

P0302264

A2

Dopamin D₃ receptorok modulátoraiként (antipszichotikumokként)

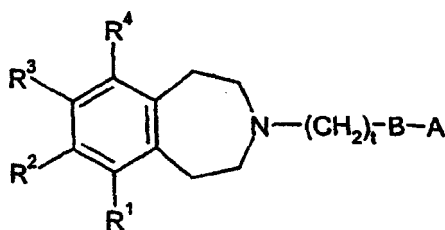
felhasználható tetrahydrobenzazepin-származékok és ezeket

furthermore gyógyszerkészítmények

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány dopamin D₃ receptorok modulátoraiként pszichotikus állapotok (például skizofrénia) és narkotikum-abúzus kezelésére alkalmazható (I) általános képletű vegyületekre és sóikra vonatkozik,



(I)

ahol a képletben

R² és R³ hidrogén-, halogénatom, hidroxil-, ciano-, oxim-, alkil-, alkoxi-, aril-alkoxi-, alkil-tio-, alkoxi-alkil-, cikloalkil-alkoxi-, alkanoil-, alkoxi-karbonil-, alkil-szulfonil-, (alkil-szulfonil)-oxi-, (alkil-szulfonil)-alkil-, aril-szulfonil-, (aril-szulfonil)-oxi-, (aril-szulfonil)-alkil-, alkil-szulfonamido-, alkil-amido-, (alkil-szulfonamido)-alkil-, (alkil-amido)-alkil-, aril-szulfonamido-, aril-karboxamido-, (aril-szulfonamido)-alkil-, (aril-karboxamido)-alkil-, aril-karbonil-, (aril-karbonil)-alkil- vagy aril-alkanoil-csoport;

R⁵OCO(CH₂)_p-, R⁵CON(R⁶)(CH₂)_p-, R⁵R⁶NCO(CH₂)_p- vagy R⁵R⁶NSO₂(CH₂)_p- csoport, ahol

p 0, 1, 2, 3 vagy 4;

R^5 és R^6 hidrogénatom, alkilcsoport, vagy [az $R^5CON(R^6)(CH_2)_p-$, $R^5R^6NCO(CH_2)_p-$ vagy $R^5R^6NSO_2-(CH_2)_p-$ csoportban] R^5CONR^6 vagy R^5R^6N együtt azaciklusos csoportot képez, amely adott esetben egy további oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmaz; vagy

Ar^3-Z- csoport, amelyben

Ar^3 adott esetben szubsztituált fenil- vagy aromás heterociklusos csoport, és

Z kötés, oxi-, tio- vagy metiléncsoport;

R^1 és R^4 hidrogén-, fluor-, klór-, brómatom, alkil-, alkoxi-, hidroxi-, ciano- vagy nitrocsoport;

B tio- vagy metiléncsoport;

t 3 vagy 4; és

A adott esetben szubsztituált aromás heterociklusos csoport.

A találmány kiterjed a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkezelési módokra is.

FR

P0302264

A2

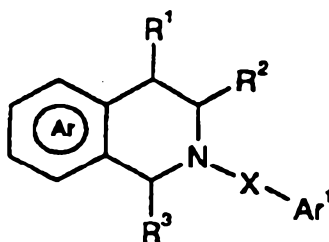
Dopamin D₃ receptorok modulátoraként (~~antipszichotikumokként~~)

felhasználható tetrahidrobenzazepin-származékok és ezeket

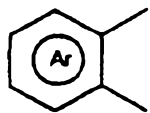
tartalmazó gyógyszerkészítmények KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány új tetrahidrobenzazepin-származékokra, előállítás eljárásaikra, a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és a vegyületek dopamin D₃ receptorok modulátoraként, különösen antipszichotikumokként történő gyógyászati felhasználására vonatkozik.

Az 5 294 621. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás olyan



általános képletű vegyületeket ismertet, amelyek képletében



jelentése adott esetben szubsztituált tienilénecsoport

vagy adott esetben szubsztituált fenilénecsoport;

R¹, R² és R³ mindegyikének jelentése — egyebek mellett — hidrogénatom;

X jelentése — egyebek mellett — $-(CH_2)_mNR^7CO-$ általános képletű csoport;

m értéke 2, 3 vagy 4; és

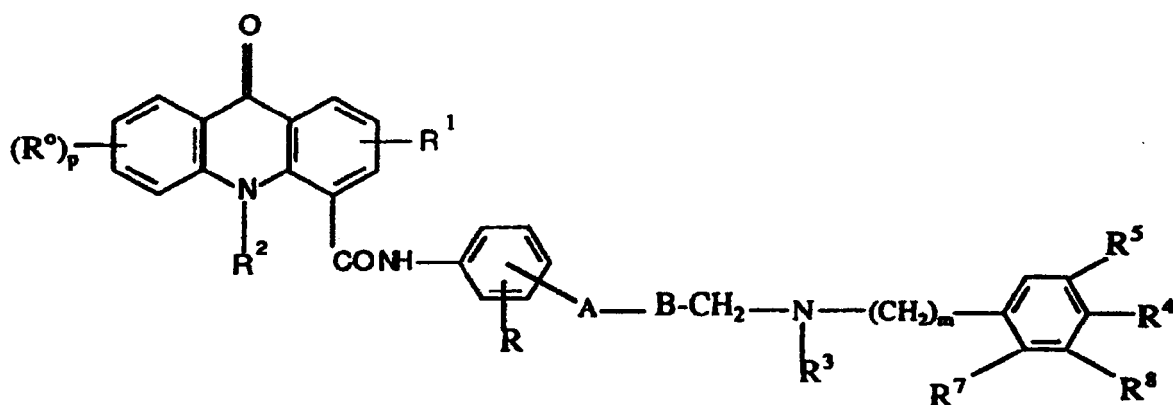
Ar¹ jelentése adott esetben szubsztituált heterociklusos csoport vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport.

A szabadalmi leírás szerint a fenti vegyületek anti-

arrhythmias szerekként alkalmazhatók.

A 431 580. számú európai szabadalmi bejelentés antipszichotikumokként, vérnyomáscsökkentő szerekként stb. alkalmazható dopaminerg hatóanyagokat ismertet. A WO 95/10513. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ösztrogén agonista benzotiofén-származékokat írnak le.

A 0 494 623. számú európai szabadalmi bejelentésben (Laboratories Glaxo)



általános képletű vegyületeket írnak le, amelyek képletében A jelentése oxit-, tiocsoport, kötés vagy $-\text{CH}_2\text{NR}^9$ általános képletű csoport; B jelentése adott esetben szubsztituált 1-4 szénatomos alkilénecsoporthoz; m értéke 1 vagy 2; R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, és R^7 jelentése hidrogénatom, vagy R^3 és R^7 együtt egy $-(\text{CH}_2)_n-$ általános képletű csoportot képez, amelyben n értéke 1 vagy 2. Az $-\text{A}-\text{B}-\text{CH}_2-$ általános képletű csoport számos példája között szerepel az $-\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ képletű csoport is. Az előnyös vegyületek tetrahidroizokinolil-akiridinnek. A leírás szerint a vegyületek képesek szenzitivizálni a kemoterapeutikumokkal szemben multidrug-rezisztens ráksejteket. Arról azonban a leírásban nem tesznek említést, hogy a vegyü-

letek a dopamin D₃ receptorok iránt affinitást mutatnának, illetve hogy a vegyületek felhasználhatók lennének pszichotikus állapotok kezelésére.

A WO 93/03025. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben (0 596 120. számú európai szabadalmi bejelentés), a WO 93/13105. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben (0 596 125. számú európai szabadalmi bejelentés) és a JP 07 070 135. számú japán szabadalmi bejelentésben (valamennyi Yoshitomi Pharmaceutical Industries) antipszichotikus hatású tiofén- és kondenzált tiofénszámrazékokat ismertetnek. A WO 98/07421. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben (Ishihara Sangyo Kaisha) az amino-peptidáz N-enzim inhibitoraiként funkcionáló cikloalkil-izokinolinon- és izoindolinon-vegyületeket írnak le.

Dopamin D₃ receptor affinitással rendelkező tetrahydroizo-kinolin-származékokat írnak le a következő dokumentumokban: WO 97/43262., WO 98/06699., WO 98/49145., WO 98/50363., WO 98/50364., WO 98/51671., WO 99/64412. és WO 00/24717. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben (valamennyi SmithKline Beecham), valamint N. E. Austin *et al.*, BIOORG. MED. CHEM. LETT., 9 (2), 179-184 (1999); G. Stemp *et al.*, J. MED. CHEM., 43 (9), 1878-1885 (2000); C. Reawill *et al.*, J. PHARMACOL. EXP. THER., 294 (3), 1154-1165 (2000); és C. R. Ashby *et al.*, J. PHARMACOL. EXP. THER., 294 (3), 1166-1174 (2000). A WO 00/21950. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben hasonló hatású izoindolokat ismertetnek. Egyéb D₃ modulátorokat írnak le a következő dokumentumokban: WO 96/30333., WO 97/47602., WO

22801

94/03426., WO 94/24129., WO 95/00508., WO 95/16674., WO 95/21165., WO 95/22542. és WO 97/00243. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés (valamennyi SmithKline Beecham), valamint K. Y. Avenell et al., BIOORG. MED. CHEM. LETT., 9 (18), 2715-2720 (1999); K. Y. Avenell et al., BIOORG. MED. CHEM. LETT., 8 (20), 2859-2864 (1998); I. Boyfield et al., BIOORG. MED. CHEM. LETT., 7 (15), 1995-1998 (1997); D. Bolton et al., BIOORG. MED. CHEM. LETT., 7 (4), 485-488 (1997); és I. Boyfield et al., BIOORG. MED. CHEM. LETT., 7 (3), 327-330 (1997).

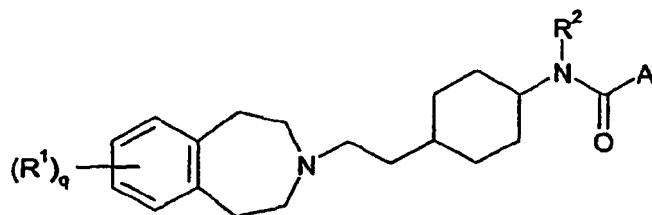
További, állítólag dopamin receptor(ok) iránti affinitással rendelkező vegyületeket ismertetnek a következő dokumentumokban: JP 10 287 631. számú japán szabadalmi bejelentés és 773 223. számú európai szabadalmi bejelentés (Adir), JP 09 291 034. számú japán szabadalmi bejelentés (Yoshitomi), WO 97/38989., WO 97/34889., WO 97/31916. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés, 5 633 376. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, WO 96/25411., WO 96/16040. és WO 96/10018. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés (valamennyi Neurogen), WO 97/34839. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés és 5 414 010. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (Warner-Lambert), WO 95/29891. és WO 95/08533. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés (Yamanouchi), és 5 478 934. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (Jun Yuan).

A WO 00/42036. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés (BASF) különféle kötőcsoportokkal tetrahidroizokinolinkhoz vagy izoindolokhoz kapcsolt 1,2,4-triazol-származéko-

22801

kat ismertet, amelyek a leírás szerint dopamin D₃ receptor iránti affinitással rendelkeznek. Egyéb állítólag D₃ modulátorokat írnak le a következő dokumentumokban: WO 00/42037., WO 00/42038. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés, 19728996. német szövetségi köztársasági szabadalmi bejelentés, WO 96/02519., WO 97/25324., WO 96/02249., WO 96/02246., WO 96/02520. és 4 425 146. német szövetségi köztársasági szabadalmi leírás (valamennyi BASF).

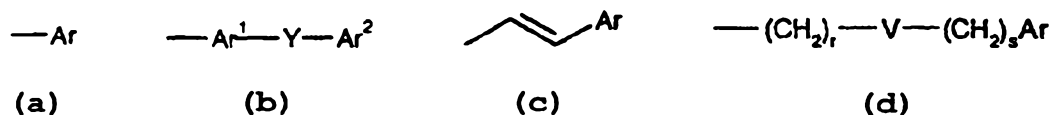
A WO 00/21951. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben (SmithKline Beecham)



általános képletű vegyületeket ismertetnek, amelyek képletében R¹ és R² egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy különféle szubsztituenseket jelent;

q értéke 1 vagy 2;

A jelentése (a), (b), (c) vagy (d) általános képletű csoport,



ahol

Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált, öt- vagy hattagú, aromás heterociklusos csoport, vagy



adott esetben szubsztituált biciklusos gyűrűrendszerből származó csoport;

Ar^1 és Ar^2 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált, öt- vagy hattagú, aromás heterociklusos csoport; és

Y kémiai kötést vagy különféle kötőcsoportokat jelent; r és s értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, ahol r és s összege 1, 2, 3 vagy 4; és

V jelentése kémiai kötés, oxi- vagy tiocsoport.

Ezek a vegyületek affinitást mutattak a dopamin D_3 receptor iránt, és a leírás szerint a vegyületek pszichotikus állapotok, például skizofrénia kezelésére alkalmazhatók.

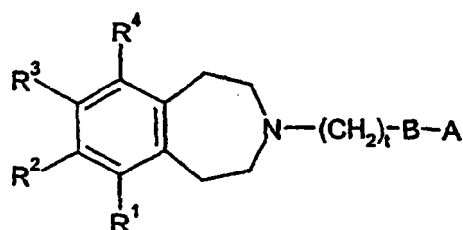
A D_3 receptor iránti affinitással rendelkező N-ciklohexil-etil)-tetrahydrobenzazepin-származékokat ismertetnek a következő publikációban: N. E. Austin et al., BIOORG. MED. CHEM. LETT., 10, 2553-2555 (2000).

A WO 01/23357. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben integrinszármazékok által mediált betegségek, állapotok vagy rendellenességek, például atherosclerosis, restenosis, gyulladás, rák, osteoporosis stb. kezelésére felhasználható benzazepin-származékokat írnak le.

Felismertük a tetrahydroizokinolin-származékoknak egy új osztályát, amelynek tagjai affinitást mutatnak a dopamin receptorok, különösen a dopamin D_3 receptor iránt, és így felhasználhatók az olyan állapotok kezelésére, amelyekben a D_3 receptor modulációja, különösen antagonizálása/gátlása a kívána-

kívánatos; például a vegyületek antipszichotikumokként alkalmazhatók.

