolható.

A példákban bemutatott vegyületek pK_i értéke nagyobb, mint 6. Például az A5, C5 és F1 vegyületek pK_i értéke 7,5-8.

A 11CBy antagonisták hatása a plazma glükagon vér glükóz szintre

5 A krónikus femorális artériában és a vénában kanülözött CD patkányok esetében a kezelés előtti állapothoz viszonyított plazma glükagon szint 5 illetve 15 perc után 48,7 és 21%-kal nőtt 50 $\mu\text{g/kg}$ i.v. MCH hatására. Az MCH glükagon atropikus hatása a maximumát a vér glükóz koncentrációban 15 perc után érte el (101%).

10 Az A4. példa szerinti vegyület ($pK_i=7,7$) intravénás adagolásával 15 mg/kg mennyiségben 5 perccel az iv. bolus injekció előtt patkány glükagon szekréciós modellben a plazma glükagon szint növekedését 2,7%-kal csökkentette 15 perc elteltével, ahol 5 perc után nem volt növekedés, míg a vér glükóz szint csak 44%-kal növekedett.

1. táblázat

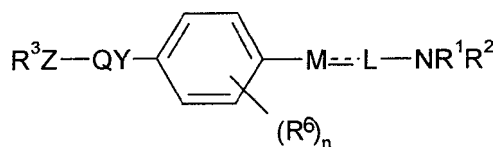
15 **Plazma glükagon (pg/ml) és vér glükóz szint (mmol/l) CD patkányokban**

Plazma glükagon			
Csoport	0	5 min	15min
Hordozóanyag (1ml/kg)	26,3 $\pm$ 1,6 (6)	29,35 $\pm$ 3,7 (7)	25,74 $\pm$ 1,3(7)
MCH (50 $\mu\text{g/kg}$)	23,6 $\pm$ 1,2(6)	35,16 $\pm$ 2,5(7)	28,67 $\pm$ 1,61(7)
A4. példa (15 mg/kg) + MCH	23,45 $\pm$ 1,16(7)	30,85 $\pm$ 2,01(7)	22,87 $\pm$ 0,56(5)
Vér glükóz			
Csoport	0	5 min	15min
Hordozó (1ml/kg)	6,06 $\pm$ 0,11 (7)	6,14 $\pm$ 0,23 (7)	6,3 $\pm$ 0,25(7)
MCH (50 $\mu\text{g/kg}$)	5,87 $\pm$ 0,22 (7)	6,5 $\pm$ 0,33 (7)	11,81 $\pm$ 1,27(7)
A4. példa (15 mg/kg) + MCH	5,35 $\pm$ 0,23 (7)	6,46 $\pm$ 0,46(7)	7,71 $\pm$ 0,43 (7)

Megjegyzés: a zárójelben lévő szám az állatok száma. Az A4. példa szerinti vegyület önmagában adva nem változtatta meg sem a plazma glükagon, sem a vér glükóz szintet. A plazma glükagont a kereskedelmi forgalomban kapható RIA kit-tel határoztuk meg.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek,



(I)

és ezek sói vagy szolvátjai, ahol a képletben

M jelentése O, S, C=O, NH vagy CH₂-csoport;

L jelentése 2- vagy 3-tagú alkilénlánc;

ahol az M-L együtt adott esetben szubsztituálva lehet legalább egy metil-, etil-, hidroxil- vagy C₁₋₃ alkoxycsoporttal;

(i) R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet fenilcsoporttal vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet egy vagy több 1-6 szénatomos alkilcsoporttal; vagy

(ii) R¹ és R² azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy 4-8-tagú heterociklusos gyűrűt vagy egy 7-10-tagú biciklusos heterociklusos gyűrűt alkot, amely 1, 2, 3 vagy 4 heteroatomot tartalmaz a nitrogénatom, kénatom és oxigénatom közül, és ahol a 4-8-tagú heterociklusos gyűrű és a 7-10-tagú biciklusos heterociklusos gyűrű adott esetben szubsztituálva van fenilcsoporttal vagy egy-négy 1-3 szénatomos alkilcsoporttal;

minden egyes R⁶ jelentése egymástól függetlenül hidroxil-, 1-2 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, halogénatom, 2-3 szénatomos alkenil-, benzil- vagy -C(R^a)NOR^b általános képletű csoport, ahol R^a és R^b jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metilcsoport, metoximetil-, metoximetoxi- és metoxietoxycsoport és n értéke 1, 2, 3 vagy 4;