A jelen találmány egyik tárgya tehát (I) általános képletű vegyületekre



(I)

— amelyek képletében

R² és R³ jelentése egymástól függetlenül

hidrogén-, halogénatom; hidroxil-, ciano-, oximcsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxycsoport, aril-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport, 1-4 szénatomos alkil-tio-csoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, (3-6 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoport, [(1-4 szénatomos alkil)-szulfonil]-oxi-csoport, [(1-4 szénatomos alkil)-szulfonil]-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, aril-szulfonil-, (aril-szulfonil)-oxi-, (aril-szulfonil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, 1-4 szénatomos alkil-szulfonamido-csoport, 1-4 szénatomos alkil-amido-csoport, [(1-4 szénatomos alkil)-szulfonamido]-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, [(1-4 szénatomos alkil)-amido]-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, aril-szulfonamido-, aril-karboxamido-csoport, (aril-szulfon-

amido)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, (aril-karboxamido)-
-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, aril-karbonil-csoport,
(aril-karbonil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy aril-
-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport;

$R^5OCO(CH_2)_p-$, $R^5CON(R^6)(CH_2)_p-$, $R^5R^6NCO(CH_2)_p-$ vagy
 $R^5R^6NSO_2(CH_2)_p-$ általános képletű csoport, ahol

p értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

R^5 és R^6 mindegyikének jelentése egymástól függetle-
nül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcso-
port, vagy [az $R^5CON(R^6)(CH_2)_p-$, $R^5R^6NCO(CH_2)_p-$
vagy $R^5R^6NSO_2(CH_2)_p-$ általános képletű csoport-
ban] R^5CONR^6 vagy R^5R^6N együtt négy-, öt-, hat-
vagy héttagú azaciklusos csoportot képez, amely
adott esetben egy további oxigén-, nitrogén-
vagy kénatomot tartalmaz az azaciklusban és 3-8
szénatommal rendelkezik (magában foglalva az
azaciklus adott esetben jelen lévő szubsztituen-
sében vagy szubsztituenseiben lévő szénatomo-
kat); vagy

Ar^3-Z- általános képletű csoport, amelyben

Ar^3 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcso-
port vagy adott esetben szubsztituált, öt- vagy
hattagú, aromás heterociklusos csoport, és

Z jelentése kémiai kötés, oxi-, tio- vagy metilén-
csoport;

R^1 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-,
klór-, brómatom, 1-2 szénatomos alkilcsoport, 1 szénatomos

- alkoxicsoport, hidroxil-, ciano- vagy nitrocsoport;
- B jelentése tio- vagy metilén csoport;
- t értéke 3 vagy 4; és
- A jelentése adott esetben szubsztituált öt- vagy hattagú aromás heterociklusos csoport, vagy adott esetben szubsztituált biciklusos heterociklusos csoport, amelyben legalább az (I) általános képletben lévő B csoporthoz kapcsolódó gyűrű aromás —
- és sóikra vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyületekben az alkilcsoportok egyenes vagy elágazó láncúak lehetnek, és magukban foglalják az egy, kettő, három vagy több fluoratom szubsztituensét hordozó alkilcsoportokat is. Az alkalmas alkilcsoportok körébe tartoznak — egyebek mellett — például a következő csoportok: metil-, trifluor-metil-, etil-, pentafluor-etil-, propil-, butil-, pentil-, hexilcsoport, valamint az előbbiek elágazó láncú izomerei, például izopropil-, terc-butil-, szek-butil-, izobutilcsoport stb.

Ennek megfelelő, tehát az adott esetben jelen lévő fluoratom szubsztituenseket is magában foglaló értelmezés vonatkozik az alkilcsoportból származó "alkoxicsoportokra", "alkilén-csoportokra" stb. is. Például az "alkoxicsoport" kifejezés körébe tartoznak — egyebek mellett — a következők: metoxi-, trifluor-metoxi-, etoxicsoport, valamint az előbbiekben felsorolt alkilcsoportok oxi-származékai. Az "alkil-szulfonil-csoport", például az 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoport kifejezés — egyebek mellett — a következő csoportokat foglalja

magában: metil-szulfonil- (vagy metánszulfonil-, mezil-), etil-szulfonil-, (trifluor-metil)-szulfonil-, (pentafluor-etil)-szulfonil-csoport, valamint az előbbieken felsorolt alkilcsoportok hasonló származékai. Az "(alkil-szulfonil)-oxi-csoport", például az 1-4 szénatomos (alkil-szulfonil)-oxi-csoport kifejezés — egyebek mellett — a következő csoportokat foglalja magában: (metil-szulfonil)-oxi- (metánszulfonil-oxi-, mezil-oxi-), [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi-, (etil-szulfonil)-oxi-, (pentafluor-etil)-szulfonil]-oxi-csoport stb.

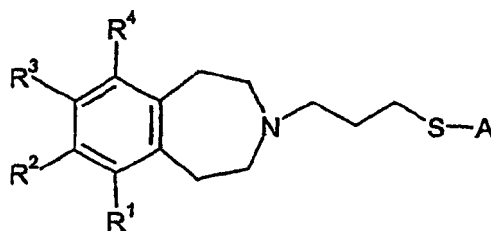
A "cikloalkilcsoport", például a 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport kifejezés — egyebek mellett — ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexilcsoportot stb. jelent.

Az (I) általános képletű vegyületekben a halogénatom fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot jelent.

Előnyösen B jelentése tiocsoport.

Előnyösen t értéke 3.

Még előnyösebben B jelentése tiocsoport, valamint t értéke 3, és találmány szerinti vegyületeket, illetve sóikat az (IA) általános képlet írja le:

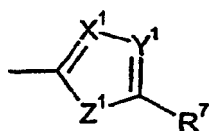


(IA)

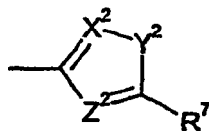
Előnyösen A jelentése adott esetben szubsztituált, öt-

vagy hattagú, aromás heterociklusos csoport, vagy egy adott esetben szubsztituált biciklusos heterociklusos aromás gyűrűrendszerből származó csoport (például ahol az adott esetben szubsztituált biciklusos heterociklusos gyűrűrendszer mindkét gyűrűje aromás). Előnyösen A jelentése adott esetben szubsztituált, öt- vagy hattagú, aromás heterociklusos csoport, még előnyösebben A jelentése adott esetben szubsztituált adott esetben szubsztituált, öttagú, aromás heterociklusos csoport.

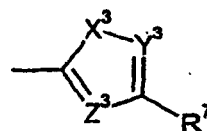
Előnyösen A jelentése (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoport,



(i)



(ii)



(iii)

ahol a képletekben

X^1 és X^2 jelentése egymástól függetlenül nitrogénatom vagy $=C(R^8)-$ általános képletű csoport;

X^3 jelentése $>NR^8$ általános képletű csoport, oxi- vagy tio-csoport;

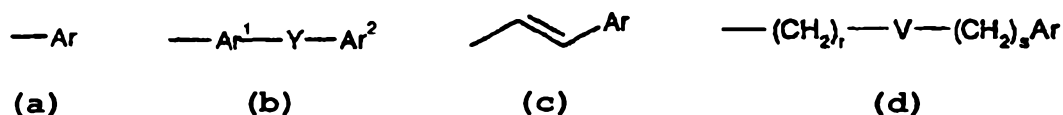
Y^1 és Y^3 jelentése egymástól függetlenül nitrogénatom vagy $=C(R^9)-$ általános képletű csoport;

Y^2 jelentése $>NR^9$ általános képletű csoport, oxi- vagy tio-csoport;

Z^1 jelentése $>NR^{10}$ általános képletű csoport, oxi- vagy tio-csoport, valamint

Z^2 és Z^3 jelentése egymástól függetlenül nitrogénatom vagy $=C(R^{10})-$ általános képletű csoport;

R^7 jelentése hidrogén-, halogénatom, hidrox-, ciano-, nitro-csoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alko-xics csoport, 1-4 szénatomos alkilén-dioxi-csoport, 1-4 szén-atomos alkanoilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoport, adott esetben szubsztituált három-, négy-, öt- vagy hattagú cikloalkilcsoport, vagy (a), (b), (c) vagy (d) általános képletű csoport,



ahol

Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált, öt- vagy hattagú, aromás heterociklusos csoport, vagy egy adott esetben szubsztituált biciklusos gyűrűrendszerből származó csoport;

Ar^1 és Ar^2 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált, öt- vagy hattagú, aromás heterociklusos csoport; és

Y jelentése kémiai kötés, $-\text{NHCO}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2-$ képletű csoport, $-(\text{CH}_2)_m\text{Y}^A(\text{CH}_2)_n-$ általános képletű csoport, amelyben

Y^A jelentése oxi-, tio-, szulfonil- vagy karbonilcsoport; valamint

m és n értéke 0 vagy 1, ahol m és n összege 0 vagy 1;

r és s értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, ahol r és s összege 1, 2, 3 vagy 4; és

V jelentése kémiai kötés, oxi- vagy tiocsoport;

R^9 jelentése hidrogén-, halogénatom, hidrox-, ciano-, nitrocsoporthoz, 1-4 szénatomos alkilcsoporthoz, 1-4 szénatomos alkoxicsoporthoz, 1-4 szénatomos alkilén-dioxi-csoport, 1-4 szénatomos alkanoilcsoporthoz, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoport, adott esetben szubsztituált három-, négy-, öt- vagy hattagú cikloalkilcsoporthoz, vagy egy fenti-ekben meghatározott (a), (b), (c) vagy (d) általános képletű csoport;

azzal a megkötéssel, hogy ha R^9 nitrogénatomhoz kapcsolódik, akkor R^9 jelentése halogénatomtól, hidrox-, ciano-, nitrocsoporthoz, 1-4 szénatomos alkoxicsoporthoz vagy 1-4 szénatomos alkilén-dioxi-csoporttól eltérő; vagy

R^9 és R^7 az (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoportban lévő öttagú heterociklusos gyűrű közöttük lévő atomjaival együtt egy adott esetben szubsztituált, öt-, hat- vagy héttagú karbociklusos vagy heterociklusos gyűrűt képez;

R^8 jelentése hidrogénatom, hidroxicsoporthoz vagy 1-2 szénatomos alkilcsoporthoz, azzal a megkötéssel, hogy ha R^8 nitrogénatomhoz kapcsolódik, akkor R^8 jelentése hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkilcsoporthoz; és

R^{10} jelentése hidrogénatom, hidroxicsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos hidroxialkilcsoport, (1-2 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, három-, négy-, öt- vagy hattagú cikloalkilcsoport vagy fenilcsoport; ahol a fenilcsoportban, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoportban vagy a cikloalkilcsoportban lévő gyűrű adott esetben egy vagy két fluoratómmal és/vagy 1 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált; azzal a megkötéssel, hogy ha R^{10} nitrogénatomhoz kapcsolódik, akkor R^{10} jelentése hidroxicsoporttól eltérő.

Megjegyzendő, hogy az (i), (ii) és (iii) általános képletű csoportokban az egyes csoportok bal oldalán lévő függő kötés (szabad vegyérték) egy, az (I) általános képletben lévő B csoport, valamint az $X^{1,2,3}$ és $Z^{1,2,3}$ között elhelyezkedő heterociklusos szénatom közötti közvetlen kötést jelent.

Előnyösen az (a), (b), (c) vagy (d) általános képletű csoportokban az Ar , Ar^1 vagy Ar^2 gyűrű vagy gyűrűrendszer mindegyike egymástól függetlenül a következő atomok és/vagy csoportok közül kiválasztott egy vagy több szubsztituenst hordoz: halogénatom, hidroxialkil-, oxo-, ciano-, nitrocsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicsoport, 1-4 szénatomos alkilén-dioxi-csoport, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoport, 1-4 szénatomos (alkil-szulfonil)-oxi-csoport, 1-4 szénatomos alkil-szulfinil-cso-

port, 1-4 szénatomos alkil-tio-csoport, $R^{13}SO_2N(R^{14})-$, $R^{13}R^{14}NSO_2-$, $R^{13}R^{14}N-$, $R^{13}R^{14}NCO-$ vagy $R^{13}CON(R^{14})-$ általános képletű csoport, amelyben R^{13} és R^{14} mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport, vagy $R^{13}R^{14}$ együtt egy 3-6 szénatomos alkiléncsoportot képez.

Alternatív módon vagy az előbbieken kívül Ar és Ar^2 egymástól függetlenül adott esetben egy vagy több, például az alábbiakban meghatározott öt- vagy hattagú aromás heterociklusos csoporttal szubsztituált lehet, amely aromás heterociklusos csoport adott esetben maga is 1-2 szénatomos alkilcsoporttal vagy $R^{13}R^{14}N-$ általános képletű csoporttal szubsztituált lehet, ahol R^{13} és R^{14} jelentése a fentiekben meghatározott.

Az Ar és Ar^2 gyűrűben az egymáshoz képest orto-helyzetű szubsztituensek egymással kapcsolódva egy öt- vagy hattagú gyűrűt képezhetnek. Ebben az esetben előnyösen Ar és Ar^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, és az ezen lévő két orto-helyzetű szubsztituens egymással kapcsolódva például egy benzoxazinon-gyűrűrendszert képez.

Az Ar , Ar^1 és Ar^2 gyűrűk mindegyike előnyösen szubsztituálatlan, illetve a következő atomok és csoportok közül kiválasztott egy vagy több szubsztituenst hordoz: halogénatom, cianocsoport, 1-2 szénatomos alkilcsoport (például metil- vagy trifluor-metil-csoport), 1-2 szénatomos alkoxics csoport (például metoxi- vagy trifluor-metoxi-csoport), 1-2 szénatomos alkiléndioxi-csoport (például metiléndioxi-csoport), 2-3 szénatomos alkanoilcsoport (például acetilcsoport), 2 szénatomos alkano-

il-amino-csoport (például acetil-amino-csoport), 1 szénatomos alkil-szulfonil-csoport [például metil-szulfonil- vagy (trifluor-metil)-szulfonil-csoport], 1 szénatomos (alkil-szulfonil)-oxi-csoport [például (metil-szulfonil)-oxi-csoport], vagy 1 szénatomos (alkil-amino)-karbonil-csoport [például (metil-amino)-karbonil-csoport].

Amennyiben másképpen nem jelezzük, a három-, négy-, öt- vagy hattagú cikloalkilcsoportok — például R^7 -ben, R^9 -ben és (később) R^{11} -ben — adott esetben egy vagy két fluoratómmal, 1-2 szénatomos alkilcsoporttal és/vagy $R^{15}R^{16}N$ - általános képletű csoporttal szubsztituáltak lehetnek, ahol R^{15} és R^{16} mind-egyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy $R^{15}R^{16}$ együtt egy 3-6 szénatomos alkiléncsoportot képez.

Előnyösen R^7 jelentése hidrogénatomtól eltérő. Előnyösen R^7 jelentése (a), (b), (c) vagy (d) általános képletű csoport. Véleményünk szerint ezek az ariltartalmú R^7 csoportok fokozzák a vegyületeknek a dopamin D_3 receptor iránti affinitását (kötését). Még előnyösebben R^7 jelentése (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport. Még ennél is előnyösebben R^7 jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport.

Amennyiben R^7 jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport, és Ar vagy Ar^1 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, akkor az (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoportban lévő öttagú heterociklusos csoporthoz képest az Ar vagy Ar^1 *para*-helyzete előnyösen szubsztituátlan, vagy a *para*-helyzet fluoratómmal vagy 1 szénatomos alkilcsoporttal

(például trifluor-metil-csoporttal) szubsztituált. Előnyösen a *para*-pozíció fluoratommal szubsztituált vagy szubsztituálatlan.

Ugyancsak előnyös, ha R^7 jelentése adott esetben szubsztituált három-, négy-, öt- vagy hattagú cikloalkilcsoport, például adott esetben szubsztituált ciklohexilcsoport.

Előnyösen R^9 *nem* kapcsolódik R^7 -tel, és a közöttük lévő atomokkal együtt nem képez egy adott esetben szubsztituált, öt-, hat- vagy héttagú karbociklusos vagy heterociklusos gyűrűt. Még előnyösebben R^9 jelentése hidrogénatom vagy egy fenti-ekben meghatározott (a) általános képletű csoport, még ennél is előnyösebben hidrogénatom vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport.

Amennyiben R^7 és/vagy R^9 jelentése (a) általános képletű csoport, Ar jelentése előnyösen adott esetben szubsztituált fenil-, kinolil-, például 2-, 3-, 4-, 5- vagy 6-kinolil-, furil-, például 2-furil-, tienil-, például 2-tienil-, piri-
dil-, például 4-piridil-, indolil-, pirazolopirimidinil-, például pirazolo[1,5-a]pirimidinil-, cinnolinil-, benzo[b]furanil- vagy pirrolopiridil-csoport. Még előnyösebben R^7 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, különösen szubsztituálatlan fenilcsoport vagy fluor-fenil-csoport (például 4-fluor-fenil-csoport), vagy adott esetben szubsztituált kinolilcsoport, például 6-kinolilcsoport.

Amennyiben R^7 és/vagy R^9 , különösen R^7 jelentése (b) általános képletű csoport, Ar^1 jelentése előnyösen adott esetben szubsztituált fenilcsoport, és/vagy Y jelentése előnyösen ké-

miai kötés, és/vagy Ar^2 jelentése előnyösen adott esetben szubsztituált fenil-, piridil-, pirimidinilcsoport vagy egy legalább egy nitrogénatomot és egy oxigénatomot tartalmazó, öttagú heterociklusos aromás csoport, például izoxazolil-, oxazolil- vagy oxadiazolilcsoport. Egy különösen előnyös megoldásban Ar^1 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport (előnyösen fenilcsoport), Y jelentése kémiai kötés, és Ar^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenil-, piridil-, pirimidinil-, izoxazolil-, oxazolil- vagy oxadiazolilcsoport. Legelőnyösebben Ar^2 jelentése adott esetben szubsztituált izoxazolilcsoport (például 1,2-oxazol-5-il-csoport), oxazolilcsoport (például 1,3-oxazol-2-il-csoport) vagy oxadiazolilcsoport (például 1,2,4-oxadiazol-3-il-csoport).

Optimálisan Ar^2 szubsztituálatlan vagy egy 1 szénatomos alkilcsoporttal, például metilcsoporttal szubsztituált, amely adott esetben jelen lévő szubsztituens az Ar^1-Y- , például Ar^1 -általános képletű csoporthoz kapcsolódó ponthoz képest két Ar^2 -gyűrűatomnyi távolságra helyezkedik el. Például Ar^2 jelentése előnyösen 6-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il-csoport (lásd például a 30. példát), 5-metil-1,3-oxazol-2-il- vagy 4-metil-1,3-oxazol-2-il-csoport.

Egy (b) általános képletű csoport esetén az Ar^2-Y- általános képletű csoport előnyösen az Ar^1 gyűrűnek az A főgyűrűhöz kapcsolódó Ar^1 atomtól két gyűrűatomnyi távolságra lévő atomjához kapcsolódik. Például ahol Ar^1 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, az Ar^2-Y- általános képletű csoport előnyösen a fenilcsoportnak az A főgyűrűhöz (például triazol-,



imidazolgyűrűhöz) viszonyított *meta*-pozíciójához kapcsolódik (lásd például a 30. példát).

Amennyiben R^7 és/vagy R^9 , különösen R^7 jelentése (c) általános képletű csoport, Ar jelentése előnyösen adott esetben szubsztituált fenilcsoport.

Amennyiben R^7 és/vagy R^9 , különösen R^7 jelentése (d) általános képletű csoport, előnyösen r értéke 1 vagy 2, V kémiai kötést jelent, és s értéke 0, azaz a (d) általános képletű csoport egy olyan $-(CH_2)_r-Ar$ általános képletű csoportot jelent, amelyben r értéke 1 vagy 2.

Amennyiben R^9 és R^7 az (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoportban lévő öttagú heterociklusos gyűrű közöttük lévő atomjaival együtt egy adott esetben szubsztituált, öt-, hat- vagy héttagú karbociklusos vagy heterociklusos gyűrűt képez, az utóbbi gyűrű előnyösen egy hattagú gyűrű, még előnyösebben fenilgyűrű (lásd a 18. és 23. példát).

R^{10} jelentése előnyösen hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy ciklopropilcsoport, még előnyösebben hidrogénatom vagy 1 szénatomos alkilcsoport (például metil- vagy trifluor-metil-csoport).

Előnyösen X^1 és X^2 jelentése egymástól függetlenül nitrogénatom vagy $=C(R^8)-$ általános képletű csoport, és X^3 jelentése $>NR^8$ általános képletű csoport, még előnyösebben X^1 és X^2 jelentése egymástól függetlenül nitrogénatom, és X^3 jelentése $>NR^8$ általános képletű csoport.

Előnyösen Y^1 és Y^3 jelentése egymástól függetlenül nitrogénatom vagy $=C(R^9)-$ általános képletű csoport, és Y^2 jelentése

$>NR^9$ általános képletű csoport.

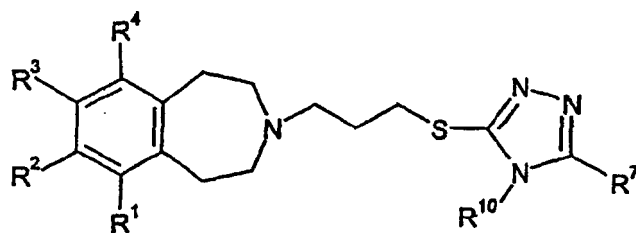
Előnyösen Z^1 jelentése $>NR^{10}$ általános képletű csoport, valamint Z^2 és Z^3 jelentése egymástól függetlenül nitrogénatom.

Az A szubsztituens jelentésében az (i) általános képletű tautomer az előnyös. Az (i) általános képletben előnyösen X^1 és Y^1 egyikének vagy mindegyikének a jelentése nitrogénatom.

Anélkül, hogy bármilyen hipotézissel korlátoznánk a találmány oltalmi körét, feltételezzük, hogy az optimális D_3 kötéshez $X^1/X^2/X^3$ és/vagy $Y^1/Y^2/Y^3$ gyűrű-heteroatom vagy gyűrű-heteroatomot tartalmaz, ahol a gyűrű-heteroatom ideális esetben nitrogénatom.

Előnyösen A jelentése (i) általános képletű csoport, és Z^1 jelentése $>NR^{10}$ általános képletű csoport, amely esetben R^{10} jelentése előnyösen hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy ciklopropilcsoport.

Még előnyösebben B jelentése tiocsoport, t értéke 3, A jelentése (i) általános képletű csoport, X^1 és Y^1 jelentése nitrogénatom, valamint Z^1 jelentése $>NR^{10}$ általános képletű csoport, ahol A jelentése adott esetben szubsztituált 1,2,4-triazol-3-il-csoport, amely esetben a találmány (IB) általános képletű vegyületekre vagy sóikra vonatkozik:

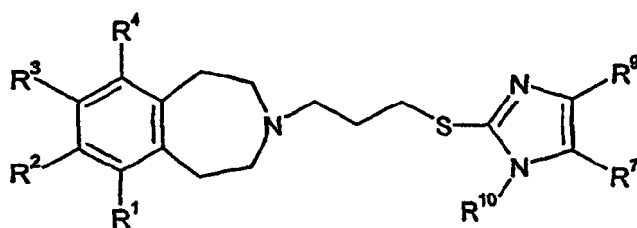


(IB)

Előnyösen R^7 jelentése (a) általános képletű csoport, kü-

lönösen egy adott esetben szubsztituált biciklusos csoport vagy egy adott esetben szubsztituált fenilcsoport, még inkább kinolilcsoport, például 2-, 3-, 4-, 5- vagy 6-kinolilcsoport.

Ugyancsak előnyösen B jelentése tiocsoport, t értéke 3, A jelentése (i) általános képletű csoport, X^1 jelentése nitrogénatom, Y^1 jelentése $=C(R^9)-$ általános képletű csoport, valamint Z^1 jelentése $>NR^{10}$ általános képletű csoport, amely esetben a találmány (IC) általános képletű vegyületekre vagy sóikra vonatkozik:

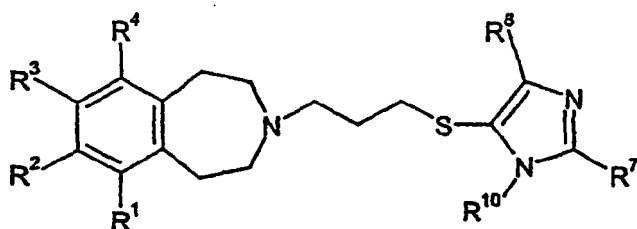


(IC)

Az (IC) általános képletű vegyületekben még előnyösebben R⁹ nem kapcsolódik R⁷-tel, és a közöttük lévő atomokkal együtt nem képez egy adott esetben szubsztituált, öt-, hat- vagy héttagú karbociklusos vagy heterociklusos gyűrűt. Ebben az esetben A jelentése adott esetben szubsztituált 2-imidazolilcsoport. Előnyösen R⁷ jelentése (a) általános képletű csoport, különösen egy adott esetben szubsztituált biciklusos csoport vagy egy adott esetben szubsztituált fenilcsoport, még inkább kinolilcsoport, például 2-, 3-, 4-, 5- vagy 6-kinolilcsoport.

Ugyancsak előnyösen B jelentése tiocsoport, t értéke 3, A jelentése (i) általános képletű csoport, X^1 jelentése $=C(R^8)-$ általános képletű csoport, Y^1 jelentése nitrogénatom, valamint Z^1 jelentése $>NR^{10}$ általános képletű csoport, amely esetben a

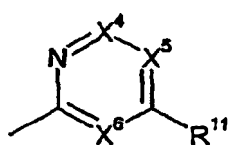
találmány (ID) általános képletű vegyületekre vagy sóikra vonatkozik:



(ID)

Az (ID) általános képletű vegyületekben A jelentése adott esetben szubsztituált 4-imidazolilcsoport, és előnyösen R⁸ jelentése hidrogénatom. Előnyösen R⁷ jelentése (a) általános képletű csoport, különösen egy adott esetben szubsztituált biciklusos csoport vagy egy adott esetben szubsztituált fenilcsoport, még inkább kinolilcsoport, például 2-, 3-, 4-, 5- vagy 6-kinolilcsoport.

Egy további megoldás értelmében A jelentése (iv) általános képletű csoport,



(iv)

amelyben R¹¹ jelentése (lényegében és előnyösen) azonos R⁷ jelentésével (magában foglalva azonban azt a hidrogénatomot, ami R⁷ jelentéséből ki van zárva); X⁴ jelentése =C(R^{12a})- általános képletű csoport vagy nitrogénatom, X⁵ jelentése =C(R^{12b})- általános képletű csoport vagy nitrogénatom, és X⁶ jelentése =C(R^{12c})- általános képletű csoport vagy nitrogénatom, azzal a megkötéssel, hogy X⁴ és X⁵ közül egyidejűleg csak az egyik je-

lenthethet nitrogénatomot; ahol R^{12a} , R^{12b} és R^{12c} mindegyikének jelentése egymástól függetlenül azonos az A csoport alábbiakban meghatározott opcionális szubsztituenseivel (magában foglalva a hidrogénatomot is); és/vagy ahol (a) X^4 és X^5 , vagy (b) X^5 , R^{11} és a közöttük lévő szénatom, vagy (c) X^6 , R^{11} és a közöttük lévő szénatom együtt egy adott esetben szubsztituált öt-, hat- vagy héttagú karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű részét képezi [előnyösen annak megfelelően, ahogyan az az (i), (ii) és (iii) általános képletű csoportnál definiált, ha R^7 és R^9 együtt egy gyűrűt képez].

Előnyösen R^{11} jelentése azonos R^7 jelentésével (magában foglalva azonban azt a hidrogénatomot, ami R^7 jelentéséből ki van zárva); X^4 jelentése $=C(R^{12a})-$ általános képletű csoport vagy nitrogénatom, X^5 jelentése $=C(R^{12b})-$ általános képletű csoport vagy nitrogénatom, és X^6 jelentése $=C(R^{12c})-$ általános képletű csoport vagy nitrogénatom, azzal a megkötéssel, hogy X^4 és X^5 közül egyidejűleg csak az egyik jelenthet nitrogénatomot; ahol R^{12a} , R^{12b} és R^{12c} mindegyikének jelentése egymástól függetlenül azonos az A csoport alábbiakban meghatározott opcionális szubsztituenseivel (magában foglalva a hidrogénatomot is), például ahol a fenti (iv) általános képletű csoporthoz nincs kondenzálva további, adott esetben szubsztituált öt-, hat- vagy héttagú karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű.