QY jelentése biciklusos kondenzált heterociklusos gyűrű, ahol Q és Y a biciklusos kondenzált heterociklusos csoport egy-egy gyűrűje, ahol az Y gyűrű 1-3 nitrogénatomot tartalmaz és az (I) általános képletben a fenilgyűrűhöz a nitrogénatomon keresztül kapcsolódik, és a Q gyűrű egy 5- vagy 6-tagú aril- vagy heterociklusos gyűrű, amely ZR³ csoporttal rendelkezik, és Z a Q gyűrűhöz kapcsolódik;

Z jelentése közvetlen kötés, NH, NCH₃, O, S vagy CH₂-csoport; és

R^3 jelentése aril-, alk-2-én-1-il-, cikloalkil- vagy cikloalk-2-én-1-il-csoport, ahol az említett aril-, alk-2-én-1-il-, cikloalkil- és cikloalk-2-én-1-il-csoport adott esetben szubsztituálva van 1-3 szubsztituenssel az alábbi csoportból kiválasztva: C_{1-3} alkil-, halogénatom, amino-, alkilamino-, dialkilamino-, hidroxi-, C_{1-3} alkoxi-, ciano-, trifluormetil- és metiltiocsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol M jelentése oxigénatom vagy CH_2 -csoport.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol M jelentése oxigénatom.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol L jelentése $(CH_2)_2$ -csoport.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol L az (I) általános képletben a fenilcsoporthoz egy R^6 szubsztituensen keresztül kötődik, amely az M csoporthoz képest orto-helyzetben van, és így egy biciklusos szerkezetet képez.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, ahol a biciklusos szerkezet az 1,4-benzodioxán, benzopirán, 1,2-dihidrobenzopirán, 1,2,3,4-tetrahidronaftalin és 1,2-dihidronaftalin közül van kiválasztva.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol (i) R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül C_{1-6} alkil-csoport.

8. A 7. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül metilcsoport vagy izopropilcsoport.

9. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol (ii) amennyiben R^1 és R^2 jelentése azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kötődnek, egy 4-8-tagú heterociklusos gyűrű, a 4-8-tagú heterociklusos gyűrűt az azetidinil-, pirrolidinil- és piperidinilcsoport közül választjuk ki.

10. A 9. igénypont szerinti vegyületek, ahol NR^1R^2 jelentése pirrolidinilcsoport.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol NR^1R^2 jelentése 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, amely adott esetben 1-4 metilcsoporttal vagy fenilcsoporttal van helyettesítve.

12. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol QY jelentése 5,5; 5,6; 6,5; vagy 6,6 biciklusos kondenzált heterociklusos gyűrű.

13. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol QY jelentése egy az alábbiak közül kiválasztott csoport: izoindol-1,3-dion, 2,3-dihidro-izoindol-1-on, 3-H-benzo[d](1,2,3)triazin-4-on, 3-H-kinazolin-4-on, 1-H-kinazolin-2,4-dion, 3-H-tieno[2,3-

-d]-1-triazin-4-on, 3-H-tieno[2,3d]pirimidin-4-on, 3-H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-on, 2-tioxo-2,3-dihidro-1-H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-on, 2-metiltio-3H-tieno[3,2-d] pirimidin-4-on.

14. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol legalább egy R^6 csoport az M csoport-hoz képest orto-helyzetben van.

5 15. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^6 jelentése metoxicsoport.

16. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol Z jelentése kötés vagy egy oxigén-atom.

10 17. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^3 az alábbi csoportok közül van kiválasztva: adott esetben halogénatommal, hidrox-, C_{1-3} alkoxi-, C_{1-4} alkil-, ciano- vagy trifluormetilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, (ii) C_{5-7} cikloakilcsoport, (iii) C_{5-7} 2-cikloakenilcsoport és (iv) C_{3-6} alk-2-en-1-il-csoport.

18. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^3 jelentése fenilcsoport.

19. 3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-fenil]-7-fenil-3H-benzo-[d][1,2,3]triazin-4-on és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói.

15 20. 3-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-6-fenil-3H-tieno-[3,2-d]pirimidin-4-on és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói.