Előnyösen X^6 jelentése nitrogénatom és/vagy R^{11} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport (például trifluor-metil-csoport).

Az alábbi előnyös vagy opcionális tulajdonságok valamennyi

(I), (IA), (IB), (IC) ÉS (ID) általános képletű vegyületre és sóikra jellemzőek.

Az A, Ar, Ar¹, Ar² vagy Ar³ jelentésében meghatározott adott esetben szubsztituált, öt- vagy hattagú heterociklusos aromás csoport 1-4 oxigén- és/vagy nitrogén- és/vagy kénatomot tartalmaz. Amennyiben a gyűrű 2-4 heteroatomot foglal magában, előnyösen a heteroatomok közül egynek a jelentése oxigén-, nitrogén- vagy kénatom, míg a további heteroatomok előnyösen nitrogénatomok. Az öt- vagy hattagú heterociklusos csoportok példái közé tartoznak — egyebek mellett — a következők: furil-, tienil-, pirrolil-, oxazolil-, tiazolil-, imidazolil-, oxadiazolil-, tiadiazolil-, piridil-, triazolil-, triazinil-, piridazinil-, pirimidinil-, pirazolil-, izotiazolil- és izoxazolilcsoport. Az A csoport jelentésében előnyös — egyebek mellett — például a triazolilcsoport (különösen az 1,2,4-triazol-3-il-csoport) és az imidazolilcsoport (különösen a 2-imidazolilcsoport). Az Ar csoport jelentésében előnyös — egyebek mellett — például a furilcsoport, például a 2-furilcsoport, a tienilcsoport, például a 2-tienilcsoport, és a piridilcsoport, például a 4-piridilcsoport.

Az A csoport jelentésében szereplő biciklusos gyűrűrendszerekből származó csoportok esetén a biciklusos gyűrűrendszer például biciklusos heteroaromás gyűrűrendszer, amelyből — egyebek mellett — például a következő csoportok származnak: indazolil-, indolil-, benzofuranil-, benztienil-, benztiazolil-, benzimidazolil-, például 2-benzimidazolil-, benzoxazolil-, például 2-benzoxazolil-, benzizoxazolil-, benzizotiazolil-

lil-, kinolil-, kinoxalinil-, kinazolinil-, cinnolinil- vagy izokinolilcsoport.

Az Ar csoport jelentésében [például az (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoportokban lévő R^7 , R^9 stb. csoportokban] szereplő biciklusos, például biciklusos aromás vagy heteroaromás gyűrűrendszerekből származó csoportok példái közé tartoznak — egyebek mellett — a következők: naftil-, például 2-naftil-, indazolil-, indolil-, benzofuranil-, benztienil-, benzotiazolil-, benzimidazolil-, például 2-benzimidazolil-, benzoxazolil-, például 2-benzoxazolil-, benzizoxazolil-, benzizotiazolil-, kinolil-, például 2-, 3-, 4-, 5- vagy 6-kinolil-, kinoxalinil-, kinazolinil-, cinnolinil-, izokinolil-, naftiridinil-, pirazolopirimidinil-, például pirazolo[1,5-a]-pirimidinil-, pirrolopiridil-, például pirrolo[3,2-d]piridil- vagy pirrolo[3,2-c]piridil-, tienotienil-, például tieno[3,2-b]tienil-, 1,2-dihidro-2-oxo-kinolil-, 3,4-dihidro-3-oxo-4H-benzoxazinil- vagy 1,2-dihidro-2-oxo-3H-indolil-csoport. Az előnyös példák közé tartozik a kinolil-, például a 2-, 3-, 4-, 5- vagy 6-kinolil- és a tienopiridil-csoport.

Adott esetben az A vagy A^3 csoportok/gyűrűk/gyűrűrendszerek mindegyike egymástól függetlenül egy vagy több, a következő atomok és/vagy csoportok közül kiválasztott szubsztituenst hordozhat: halogénatom, hidroxil-, oxo-, ciano-, nitro-csoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, 1-4 szénatomos alkilén-dioxi-csoport, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport és/vagy 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoport.

Az A gyűrűgyűrűrendszer alternatív módon adott esetben egy vagy több, a fentiekben meghatározott (a), (b), (c) vagy (d) általános képletű csoportok közül kiválasztott szubsztitu-
enst és/vagy egy vagy több, adott esetben egy vagy két fluor-
atommal, 1-2 szénatomos alkilcsoporttal és/vagy $R^{15}R^{16}N$ - álta-
lános képletű csoporttal szubsztituált, nem aromás, három-,
négy-, öt-, hat- vagy héttagú heterociklusos vagy karbociklu-
sos szubsztituens is hordozhat, ahol R^{15} és R^{16} mindegyikének
jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy
 $R^{15}R^{16}$ együtt egy 3-6 szénatomos alkilcsoportot képez.

Az A csoportban az egymáshoz képest orto-helyzetű szub-
stituensek egymással kapcsolódva egy öt- vagy hattagú gyűrűt
képezhetnek.

Előnyösen az A vagy Ar^3 csoport egymástól függetlenül
adott esetben a következő atomok és/vagy csoportok közül kivá-
lasztott egy vagy több szubsztituens hordoz: halogénatom,
cianocsoport, 1-2 szénatomos alkilcsoport (metil- vagy triflu-
or-metil-csoport), 1-2 szénatomos alkoxics csoport (például meto-
xics csoport), 1-2 szénatomos alkilén-dioxi-csoport (például me-
tilén-dioxi-csoport), 2-3 szénatomos alkanoilcsoport (például
acetyl csoport), 2 szénatomos alkanoil-amino-csoport (például
acetyl-amino-csoport) és/vagy 1 szénatomos alkil-szulfonil-
csoport [például metil-szulfonil- vagy (trifluor-metil)-szul-
fonil-csoport]. Még előnyösebben Ar^3 adott esetben 1 szénatomos
alkilcsoporttal (például metilcsoporttal) szubsztituált.

Amennyiben R^2 és/vagy R^3 jelentése aril-(1-4 szénatomos
alkoxi)-csoport, aril-szulfonil-, (aril-szulfonil)-oxi-cso-

port, (aril-szulfonil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, aril-szulfonamido-, aril-karboxamido-csoport, (aril-szulfonamido)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, (aril-karboxamido)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, aril-karbonil-csoport, (aril-karbonil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy aril-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport, az arilcsoport adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált, öt- vagy hatagú heterociklusos csoport. Az R^2 és/vagy R^3 csoportban az arilcsoport adott esetben egy vagy több, a következő atomok és/vagy csoportok közül kiválasztott szubsztituenst hordozhat: hidrogén-, halogénatom, amino-, cianocsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-amino-csoport, di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport, (1-4 szénatomos alkil)-amido-csoport, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport vagy $R^{17}R^{18}NCO$ - általános képletű csoport, amelyben R^{17} és R^{18} mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Ahol R^2 és/vagy R^3 jelentése egymástól függetlenül $R^5CON(R^6)(CH_2)_p$ -, $R^5R^6NCO(CH_2)_p$ - vagy $R^5R^6NSO_2(CH_2)_p$ - általános képletű csoport, amelyben R^5CONR^6 - vagy R^5R^6N - együtt egy négy-, öt-, hat- vagy héttagú azaciklusos csoportot képez, a csoport a következő jellemzőkkel rendelkezik: (i) az azaciklusban egy további oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmaz, és/vagy (ii) 1-2 opcionális 1-2 szénatomos alkilcsoport szubsztituenst hordoz, amelynek szénatomjai benne foglaltatnak az azaciklusos csoport 3-8 szénatomjában. A heterociklus szénatomjainak szubsztituensei közé tartozhat adott esetben egy,

két vagy több fluoratom. Az "azaciklus" kifejezés úgy értendő, hogy csak a stabil azaciklusokat foglalja magában, amilyen például az 1,4-morfolin és a piparazin, de nem tartozik az azaciklusok közé például az 1,3-morfolin. Előnyösek a telített azaciklusos csoportok, különösen a piperidil-, pirrolidinil-, 1,4-morfolinilcsoport, és ebbe a körbe tartoznak a megfelelő R^5CONR^6 általános képletű α -oxo-azaciklusok is.

Az R^2 és R^3 szubsztituensek azonosak vagy egymástól eltérőek lehetnek. Előnyösen R^2 jelentése hidrogénatomtól eltérő.

Előnyösen R^2 egy, a következők közül kiválasztott szubsztituenst jelent: halogénatom, ciano-, acetil-, trifluor-metil-, pentafluor-etil-, trifluor-metoxi-csoport, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoport, 1-4 szénatomos (alkil-szulfonil)-oxi-csoport; $R^5R^6NSO_2$ - általános képletű csoport, amelyben R^5 és R^6 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy R^5R^6N együtt egy négy-, öt-, hat- vagy héttagú, 3-8 szénatomos azaciklusos csoportot képez, amely adott esetben egy további oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmaz az azaciklusban; vagy Ar^3Z - általános képletű csoport, amelyben Z jelentése kémiai kötés, és Ar^3 egy adott esetben szubsztituált, öt- vagy hattragú heterociklusos aromás csoportot jelent.

Még előnyösebben R^2 egy, a következők közül kiválasztott szubsztituenst jelent: 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoport [például metil-szulfonil-, (trifluor-metil)-szulfonil- vagy etil-szulfonil-csoport], 1-4 szénatomos (alkil-szulfonil)-oxi-csoport [például (metil-szulfonil)-oxi- vagy [(trifluor-me-

til)-szulfonil]-oxi-csoport}; $R^5R^6NSO_2$ - általános képletű csoport, amelyben R^5 és R^6 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport [például (dimetil-amino)-szulfonil-csoport], vagy R^5R^6N együtt egy négy-, öt-, hat- vagy héttagú, 3-8 szénatomos azaciklusos csoportot képez, amely adott esetben egy további oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmaz az azaciklusban [például (1-piperidil)-szulfonil-, (1-pirrolidinil)-szulfonil- vagy (1,4-morfolin-4-il)-szulfonil-csoport]; vagy Ar^3Z - általános képletű csoport, amelyben Z jelentése kémiai kötés, és Ar^3 egy adott esetben szubsztituált, öt- vagy hattagú heterociklusos aromás csoportot jelent.

Még előnyösebben R^2 jelentése metil-szulfonil-, etil-szulfonil-, (dimetil-amino)-szulfonil-, (1-pirrolidinil)-szulfonil-, (1,4-morfolin-4-il)-szulfonil- vagy (metil-szulfonil)-oxi-csoport, vagy R^2 jelentése 2-pirazinil-, 5-metil-2-oxazolil- vagy 5-metil-3-izoxazolil-csoport.

Előnyösen R^3 jelentése hidrogénatom vagy az előnyös R^2 szubsztituensek egyikét jelenti. Még előnyösebben R^3 jelentése hidrogénatom.

Előnyösen R^1 és R^4 legalább egyikének a jelentése hidrogénatom, még előnyösebben R^1 és R^4 mindegyikének jelentése hidrogénatom, és legelőnyösebben R^1 , R^3 és R^4 mindegyikének jelentése hidrogénatom.

Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a találmány szerinti vegyületek gyógyászati felhasználás céljára szolgáló sóinak gyógyászatilag (azaz élettanilag) elfogadhatóknak kell lenniük. Az

alkalmas, gyógyászatiilag elfogadható sók az ezen a területen jártas szakember számára jól ismertek; ebbe a körbe tartoznak — egyebek mellett — például a következő savakkal képezett savaddíciós sók: szervetlen savak, például hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, kénsav, salétromsav és foszforsav; valamint szerves savak, például borostyánkősav, maleinsav, ecetsav, fűmársav, citromsav, borkősav, benzoésav, *p*-toluolszulfonsav, metánszulfonsav és naftalinszulfonsav. A találmány oltalmi körébe tartoznak azonban az olyan, gyógyászatiilag nem elfogadható sók, így az oxalátsók is, amelyek például a találmány szerinti vegyületek izolálására használhatók fel. A találmány magában foglalja a találmány szerinti vegyületek szolvátjait, hidrátjait, komplexeit és prodrugjait is.

Bizonyos találmány szerinti vegyületek egy vagy több ekvivalens savval is savaddíciós sókat képezhetnek. A találmány oltalmi körébe az ilyen sók valamennyi sztöchiometrikus és nem sztöchiometrikus formája.

A találmány oltalmi körébe tartozó bizonyos csoportok/szubsztituensek izomerek formájában lehetnek. A találmány oltalmi körébe tartozik valamennyi ilyen izomer, köztük a racémátok, az enantiomerek és keverékeik is. Amennyiben A jelentése (c) általános képletű csoport, a kettős kötés körül a vegyületek geometriai izomerek formájában lehetnek. A találmány magában foglalja az összes ilyen izomert, beleértve az izomerek keverékeit is. A találmány szerinti vegyületek a (c) általános képletű csoportban lévő kettős kötésnél előnyösen *transz*-geometriájúak.

Az előnyös vegyületek molekulatömege legfeljebb 800. Még előnyösebbek azok a vegyületek, amelyek molekulatömege legfeljebb 600. Általában az ilyen vegyületek orális biológiai hasznosíthatósága jobb, és esetenként az oldhatóságuk és/vagy agyi penetrációjuk is előnyösebb. A jelen leírásban említett molekulatömeg a szolvatálatlan, szabad bázis formájában lévő vegyületre vonatkozik, azaz nem tartalmazza a sók, oldószer- (például víz-) molekulák, az *in vivo* lehasadt prodrug molekularészek stb. tömegét.

Az (I) általános képletű vegyületekben lévő szubsztituált heteroaromás gyűrűrendszerek némelyike egy vagy több tautomer formában lehet. A találmány oltalmi körébe tartozik valamennyi ilyen tautomer forma, köztük a tautomerek keverékei is. Például ahol a fenti (i), (ii) vagy (iii) általános képletű A csoportban R^7 , R^8 , R^9 és/vagy R^{10} jelentése hidroxicsoporthoz, az öttagú gyűrű keto- vagy enol-formában lehet.

A találmány szerinti vegyületek vagy sók általában úgy értelmezendők, hogy a körükből ki vannak zárva azok a vegyületek, amelyek önmagukban vagy vízben kémiaiilag instabilak, illetve amelyek egyértelműen alkalmatlanok arra, hogy tetszőleges beadási mód, például orális, parenteralis vagy más út alkalmazása esetén gyógyászati felhasználást nyerhessenek. Az ilyen típusú vegyületek az ezen a területen jártas vegyész számára jól ismertek. A találmány oltalmi körébe tartozik azonban minden olyan vegyület vagy prodrug, amely *ex vivo* stabil, és amely az emlős (például humán) szervezetben egy találmány szerinti vegyületté konvertálható.

Az egyedi találmány szerinti vegyületeket és sóikat, közöttük az 1. táblázatban és a 173-177. példában ismertetett konkrét vegyületeket az alábbiakban mutatjuk be, illetve nevezzük meg:

- [3-{3-[(4-metil-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-tio]-propil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il)-metánszulfonát;
- 3-{3-[(4-metil-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-tio]-propil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-karbonitril;
- 7-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-{3-[(4-metil-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-tio]-propil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin;
- 7-(metil-szulfonil)-3-{3-[(4-metil-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-tio]-propil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin;
- 7-(metil-szulfonil)-3-{3-[(4,5-difenil-1*H*-2-imidazolil)-tio]-propil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin;
- 7-(metil-szulfonil)-3-[3-{[4-metil-5-(6-kinolil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin;
- {3-[3-{[4-metil-5-(2-furil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il)-metánszulfonát;
- {3-[3-{[4-metil-5-(2-tienil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il)-metánszulfonát;



- {3-[3-{[4-metil-5-(4-piridil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il}-metánszulfonát;
 - {3-[3-{[4-metil-5-(4-*terc*-butil-fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il}-metánszulfonát;
 - {3-[3-{[4-metil-5-(5-metil-3-izoxazolil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il}-metánszulfonát;
 - {3-[3-{[4-metil-5-(2,4-diklór-fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il}-metánszulfonát;
 - {3-[3-{[4-metil-5-(6-kinolil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il}-metánszulfonát;
 - {3-[3-{[4-metil-5-(4-fluor-fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il}-metánszulfonát;
 - [3-{3-{[4-metil-5-[4-(trifluor-metil)-fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il}-metánszulfonát;
 - {3-[3-{[4-metil-5-(4-klór-fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il}-metánszulfonát;
 - [3-{3-{[5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il]-tio}-propil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il}-metánszulfonát;

- {3-[3-{[5-(4-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-tio}-propil]-
-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il]-
-metánszulfonát;
- [3-{3-[(2-benzoxazolil)-tio]-propil}-2,3,4,5-tetrahidro-
-1*H*-benzo[d]azepin-7-il]-metánszulfonát;
- [3-{3-[(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-tio]-propil}-
-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il]-
-metánszulfonát;
- [3-{3-[(1-metil-1*H*-2-imidazolil)-tio]-propil}-2,3,4,5-
-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il]-metánszulfonát;
- [3-{3-[(2,5-dimetil-3-furil)-tio]-propil}-2,3,4,5-
-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il]-metánszulfonát;
- [3-{3-[(4,5-difenil-1*H*-2-imidazolil)-tio]-propil}-2,3,4,5-
-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il]-metánszulfonát;
- [3-{3-[(1*H*-2-benzimidazolil)-tio]-propil}-2,3,4,5-
-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il]-metánszulfonát;
- [3-{3-[(3-piridil)-tio]-propil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-
-benzo[d]azepin-7-il]-metánszulfonát;
- [3-{3-[(2-pirimidinil)-tio]-propil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-
-benzo[d]azepin-7-il]-metánszulfonát;
- [3-{3-[(3-izokinolil)-tio]-propil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-
-benzo[d]azepin-7-il]-metánszulfonát;
- {3-[3-{[4-(trifluor-metil)-2-pirimidinil]-tio}-propil]-
-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il]-
-metánszulfonát;
- [3-{3-[(4-fenil-2-pirimidinil)-tio]-propil}-2,3,4,5-
-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il]-metánszulfonát;

- [3-{3-[(5-fenil-3-piridazinil)-tio]-propil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il]-metánszulfonát;
- [3-{3-[[4-metil-5-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio]-propil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il]-metánszulfonát;
- {3-[3-[[4-metil-5-(3-ciano-fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio]-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il]-metánszulfonát; vagy
- {3-[3-[[4-metil-5-(2-metil-5-kinolil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio]-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il]-metánszulfonát;

vagy sói.

További találmány szerinti vegyületek — egyebek mellett — a következők:

- {3-[3-[[4-metil-5-(3-kinolil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio]-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il]-metánszulfonát;
- [3-{3-[[4-metil-5-[3-(trifluor-metil)-fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio]-propil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il]-metánszulfonát;
- {3-[3-[[3-metil-4-(4-fluor-fenil)-3*H*-2-imidazolil]-tio]-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il]-metánszulfonát;
- [3-{3-[(3-metil-4,5-difenil-3*H*-2-imidazolil)-tio]-propil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il]-metánszulfonát;
- {3-[3-[[4-metil-5-(2-fluor-fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-

- tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il}-
-metánszulfonát;
- {3-[3-{[4-metil-5-(3-fluor-fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-
-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il}-
-metánszulfonát;
- {3-[3-{[4-metil-5-(3,4-difluor-fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-
-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-
-il}-metánszulfonát;
- [3-{3-[(4-metil-5-ciklohexil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-tio]-
-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il}-
-metánszulfonát;
- 7-(metil-szulfonil)-3-[3-{[4-metil-5-(4-fluor-fenil)-4*H*-
-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-
-benzo[d]azepin;
- 7-(metil-szulfonil)-3-{3-[(4-fenil-2-tiazolil)-tio]-
-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin;
- 7-(metil-szulfonil)-3-{3-[[4-metil-5-[2-(4-fluor-fenil)-
-vinil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio]-propil]-2,3,4,5-
-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin;
- 7-(etil-szulfonil)-3-[3-{[4-metil-5-(4-fluor-fenil)-4*H*-
-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-
-benzo[d]azepin;
- 7-(etil-szulfonil)-3-[3-{[4-metil-5-(6-kinolil)-4*H*-1,2,4-
-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-
-benzo[d]azepin;
- 7-(etil-szulfonil)-3-{3-[(3-metil-2-fenil-3*H*-4-
-imidazolil)-tio]-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-

- benzo[d]azepin;
- 7-[(1-pirrolidinil)-szulfonil]-3-[3-{[4-metil-5-(4-fluor-fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin;
- 7-[(1-pirrolidinil)-szulfonil]-3-[3-{[4-metil-5-(6-kinolil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin;
- 7-[(1-pirrolidinil)-szulfonil]-3-{3-[(4,5-difenil-1*H*-2-imidazolil)-tio]-propil}-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin;
- 7-(morfolino-szulfonil)-3-[3-{[4-metil-5-(4-fluor-fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin;
- 7-(morfolino-szulfonil)-3-[3-{[4-metil-5-(6-kinolil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin;
- 7-(2-pirazinil)-3-[3-{[4-metil-5-(4-fluor-fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin;
- 7-(2-pirazinil)-3-[3-{[4-metil-5-(6-kinolil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin;
- *N,N*-dimetil-3-[3-{[4-metil-5-(4-fluor-fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-szulfonamid;
- *N,N*-dimetil-3-[3-{[4-metil-5-(6-kinolil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-

- 7-szulfonamid;
- 7-(metil-szulfonil)-3-[3-{[4-metil-5-(4-kinolil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin;
- 7-(etil-szulfonil)-3-{3-[{4-metil-5-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin;
- 7-(etil-szulfonil)-3-[3-{[4-metil-5-(2-metil-5-kinolil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin;
- 7-(etil-szulfonil)-3-{3-[{4-metil-5-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin;
- 7-(5-metil-2-oxazolil)-3-[3-{[4-metil-5-(4-fluor-fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin;
- 7-(5-metil-2-oxazolil)-3-[3-{[4-metil-5-(6-kinolil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin;
- 7-(5-metil-3-izoxazolil)-3-{3-[{4-metil-5-[2-(4-fluor-fenil)-vinil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin;
- 7-(5-metil-3-izoxazolil)-3-[3-{[4-metil-5-(6-kinolil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin;
- 7-(5-metil-3-izoxazolil)-3-{4-[4-metil-5-(2-metil-6-kinolil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-butil]-2,3,4,5-

- tetrahydro-1*H*-benzo[d]azepin;
- 3-{4-[5-(4-fluor-fenil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-butil}-7-(5-metil-3-izoxazolil)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[d]azepin;
- 7-(etil-szulfonil)-3-[4-{[4-metil-5-(6-kinolil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-butil]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[d]azepin;
- 7-(5-metil-3-izoxazolil)-3-[4-{[4-metil-5-(6-kinolil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-butil]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[d]azepin; és
- 7-(3-metil-5-izoxazolil)-3-[4-{[4-metil-5-(6-kinolil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-butil]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[d]azepin;

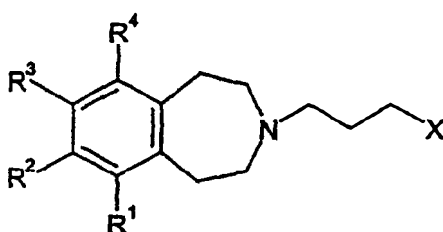
vagy sói.

Megjegyzendő, hogy a fenti vegyületnevekben a morfolin 1,4-morfolint jelent.

A vegyületek például szabad bázis formjában vagy gyógyászatilag (azaz élettanilag) elfogadható sóik formájában lehetnek.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek vagy sóik előállítására, amelyek képletében B jelentése tiocsoport, és t értéke 3, azaz az (IA) általános képletű vegyületek előállítására, amely eljárás során

(a) egy (II) általános képletű vegyületet



(II)

— amelynek képletében R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fentiekben meghatározott, és X kilépőcsoportot jelent —
egy (III) általános képletű vegyülettel

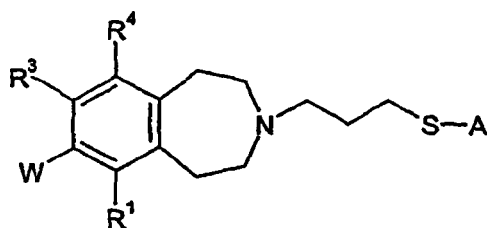
A-SH

(III)

— amelynek képletében A jelentése a fentiekben meghatározott —

reagáltatunk; vagy

- (b) az olyan (IA) általános képletű vegyületek előállításához, amelyek képletében R^2 jelentése Ar^3-Z- általános képletű csoport, és Z jelentése kémiai kötés, egy (IV) általános képletű vegyületet



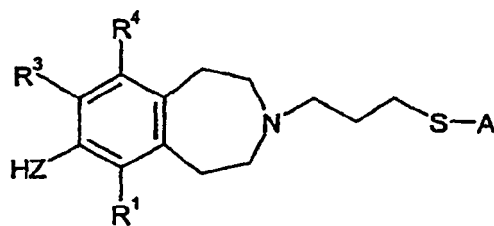
(IV)

— amelynek képletében R^1 , R^3 , R^4 és A jelentése a fentiekben meghatározott, és W jelentése halogénatom vagy [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi-csoport, vagy W egy olyan -M általános képletű csoportot jelent, amely a következők közül kerül kiválasztásra: boronsavszármazékok [például

egy $-B(OH)_2$ képletű boronsav funkciós csoport], vagy egy fém funkciós csoport, például trialkil-sztannil-csoport (például tributil-sztannil-csoport), cink-halogenid- vagy magnézium-halogenid-csoport —

egy Ar^3-W^1 általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amelynek képletében W^1 jelentése halogénatom vagy [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi-csoport, ha W egy -M általános képletű csoportot jelent, vagy W^1 egy fentiekben meghatározott -M általános képletű csoportot jelent, ha W jelentése halogénatom vagy [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi-csoport; vagy

- (c) az olyan (IA) általános képletű vegyületek előállításához, amelyek képletében R^3 jelentése Ar^3-Z - általános képletű csoport, és Z jelentése oxi- vagy tiocsoport, egy (V) általános képletű vegyületet



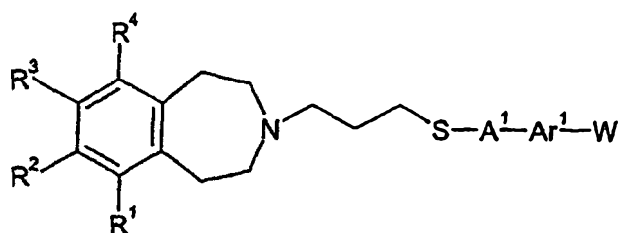
(V)

— amelynek képletében R^1 , R^3 , R^4 és A jelentése a fentiekben meghatározott —

egy, az Ar^3 szubsztituens bevezetésére szolgáló reagenssel reagáltatunk; vagy

- (d) egy (IA) általános képletű vegyületet egy eltérő (I) általános képletű vegyületté alakítunk át, például úgy, hogy
- (i) egy vagy több R^1 , R^2 , R^3 és/vagy R^4 szubsztituenst

- alkoxicsoportból (például metoxicsoportból) hidroxicsoporttá konvertálunk,
- (ii) egy vagy több R^2 és/vagy R^3 szubsztituenst hidroxicsoportból szulfonil-oxi-csoporttá, például (alkil-szulfonil)-oxi-csoporttá, például (metil-szulfonil)-oxi-csoporttá vagy [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi-csoporttá alakítunk át,
- (iii) egy olyan vegyületet, amelyben A egy vagy több olyan, fentiekben meghatározott (b) általános képletű csoporttal szubsztituált, amelyben Y jelentése tiosoport, átalakítunk egy olyan vegyületté, amelyben Y jelentése szulfonilcsoport; vagy
- (iv) egy olyan vegyületben, amelyben A egy vagy több olyan, fentiekben meghatározott (b) általános képletű csoporttal szubsztituált, amelyben Y jelentése karbonilcsoport, a karbonilcsoportot metilén-csoporttá konvertáljuk; vagy
- (e) az olyan (IA) általános képletű vegyületek előállításához, amelyekben A egy vagy több olyan, fentiekben meghatározott (b) általános képletű csoporttal szubsztituált, amelyben Y jelentése kémiai kötés, egy (VI) általános képletű vegyületet



(VI)

— amelynek képletében R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és Ar^1 jelentése a fentiekben meghatározott, W jelentése a (c) eljárásváltozatnál meghatározott, és A^1 jelentése azonos A jelentésével, azzal az eltéréssel, hogy a termékvegyületben lévő egy vagy több (b) általános képletű szubsztituens helyett az Ar^1 csoport egy $-Ar^1-W$ általános képletű csoporttal szubsztituált —

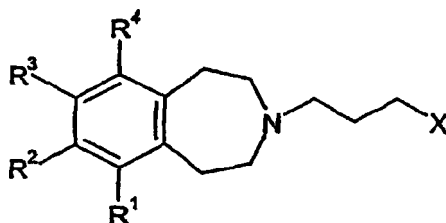
egy Ar^2-W^1 általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amelynek képletében W^1 jelentése halogénatom vagy [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi-csoport, ha W egy $-M$ általános képletű csoportot jelent, vagy W^1 egy $-M$ általános képletű csoportot jelent, ha W jelentése halogénatom vagy [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi-csoport;

és kívánt esetben az (I) általános képletű vegyülettel sót képezünk.