21. Az 1. igénypont szerinti vegyületet vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sóját vagy szolvátját és egy vagy több gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot vagy kötőanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmény.

20 22. Az 1. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy szolvátja gyógyászati alkalmazásra.

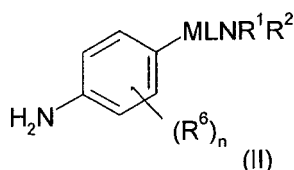
23. Az 1. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sójának vagy szolvátjának alkalmazása emlősben egy vagy több betegség kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

25 24. A 23. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a betegség az elhízás, diabetes, általános depresszió, skizofrénia, alvási rendellenességek vagy szorongás valamelyike.

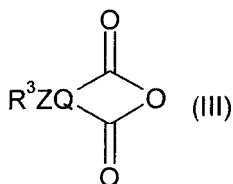
25. A 23. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az emlős ember.

26. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása egy vagy több betegség kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

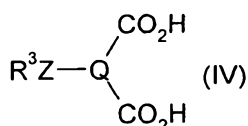
30 27. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Y jelentése két karbonilcsoportot tartalmazó 5-tagú gyűrű, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy (II) általános képletű anilint



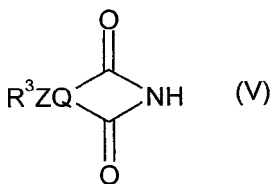
vagy ennek védett származékát egy (III) általános képletű anhidriddel



egy (IV) általános képletű ortodikarbonsavval,



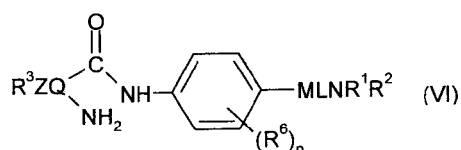
vagy egy (V) általános képletű imiddel



reagáltatunk, ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , Z , Q , Y , M és L jelentése az (I) általános képletben megadott.

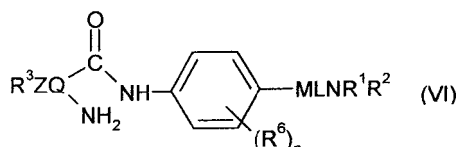
28. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Y jelentése egy karbonilcsoportot tartalmazó 5-tagú gyűrű, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol Y jelentése két karbonilcsoportot tartalmazó 5-tagú gyűrű, redukálunk.

29. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Y jelentése 6-tagú heterociklus, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy (VI) általános képletű vegyületet



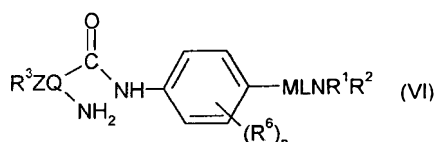
ciklizálunk, ahol a képletben R^3 , Z , Q , R^6 , n , M , L , R^1 és R^2 jelentése az (I) képletnél megadott.

30. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Y jelentése pirimidin-2,4-dion-csoport, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy (VI) általános képletű amint



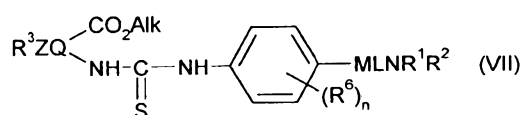
5 egy karboxilezőszerrel és egy bázissal aprotikus oldószerben reagáltatunk, ahol R³, Z, Q, R⁶, n, M, L, R¹ és R² jelentése az (I) általános képletnél megadott.

31. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Y jelentése 1,2,3-triazin-4-on-csoport, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet



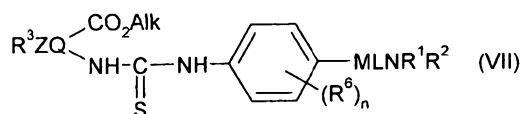
10 diazotizálunk majd egy bázissal kezelünk, ahol a képletben R³, Z, Q, R⁶, n, M, L, R¹ és R² jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos.

32. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Y a 2-es helyzetben tiokarbonilcsoportot tartalmazó pirimidinon gyűrű, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy (VII) általános képletű tiokarbamidot



vagy ennek védett származékát reagáltatjuk a tiokarbamidnak egy magas forráspontú oldószerben végzett melegítésével, ahol R³, Z, Q, R⁶, n, M, L, R¹ és R² jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos és Alk jelentése C₁₋₄alkil-csoport.