Az (a) eljárásváltozatot a tioéterek szokásos előállítási eljárásainak az alkalmazásával valósíthatjuk meg. Az X kilépő-csoport lehet egy halogénatom, például klóratom. Alternatív módon X jelentheti a következő csoportokat is: szulfonil-oxi-csoport, például 1-4 szénatomos (alkil-szulfonil)-oxi-csoport {például (metil-szulfonil)-oxi- vagy [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi-csoport}; vagy Ar^4-SO_2-O- általános képletű csoport, amelyben Ar^4 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, adott esetben szubsztituált, öt- vagy hattagú aromás heterociklusos csoport, vagy adott esetben szubsztituált biciklusos csoport; előnyösen adott esetben szubsztituált fenilcsoport, ahol az opcionális szubsztituens valamennyi eset-

ben egy vagy több 1-2 szénatomos alkilcsoport; például tozil-oxi-csoport. Amennyiben X jelentése halogénatom, a reakciót bázis, például lítium-hidroxid alkalmazásával egy olyan oldószerben hajthatjuk végre, amilyen például az *N,N*-dimetil-formamid.

A találmány tárgyát képezik az olyan (II) általános képletű vegyületek is,



(II)

amelyek képletében R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a fentiekben meghatározott, azzal a megkötéssel, hogy R¹, R², R³ és R⁴ legalább egyikének a jelentése hidrogénatomtól eltérő, és X jelentése kilépőcsoport. A "kilépőcsoport" kifejezést az ezen a területen jártas vegyész értelmezésének megfelelően alkalmazzuk, azaz a kilépőcsoport egy olyan csoport, amely S_N2 vagy S_N1 típusú nukleofil szubsztitúciós reakciókban nukleofilekkel helyettesíthető. Például X a fentiekben meghatározott csoportokat jelentheti. A (II) általános képletű vegyületek és ezen belül az X szubsztituens konkrét példáit az alábbi intermedier-előállítási példákban ismertetjük.

A (b) eljárásváltozatban a (IV) általános képletű vegyületek és az Ar³-W¹ általános képletű vegyületek közötti reakciót, valamint az (e) eljárásváltozatban a (VI) általános képletű

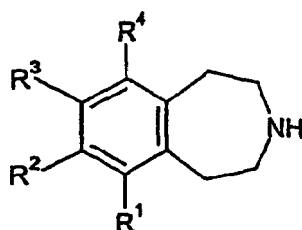
vegyületek és az $\text{Ar}^2\text{-W}^1$ általános képletű vegyületek közötti reakciót átmenetifém-katalizátorok, így palládiumkatalizátorok, például bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)-diklorid vagy tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) katalizátor jelenlétében hajthatjuk végre. Amennyiben M egy boronsav funkciós csoportot, például -B(OH)_2 képletű csoportot jelent, a reakciót bázikus körülmények között, például vizes nátrium-karbonát-oldat alkalmazásával, egy megfelelő oldószerben, például dioxánban hajthatjuk végre. Ha M egy trialkil-sztannil-csoportot jelent, a reakciót inert oldószerben, például xilolban vagy dioxánban, adott esetben lítium-klorid jelenlétében végezhetjük. Amennyiben M egy cink- vagy magnézium-halogenid-csoportot jelent, a reakciót aprotikus oldószerben, például tetrahidrofuránban valósíthatjuk meg. A W szubsztituens előnyösen halogénatom, például brómatom, vagy szulfonil-oxi-csoport, például [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi-csoport; és W^1 jelentése előnyösen -M általános képletű csoport, például trialkil-sztannil-csoport vagy -B(OH)_2 képletű csoport.

A (c) eljárásváltozatban az Ar^3 csoport bevitelére szolgáló reagens előnyösen egy $\text{Ar}^3\text{-Hal}$ általános képletű vegyület, amelyben Hal jelentése halogénatom. A reakciót bázis, például kálium-karbonát jelenlétében, olyan oldószerekben hajthatjuk végre, amilyen például az *N,N*-dimetil-formamid.

A (d) eljárásváltozat szerinti interkonverziós reakciókat a szakterületen jól ismert eljárások alkalmazásával hajthatjuk végre.

Magukat a (II) általános képletű vegyületeket úgy állít-

hatjuk elő, hogy egy (VII) általános képletű vegyületet



(VII)

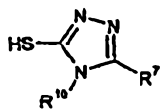
— amelynek képletében R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fentiekben meghatározott — egy (VIII) általános képletű vegyülettel



(VIII)

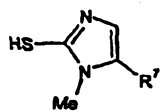
— amelynek képletében X jelentése a fentiekben meghatározott, és L jelentése kilépőcsoport, például brómatom — reagáltatunk. A jellegzetes reakciókörülményeket az alábbi 20. intermedier-előállítási példában ismertetjük.

Az A-SH (III) általános képletű vegyületeket a szakterületen jól ismert eljárásokkal állíthatjuk elő (számos merkaptán kereskedelmi forgalomban kapható termék). Ahol a (III) általános képletű vegyület egy HS-(1,2,4-triazolil)- R^7 általános képletű vegyület [például az (IA) általános képletű vegyületek

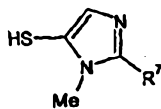


előállítására alkalmazott általános képletű vegyület, amelyben R^{10} jelentése például metilcsoport], a (III) általános képletű vegyületet egy R^7 -CO₂H általános képletű vegyületből vagy a megfelelő észterből, illetve savkloridból standard eljárások alkalmazásával állíthatjuk elő. Például az R^7 CO₂C₂H₅ általános képletű vegyületet hidrazinnal reagáltatjuk, ezt kö-

vetően az így nyert hidrazidot egy R^{10} -NCS általános képletű vegyülettel (például metil-tiocianáttal) reagáltatjuk, majd az így előállított $R^7\text{CONHNHC}(=\text{S})\text{NH}-R^{10}$ általános képletű vegyületet bázikus körülmények között ciklizálva a kívánt triazolokat nyerjük. Egy alternatív megoldás értelmében eljárhatunk úgy is, hogy egy $R^7\text{COCl}$ általános képletű vegyületet piridinben egy $\text{H}_2\text{NNHC}(=\text{S})\text{NH}-R^{10}$ általános képletű vegyülettel reagáltatva állítjuk elő az $R^7\text{CONHNHC}(=\text{S})\text{NH}-R^{10}$ általános képletű vegyületet [R^{10} jelentése metilcsoport; J. HET. CHEM., 32, 183 (1995)]. Ahol a (III) általános képletű vegyület egy, az (IB) általános képletű vegyületek előállítására alkalmazott imidazol, például



általános képletű vegyület, a (III) általános képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy egy $R^7\text{COCH}_3$ általános képletű ketont standard eljárásokkal átalakítunk egy $R^7\text{COCH}_2\text{NH}_2$ általános képletű vegyületté, majd az amino-ketont metil-tiocianáttal (vagy más R^{10} -NCS általános képletű vegyülettel) reagáltatva a kívánt imidazolt nyerjük [ACTA CHEM. SCAND., 23, 2879 (1969)]. Ahol a (III) általános képletű vegyület egy, az (IC) általános képletű vegyületek előállítására alkalmazott imida-



zol, például általános képletű vegyület, a (III) általános képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy az imidazol alapvegyületet klór-szulfonáljuk, majd a klór-szulfonil-csoportot merkaptocsoporttá redukáljuk [J. HET. CHEM., 35, 141 (1998)], vagy pedig a megfelelő imidazolont [TETRAHEDRON, 45,

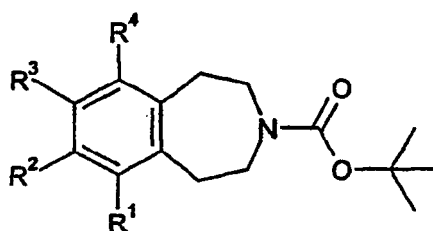
6375 (1989)] például foszfor(V)-szulfiddal vagy Lawesson-reagenssel az imidazoltionná konvertáljuk [J. MED. CHEM., 36, 3371 (1993)].

A (IV), (V) vagy (VI) általános képletű vegyületeket a fentiekben ismertett (a), (b), (c), (d) és (e) eljárásváltózatokkal analóg módszerekkel állíthatjuk elő. Az Ar^2W^1 , Ar^3W^1 és Ar^3Hal általános képletű vegyületek kereskedelmi forgalomban beszerezhető termékek, illetve standard eljárásokkal egyszerűen előállítható vegyületek.

A (VII) általános képletű vegyületek, például amelyekben R^1 , R^2 , R^3 vagy R^4 jelentése halogénatom, metoxi-, acetil-, ciano-, karboxi- vagy karbamoilcsoport, a szakirodalomból ismert származékok [lásd például: M. Kanao et al., CHEM. PHARM. BULL., 30, 180-188 (1982) (a 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin szintéziséhez); WO 00/21951. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés; és N. E. Austin et al., BIOORG. MED. CHEM. LETT., 10, 2553-2555 (2000)], illetve a szakterületen jól ismert eljárásokkal egyszerűen előállítható vegyületek. A (VII) általános képletű vegyületek kereskedelmi forgalomban beszerezhető termékek, illetve ismert eljárásokkal egyszerűen előállítható vegyületek [számos ilyen vegyület előállítását leírják a WO 00/21951. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés 1-40. intermediér-előállítási példáiban; ezeknek az eljárásoknak a variálásával egyszerűen előállíthatók további (VII) általános képletű vegyületek is].

Az olyan (VII) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^2 vagy R^3 jelentése ciano- vagy acetyl csoport, átalakíthatjuk

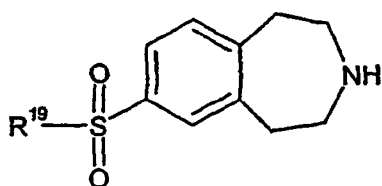
olyan (VII) általános képletű vegyületekké, amelyekben R^2 vagy R^3 jelentése Ar^3Z - általános képletű csoport, ahol Ar jelentése oxadiazolil- vagy izoxazolilcsoport, és Z jelentése kémiai kötés, amely konverzió úgy hajtható végre, hogy (i) a (VII) általános képletű vegyületet standard módszerekkel átalakítjuk egy (IX) általános képletű *N*-Boc-védett vegyületté,



(IX)

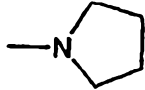
amelyben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fentiekben meghatározott; (ii) az R^2 vagy R^3 szubsztituenst cianocsoportból ismert eljárásokkal oxadiazolilcsoporttá konvertáljuk, vagy acetilcsoportból ismert eljárásokkal izoxazolilcsoporttá alakítjuk; és (iii) a (IX) általános képletű vegyületből standard eljárásokkal eltávolítva a védőcsoportot a megfelelő (VII) általános képletű vegyületet nyerjük.

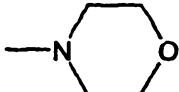
A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek egyedi példáinak szintézisében intermediereként alkalmazott bizonyos konkrét (VII) általános képletű vegyületek újak, amelyek nem szerepelnek a WO 00/21951. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés általános ismertetésében. Ennek megfelelően a találmány tárgyát képezik a (X) általános képletű vegyületek



(X)

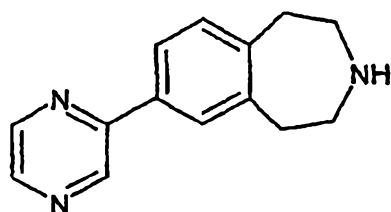
— amelyek képletében R^{19} jelentése etil-, dimetil-amino-,

1-pirrolidinil- () vagy morfolinocsoport (1,4-morfolin-

-4-il-csoport, ) —

és a szekunder aminocsoporton védett származékaik, valamint a vegyületek sói vagy származékaik is. Ezeket a vegyületeket például a 15a., 21-22., 21-22(a). és 21-22(b). intermedierek előállítására megfelelően állíthatjuk elő. A védett származékokban felhasználható alkalmas szekunder amin védőcsoportok az ezen a területen jártas vegyész számára jól ismertek; ilyenek — egyebek mellett — például az alkoxi-karbonil-csoportok [például az *N*-(*tert*-butoxi-karbonil)-csoport, Boc] és az alkanoilcsoportok (például az acetyl- és a trifluor-acetyl-csoport). A védett származékokat standard védőcsoportkialakítási eljárásokkal alakíthatjuk ki a (X) általános képletű vegyületeken; felhasználhatjuk például a 3. intermedierek előállítására ismerttetett eljárást (Boc-védéshez), vagy a 12. intermedierek előállítására szerinti eljárást (acetyl-csoporttal történő védéshez), illetve más védőcsoportokkal történő védéshez a védőcsoportok cseréjét is felhasználjuk az intermedierek előállítására példákban.

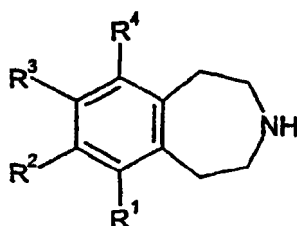
A találmány tárgyát képezi továbbá a (XI) képletű vegyület



(XI)

és a szekunder aminocsoporton védett származékai, valamint a vegyület sói vagy származékai is. Ezt a vegyületet, illetve a vegyület említett származékait például a 27. és 28. intermedi-er-előállítás példának megfelelően állíthatjuk elő.

A találmány tárgyát képezi ezenkívül egy eljárás (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, amelynek során
(a) egy (VII) általános képletű vegyületet



(VII)

— amelynek képletében R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fentiekben meghatározott —

egy (XII) általános képletű vegyülettel



(XII)

— amelynek képletében B és A jelentése, valamint t értéke a fentiekben meghatározott —
reagáltatunk.

A (VII) általános képletű vegyületek és a (XII) általános képletű vegyületek közötti reakciót az ezen a területen jártas

szakember számára jól ismert standard eljárásokkal végzett redukzív aminálással hajthatjuk végre, például a reakciót egy olyan oldószerben, amilyen az 1,2-diklór-etán, nátrium-[tri-acetoxi-hidrido-borát](1-) reagens alkalmazásával végezhetjük. A (XII) általános képletű aldehideket a szakterületen ismert eljárásokkal, például a 173. példa a-f. lépéseiben és a 175. példa a-b. lépéseiben ismertetett eljárásoknak megfelelően állíthatjuk elő.

Azt tapasztaltuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek affinitást mutatnak a dopamin receptorok, különösen a D₃ receptor iránt, és így várhatóan felhasználhatók az ilyen receptorok modulációját igénylő betegállapotok, például pszichotikus betegségek kezelésére. Ezenkívül azt megfigyeltük, hogy számos (I) általános képletű vegyület a dopamin D₃ receptor iránt nagyobb affinitást mutat, mint a D₂ receptor iránt. Az általánosan elfogadott vélemény szerint a jelenleg forgalomban lévő antipszichotikumok (neurolepticumok) a D₂ receptorok blokádja útján fejtik ki terápiás hatásukat; valószínűleg azonban ez a mechanizmus felelős több neurolepticum esetén a nemkívánatos extrapiramidális mellékhatásokért (extrapyramidal side effects, eps) is. Anélkül, hogy mereven ragaszkodnánk bármely elmélethez, úgy tűnik, hogy az utóbbi időben karakterizált dopamin D₃ receptor blokádja szignifikáns extrapiramidális mellékhatás nélkül növelheti az előnyös antipszichotikus aktivitást [lásd például: Sokoloff et al., NATURE, 347, 146-151 (1990); és Schwartz et al., CLINICAL NEUROPHARMACOLOGY, 16 (4), 295-314 (1993)]. Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyü-

letek közül előnyösek azok, amelyek a dopamin D₃ receptor iránt nagyobb (például legalább tízszer vagy legalább százszor nagyobb) affinitással rendelkeznek, mint a dopamin D₂ receptorok iránt (az említett affinitást standard metodológia alkalmazásával, például klónozott dopamin receptor felhasználásával mérhetjük; lásd később). Az említett vegyületek előnyösen alkalmazhatók a D₃ receptorok szelektív modulátoraiként.

Az (I) általános képletű vegyületeket antipszichotikus szerekként felhasználhatjuk például skizofrénia, skizoaffektív rendellenességek, pszichotikus depresszió, mánia, paranoid és téveszmés rendellenességek kezelésére. Ezenkívül a vegyületek felhasználhatók kiegészítőkként a Parkinson-kór kezelésében is, különösen az olyan hatóanyagok kiegészítőiként, amilyenek például az L-DOPA és a lehetséges dopaminerg agonisták, ahol a találmány szerinti vegyületek mérsékelhetik az említett hatóanyagok tartós alkalmazása esetén megfigyelt mellékhatásokat [lásd például: Schwartz *et al.*, BRAIN RES. REVIEWS, 26, 236-242 (1998)]. A D₃ receptorok lokalizációja alapján arra is következtethetünk, hogy a vegyületek felhasználhatók az olyan narkotikum/élvezetiszer-függőség kezelésére is, amelyről a korábbiakban már feltételezték, hogy valamilyen formában szerepet játszanak benne a D₃ receptorok [lásd például: Levant, PHARMACOL. REV., 49, 231-252 (1997)]. Ilyen narkotikum/élvezetiszer-függőség például az alkohol-, a kokain-, a heroin- és a nikotindependencia. A vegyületekkel kezelhető egyéb állapotok magukban foglalják — egyebek mellett — például a következőket: dyskinetikus rendellenességek, például Parkinson-kór, neuro-

leptikum-indukált parkinsonizmus és retardált diszkinéziák; depresszió; szorongás, kognitív károsodás, ezen belül memória-rendellenességek, például Alzheimer-betegség, étkezési rendellenességek, sexualis dysfunctiók, alvási rendellenességek, emesis, mozgási rendellenességek, rögeszmés-kényszeres rendellenességek, amnesia, agresszió, autizmus, szédülés, dementia, napi ritmus rendellenességek, valamint gastricus motilitási rendellenességek, például irritábilis bélszindróma (IBS).

A találmánynak egy további tárgya eljárás olyan állapotok kezelésére, amelyeknél a dopamin receptorok (különösen a dopamin D₃ receptorok) modulációja (különösen antagonizálása/gátlása) előnyös, amely eljárás során egy ilyen kezelést igénylő emlősnek (például embernek) egy (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag (azaz élettanilag) elfogadható sójának hatásos mennyiségét adjuk be. Az ilyen állapotok körébe különösen egy pszichózis/pszichotikus állapot, például a skizofrénia, valamint a narkotikum/élvezetiszer-függőség tartozik.

A találmány tárgyat képezi egy (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható sójának az alkalmazása emlősökben olyan állapotok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására, amely állapotok esetén a dopamin receptorok (különösen a dopamin D₃ receptorok) modulációja (különösen antagonizálása/gátlása) előnyös.

A találmány további tárgyat képezi egy, emlősökben olyan állapotok kezelésében történő felhasználásra szolgáló (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója,

amely állapotok esetén a dopamin receptorok (különösen a dopamin D₃ receptorok) modulációja (különösen antagonizálása/gátlása) előnyös.

A találmány szerinti D₃ antagonisták egyik előnyös alkalmazása a pszichózisok, például a skizofrénia kezelésében történő felhasználás, illetve a narkotikum/élvezetiszer-függőség kezelésében történő felhasználás.

Ennek megfelelően a találmánynak egy további tárgyát képezi egy eljárás pszichotikus állapotok (például skizofrénia) vagy narkotikum/élvezetiszer-függőség kezelésére, amelynek során egy ilyen kezelést igénylő emlősnek (például embernek) egy (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható sójának hatásos mennyiségét adjuk be.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható sójának az alkalmazása emlősökben pszichotikus állapotok (például skizofrénia) vagy narkotikum/élvezetiszer-függőség kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány tárgyát képezi ezenkívül egy, emlősökben pszichotikus állapotok (például skizofrénia) vagy narkotikum/élvezetiszer-függőség kezelésében történő felhasználásra szolgáló (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója is.

A találmány tárgyát képezik az olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik is, amelyek emlősökben aktív gyógyászati hatóanyagként történő felhasználásra, például a jelen leírásban ismertetett állapotok bármelyikére.

lyikének a kezelésében történő felhasználásra szolgálnak.

Ahol az az adott állapot(ok) esetén releváns, a "kezelés" kifejezés magában foglalja a megelőzést (profilaxist) is.

A gyógyászati felhasználás során a találmány szerinti vegyületeket szokásosan standard gyógyszerkészítmények formájában alkalmazzuk. Ennek megfelelően a találmánynak egy további tárgyát képezik az olyan gyógyszerkészítmények, amelyek egy (I) általános képletű vegyületet vagy ennek egy gyógyászatilag (azaz élettanilag) elfogadható sóját és egy gyógyászatilag (azaz élettanilag) elfogadható hordozót tartalmaznak. A gyógyszerkészítmény a jelen leírásban ismertetett állapotok bármelyikének a kezelésére felhasználhatók.

Az (I) általános képletű vegyületeket bármely alkalmas módon beadhatjuk. Például a vegyületeket megfelelő gyógyszerkészítményekké formálva orális, parenteralis, buccalis, sublingualis, nasalis, rectalis vagy transdermalis úton adhatjuk be, illetve alkalmazhatjuk.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászatilag elfogadható sóikat, amelyek orális beadás esetén aktívak, folyadékokká vagy szilárd anyagokká, például szirupokká, szuszpenziókká vagy emulziókká, illetve tablettákká, kapszulákká és gyógycukorkákká formálhatjuk.

A folyékony készítmények általában a vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható sójának egy vagy több alkalmas folyékony hordozóval, például vizes oldószerrel, így vízzel, etanollal vagy glicerinnel, illetve nemvizes oldószerrel, például polietilén-glikollal vagy egy olajjal készített szuszpen-

ziójából vagy oldatából állnak. A készítmények szuszpendálószer, prezervatívumot, ízesítő- és színezőanyagot is tartalmazhatnak.

A tabletták formájában lévő készítményeket bármely alkalmas, a szilárd készítmények formálásában szokásosan alkalmazott gyógyászatilag elfogadható hordozó felhasználásával előállíthatjuk. Az ilyen hordozók példái közé tartoznak — egyebek mellett — a következők: magnézium-sztearát, keményítő, laktóz, szacharóz és cellulóz.

A kapszulák formájában lévő készítményeket szokásos kapszulázási eljárások alkalmazásával állíthatjuk elő. Például standard hordozók alkalmazásával a hatóanyagot tartalmazó pelleteket állíthatunk elő, amelyeket ezt követően kemény zselatin kapszulákba töltünk. Egy másik megoldás értelmében egy vagy több alkalmas gyógyászatilag elfogadható hordozó, például vizes gumik, cellulózok, szilikátok vagy olajok alkalmazásával diszperziót vagy szuszpenziót készítünk, majd a diszperziót vagy a szuszpenziót lágy zselatin kapszulákba töltjük.

A jellegzetes parenteralis készítmények a vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható sójának egy steril vizes hordozóval vagy parenteralisan elfogadható olajjal, például polietilén-glikollal, poli(vinil-pirrolidon)-nal, lecitinnel, földimogyoró-olajjal vagy szezámolajjal készített oldatából vagy szuszpenziójából állnak. Alternatív módon eljárhatunk úgy is, hogy az oldatot liofilizáljuk, majd a liofilizátumból egy alkalmas oldószerrel közvetlenül a beadás előtt állítjuk helyre (rekonstituáljuk) az oldatot.

A nasalis beadásra szolgáló készítményeket szokásosan aeroszolokká, cseppekké, gélekké vagy porokká formálhatjuk. Az aeroszol készítmények jellegzetesen a hatóanyagnak egy gyógyászatilag elfogadható vizes vagy nemvizes oldószerrel készített oldatát vagy finom szuszpenzióját tartalmazzák, amelyet szokásosan egyszeres vagy többszörös dózismennyiségű steril formában egy lezárt, atomizáló eszközzel ellátott, egyszer használatos vagy újra tölthető tartályba helyezünk. Egy további megoldás értelmében a lezárt tartályt elláthatjuk egy olyan szóróeszközzel is, amelyhez egy adagolószelep kapcsolódik, és így a nasalis inhalátor vagy az aeroszol adagoló alkalmazáskor egyetlen dózist bocsájt ki. Az aeroszol adagolót tartalmazó dózisforma egy propellánst tartalmaz, ami egy komprimált gáz, például komprimált levegő vagy szerves propelláns, például egy fluor-klór-szénhidrogén lehet. Az aeroszol dózisformák pumpás atomizáló porlasztó is lehetnek.

A buccalis vagy sunlingualis beadásra szolgáló készítmények körébe tartoznak a tabletták, a gyógycukorkák és a pasztillák, amelyek esetén a hatóanyagot egy megfelelő hordozóval, például szacharózzal és akácmézgával, taragakantmézgával, vagy zselatinnal és glicerinnel formáljuk.

A rectalis beadásra szolgáló készítmények általában szokásos kúpalapokat, például kakaóvaját tartalmazó kúpok formájában vannak.

A transdermalis alkalmazásra szolgáló készítmények körébe tartoznak a kenőcsök, a gélek és a tapaszok.

A készítmények előnyösen egységdózisformákban, például

tabletták, kapszulák vagy ampullák formájában vannak.

Az orális beadásra szolgáló dózisegységek mindegyike előnyösen 1-250 mg (parenteralis beadás esetén előnyösen 0,1-25 mg) mennyiségben tartalmazza az (I) általános képletű vegyületet vagy a vegyületnek egy gyógyászatilag elfogadható sóját (az utóbbi esetben a mennyiség a szabad bázisra vonatkozik).

A találmány szerinti, gyógyászatilag elfogadható vegyületeket szokásosan napi adagolási rendben alkalmazzuk (felnőtt betegek esetén), például az (I) általános képletű vegyületet vagy a vegyületnek egy gyógyászatilag elfogadható sóját (az utóbbi esetben a mennyiséget a szabad bázisra vonatkoztatva) 1 mg és 500 mg, előnyösen 10 mg és 400 mg közötti mennyiségben, például 10 és 250 mg mennyiségben tartalmazó orális dózist, illetve az (I) általános képletű vegyületet vagy a vegyületnek egy gyógyászatilag elfogadható sóját (az utóbbi esetben a mennyiséget a szabad bázisra vonatkoztatva) 0,1 mg és 100 mg, előnyösen 0,1 mg és 50 mg közötti mennyiségben, például 1 és 25 mg mennyiségben tartalmazó intravénás, szubkután vagy intramuszkuláris dózist naponként 1-4 alkalommal adhatjuk be. Alkalmasan a vegyületeket folyamatos terápiában, például egy héten keresztül vagy hosszabb időn át alkalmazzuk.