20 33. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Y jelentése a 2-helyzetben alkiltiocsoportot tartalmazó pirimidinongyűrű, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy egy (VII) általános képletű tiokarbamidot

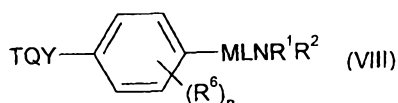


25 egy alkil-halogeniddel protikus poláris oldószerben reagáltatunk, ahol R³, Z, Q, R⁶, n, M, L, R¹ és R² jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos, vagy ezek védett

származékai, és Alk jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

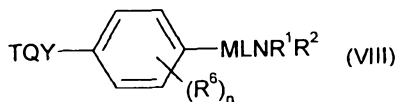
34. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben Y jelentése a 2-es helyzetben szubsztituálatlan pirimidinon-származék, **a z - z a l j e l l e m e z v e**, hogy a 2-helyzetben alkiltiocsoporttal rendelkező megfelelő pirimidinont Raney-nikkelrel oldószerben reagáltatjuk.

35. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület előállítására, **a z - z a l j e l l e m e z v e**, hogy egy (VIII) általános képletű vegyületet



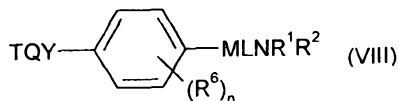
ahol T jelentése kilépőcsoport, egy R^3Z csoport bevezetésére alkalmas vegyülettel reagáltatjuk, ahol a képletben Q, Y, R^6 , n, M, L, R^1 és R^2 jelentése az (I) általános képletű vegyületnél megadottal azonos.

36. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol Z jelentése kötés és R^3 jelentése arilcsoport, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy ha egy (VIII) általános képletű vegyületet – ahol T jelentése kilépőcsoport –



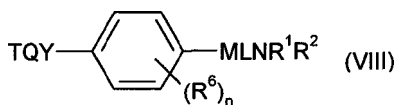
(i) egy arilbórsavval Suzuki kapcsolási reakcióban vagy (ii) egy aril-ón-reagenssel Stille átrendeződéses reakcióban reagáltatunk, ahol Q, Y, R^6 , n, M, L, R^1 és R^2 jelentése az (I) általános képletű vegyületnél megadottakkal azonos.

37. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol Z jelentése metilencsoport, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy egy (VIII) általános képletű vegyületet – ahol T jelentése kilépőcsoport –



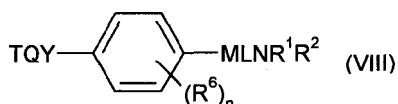
egy szerves cink vegyülettel vagy egy szerves magnézium vegyülettel palládium katalizátor jelenlétében reagáltatunk, ahol Q, Y, R^6 , n, M, L, R^1 és R^2 jelentése az (I) általános képletű vegyületnél megadottal azonos.

38. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol Z jelentése NH vagy NCH_3 , **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy egy (VIII) általános képletű vegyületet – ahol T jelentése kilépőcsoport –



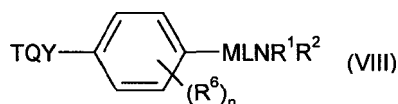
egy aminnal palládium katalizátor jelenlétében szokásos Buchwald reakciókörülmények között reagáltatunk, ahol Q, Y, R⁶, n, M, L, R¹ és R² jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos.

- 5 39. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol Z jelentése kénatom, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy egy (VIII) általános képletű vegyület – ahol T jelentése kilépőcsoport –



- 10 egy tiollal bázis jelenlétében reagáltatunk, ahol Q, Y, R⁶, n, M, L, R¹ és R² jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos.

40. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület előállítására, ahol Z jelentése oxigénatom, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy egy (VIII) általános képletű vegyületet – ahol T jelentése kilépőcsoport –



- 15 egy alkohollal alkálifémhidrid és aprotikus oldószer jelenlétében reagáltatunk, ahol Q, Y, R⁶, n, M, L, R¹ és R² jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos.

41. (I) általános képletű vegyület alkalmazása MCH-indukált hiperglicémia inhíbeálására az MCH-indukált hiperglikagonémia csökkentésével.

20

hozzafűzve
2004. DEK
2

A meghatalmazott:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Ravadi Imre

szabadalmi ügyvivő

25