Biológiai vizsgálati eljárások

Kötési kísérletek klónozott dopamin (D₂, D₃ és D₄)

receptorokon

Azt, hogy a vegyületek milyen mértékben képesek szelektíven a humán D₂/D₃/D₄ dopamin receptorokhoz kötődni, a vegyü-

letek klónozott receptorokhoz történő kötődésének mérésével határozhatjuk meg. A vegyületeknek a CHO sejtekben expresszált humán D₂/D₃ dopamin receptorokhoz kötődő [¹²⁵I]jód-szulprid, valamint a CHO sejtekben expresszált humán D₄ dopamin receptorokhoz kötődő [³H]-YM-09151 helyettesítésére vonatkozó inhibíciós állandóit (K_i) az alábbiaknak megfelelően határoztuk meg. A sejtvonalak bakteriális, fungális és mikoplazmatikus szennyeződésektől mentesek voltak és a sejtvonalak törzsoldatait cseppfolyós nitrogénben lefagyasztva tároltuk. A tenyészeteket standard sejttenyésztő médiumokban monorétegekként vagy szuszpenzióban növesztettük. A sejteket monorétegek esetén lekaparással, illetve szuszpenziós tenyészetek esetén centrifugálással kinyertük, ezt követően foszfát-pufferelt fiziológias sóoldatban végzett szuszpendálással kétszer vagy háromszor mostuk, majd centrifugáltuk. A sejttöledékeket -80 °C-on fagyasztva tároltuk. Homogenizálással, majd nagysebességű centrifugálással nyers sejtmembránokat állítottunk elő. A klónozott receptorokat radioligand kötéssel karakterizáltuk.

CHO sejtmembránok előállítása

A sejttöledékeket szobahőmérsékleten óvatosan leittattuk, majd körülbelül 20-szoros térfogatú jéghideg extrakciós puffer [5 mM EDTA, 50 mM Trizma pre-set kristály (pH 7,4, 37 °C), 1 mM MgCl₂, 5 mM KCl és 120 mM NaCl] alkalmazásával ismét szuszpendáltuk. A szuszpenziót Ultra-Turrax készülékkel, teljes sebesség mellett 15 másodpercen keresztül homogenizáltuk. A homogenizátumot Sorvall RC5C centrifugában 4 °C-on 15 percen át 18 000 fordulat/perc sebességgel centrifugáltuk. A felülúszót

eldobtuk, majd a homogenizátumot extrakciós pufferben ismét szuszpendáltuk és centrifugáltuk. A végső üledéket 50 mM Trizma pre-set kristály oldatban (pH 7,4, 37 °C) szuszpendáltuk, majd 1 ml részletekben -80 °C-on tároltuk ($D_2 = 3,0E+0,8$ sejt, $D_3 = 7,0E+0,7$ sejt, és $D_4 = 1,0E+0,8$ sejt). BCA protokoll és bovin-szérumalbumin standardként történő alkalmazásával meghatároztuk a proteintartalmat [Smith, P. K. et al., *Measurement of protein using bicinchoninic acid*, ANAL. BIOCHEM., 150, 76-85 (1985)].

Kötési kísérletek

Nyers D_2/D_3 sejtmembránokat 0,03 nM [125 I]jód-szulprid-oldattal (kb. 2000 Ci/mmol; Amersham, Nagy-Britannia) és nyers D_4 sejtmembránokat 0,8 nM [3 H]-YM-09151-tel (kb. 85 Ci/mmol; NEN, Nagy-Britannia), valamint a tesztvegyület 50 mM Trizma pre-set kristályt (pH 7,4, 37 °C), 120 mM nátrium-kloridot, 5 mM kálium-kloridot, 2 mM kalcium-kloridot, 1 mM magnézium-kloridot és 0,3 tömeg/térfogat% bovin-szérumalbumint tartalmazó pufferrel készített oldatával 0,2 ml-es össztérfogatban 40 percen keresztül 37 °C-on inkubáltuk. Az inkubálás után a mintákat Canberra Packard Filtermate alkalmazásával GF/B Unifilterekre szűrtük és jéghideg 50 mM Trizma pre-set kristály oldattal (pH 7,4, 37 °C) négyszer mostuk. A szűrőkön lévő radioaktivitást Canberra Packard Topcount Scintillation számlálóval mértük. A nemspecifikus kötést 10 μ M SKF-102161-gyel (YM-09151) definiáltuk. A kompetitív görbékhez a hatóanyag 10 log koncentrációját alkalmaztuk (hígítási tartomány: 10 μ M - 10 pM). A kompetitív görbéket Inflexion alkalmazásával analizáltuk (Inflexion: ite-

ratív görbeillesztési program Excel-ben). Az eredményeket a pK_i értékek formájában fejeztük ki, ahol $pK_i = -\log_{10}[K_i]$.

Az előállítási példák szerinti vegyületek a dopamin D_3 receptoron 7,5 és 9,5 közötti pK_i értékekkel rendelkeztek. Különösen előnyösnek bizonyultak a következő példák szerinti vegyületek, amelyek 8,0 és 9,5 közötti pK_i értékekkel rendelkeztek (a pK_i értékek becsült értékek, pontosságuk körülbelül $\pm 0,2-0,3$): 1., 5., 8., 13., 14., 22., 51., 61., 63., 67., 70., 72., 74., 91., 93., 95., 96., 99., 100., 126., 130., 131., 133., 135., 137., 138., 143., 146., 168., 169., 173. és 176. példa.

Funkcionális aktivitás klónozott dopamin receptorokon

A vegyületeknek a humán D_2 és humán D_3 receptorokon kifejtett funkcionális (azaz agonista, illetve antagonist) aktivitását Cytosensor Microphysiometer [McConnell, H. M. et al., SCIENCE, 257, 1906-1912 (1992)] alkalmazásával határoztuk meg. A Cytosensor Microphysiometer alkalmazásával végzett kísérletekben a sejteket (hD2_CHO vagy hD3_CHO) 12 mm-es Transwell (Costar) tenyésztőtálcákon 300 000 sejt/csésze mennyiségben magzati borjúsérumot (FCS) tartalmazó médiumra oltottuk. A sejteket 5 % szén-dioxid-atmoszférában 6 órán keresztül 37 °C-on inkubáltuk, majd a médiumot magzati borjúsérumtól mentes médiumra cseréltük. További 16-18 óra elteltével a csészéket behelyeztük a Cytosensor Microphysiometer (Molecular Devices) érzékelőkamráiba, majd a kamrákat 100 μ l/perc áramlási sebesség mellett műveleti médiummal [2 mM glutamint és 44 mM nátrium-

-kloridot tartalmazó, hidrogén-karbonát-mentes DMEM (Dulbecco's modified Eagles medium)] áramoltattuk keresztül. Az egyes szivattyúciklusok 90 másodpercig tartottak. A szivattyú az első 60 másodpercben volt bekapcsolva; a savasodási sebességet a Cytosoft program alkalmazásával 68 és 88 másodperc között határoztuk meg. A tesztvegyületeket a műveleti médiummal meghígítottuk. Az agonista aktivitás meghatározása érdekében végzett kísérletekben a sejteket a feltételezett agonista félórás időközökben növekvő koncentrációival kezeltük (4,5 perc hD2, 7,5 perc hD3 esetén). A feltételezett agonista 7 koncentrációját használtuk. Az egyes feltételezett agonista koncentrációk esetén meghatároztuk a savasodási sebesség csúcsértékét, majd Robofit [Tilford, N. S., Bowen, W. P., and Baxter, G. S., BR. J. PHARMACOL., 115, 160P (1995)] alkalmazásával koncentráció-válasz görbéket szerkesztettünk. Az agonista aktivitás meghatározása érdekében végzett kísérletekben a sejteket 30 perces intervallumokban ötször, lökésszerűen szubmaximális kinpirol (quinpirole) koncentrációval (100 nM hD2 sejtek, 30 nM hD3 sejtek esetén) kezeltük, mielőtt a sejteket a feltételezett antagonistá legkisebb koncentrációjával reagáltattuk. A következő 30 perces intervallum végén a sejteket (az antagonist folyamatos jelenlétében) lökésszerűen ismét kinpirollal kezeltük, mielőtt a következő legnagyobb antagonistá-koncentrációt alkalmaztuk. Valamennyi kísérletben az antagonistá öt koncentrációját alkalmaztuk. Az egyes agonista koncentrációk esetén meghatároztuk a savasodási sebesség csúcsértékét, majd Robofit alkalmazásával koncentráció-válasz görbéket szerkeszt-

tettünk.

PÉLDÁK

A találmányt az alábbiakban példákkal illusztráljuk. A példák a találmány oltami körét, illetve terjedelmét nem korlátozzák.

1. intermedier

2,3,4,5-Tetrahidro-1H-3-benzazepin

7,5 g (48 mmol) 1,2-fenilén-diacetonitrilt feloldottunk 150 ml etanolban, majd az oldatot hozzáadtuk előzetesen háromszor 20 ml etanollal mosott 2 g Raney-nikkelhez. A keveréket rázatás közben 24 órán keresztül 345 kPa (50 psi) nyomás alatt 50 °C-on hidrogéneztek. Ezt követően a reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtöttük, majd Kieselguhr-rétegen szűrtük és a szűrőréteget 100 ml etanollal mostuk. A szűrletet vákuumban bepároltuk, a maradékként kapott barna olajat pedig 100 g szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 2:98 → 10:90 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószergradienst alkalmaztunk. Ennek eredményeként barna olaj formájában és 2,45 g mennyiségben (35 %-os kitermeléssel) a címvegyületet nyertük.

Tömegspektrum (API^+) mért: 148 (MH^+). $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}$ összegképletre: 147.

2. intermedier

7-Hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-hidrobromid

10 g 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin [M. Kanao *et al.*, CHEM. PHARM. BULL., 30, 180-188 (1982)] és 350 ml 48 tömeg%-os vizes hidrogén-bromid-oldat keverékét 4 órán keresztül 100 °C-on kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket 20 °C-ra hűtöttük, majd vákuumban szárazra pároltuk. Barna, szilárd anyag formájában és 14,5 g címvegyületet nyertünk.

Tömegspektrum (API^+) mért: 164 (MH^+). $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}$ összegképletre: 163.

^1H -NMR (DMSO-d_6) δ (ppm): 2,80-3,25 (8H, m), 4,42 (2H, széles s), 6,50-6,70 (2H, m), 6,98 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,86 (1H, széles s).

3. intermedier

3-(terc-Butoxi-karbonil)-7-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

14,5 g 7-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-hidrobromid 100 ml tetrahidrofurán és 70 ml víz elegyével készített oldatához hozzáadtunk 8 g trietil-amint, majd az így nyert keverékhez hozzáadtuk 14 g di(terc-butyl)-dikarbonát 20 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakciókeveréket 16 órán keresztül 20 °C-on kevertettük, majd megosztottuk 200 ml etil-acetát és 200 ml víz között. A vizes fázist 100 ml etil-acetáttal mostuk, a szerves oldatokat egyesítettük, 100 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban szárazra pároltuk. A maradékként kapott olajat szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 10:90 →

30:70 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószergradienst alkalmaztunk. Ennek eredményeként 8 g címvegyületet nyertünk.

Tömegspektrum (API^+) mért: 164 (MH^+ -Boc). $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ összegképletre: 263.

^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1,48 (9H, s), 2,75-2,87 (4H, m), 3,40-3,60 (4H, m), 4,95 (1H, s), 6,50-6,62 (2H, m), 6,96 (1H, d, $J = 8$ Hz).

4. intermediér

3-(terc-Butoxi-karbonil)-7-[(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi)- -2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

7 g 3-(terc-butoxi-karbonil)-7-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin, 5,4 ml trietil-amin és metilén-diklorid keverékét argonatmoszféra alatt -20 °C-on kevertettük, majd cseppenként hozzáadtunk 5 ml trifluor-metánszulfonsavanhidridet. A reakciókeveréket 16 óra alatt lassan 20 °C-ra melegítettük, majd 200 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatra öntöttük. A vizes keveréket kétszer 150 ml metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, 150 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban bepároltuk. A maradékként kapott borostyánsárga olajat szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 10:90 → 30:70 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószergradienst alkalmaztunk. Borostyánsárga olaj formájában 7 g címvegyületet nyertünk.

Tömegspektrum (API^+) mért: 396 (MH^+). $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{S}$ összeg-

képletre: 395.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,48 (9H, s), 2,85-2,95 (4H, m), 3,5-3,65 (4H, m), 7,00-7,05 (2H, m), 7,15-7,27 (1H, m).

5. intermediér-előállítási példa

3-(*terc*-Butoxi-karbonil)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin

4,78 g (12,1 mmol) 3-(*terc*-butoxi-karbonil)-7-[[*(*trifluorometil)-szulfonil]-oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin, 1,42 g (15,6 mmol) cink-cianid, 1,4 g (1,2 mmol, 10 mol%) tetraakis(trifenil-foszfín)-palládium(0) reagens és 50 ml *N,N*-dimetil-formamid keverékét argonatmoszféra alatt 3 órán keresztül 100 °C-on kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtöttük, 120 ml etil-acetáttal meghígítottuk, majd szűrtük. A szűrletet 100 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, kétszer 50 ml vízzel, majd 50 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban bepároltuk. A maradékként kapott barna olajat szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 20:80 térfogatarányú etil-acetát/hexán $\rightarrow$ etil-acetát oldószergradienst alkalmaztunk. Barna olaj formájában és 0,765 g mennyiségben (23 %-os kitermeléssel) a címvegyületet nyertük.

Tömegspektrum (API^+) mért: 173 (MH^+ -Boc). $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ összegképletre: 272.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,47 (9H, s), 2,93 (4H, m), 3,56 (4H, m), 7,21 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,42 (2H, m).

6. intermedier-előállítás példája

7-Ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

765 mg (2,81 mmol) 3-(*terc*-butoxi-karbonil)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin, 2 ml trifluor-ecetsav és 20 ml metilén-diklorid keverékét egy órán keresztül 40 °C-on kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket vákuumban szárazra pároltuk, a maradékot pedig megosztottuk 50 ml etil-acetát és 50 ml víz között. A vizes fázist kálium-karbonáttal meglúgosítottuk, majd kétszer 30 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban bepároltuk. Színtelen olaj formájában és 212 mg mennyiségben (44 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Tömegspektrum (API^+) mért: 173 (MH^+). $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2$ összegképletre: 172.

^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm): 2,04 (1H, széles s), 2,95 (8H, m), 7,18 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,38 (2H, m).

7. intermedier

3-(*terc*-Butoxi-karbonil)-7-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

0,6 g (11 mmol) nátrium-metoxi 12 ml vízmentes metanollal készített szuszpenziójához argonatmoszféra alatt hozzáadtunk előbb 0,76 g (11 mmol) hidroxil-amin-hidrokloridot, majd 1,5 g (5,5 mmol) 3-(*terc*-butoxi-karbonil)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepint. A reakciókeveréket 16 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően szobahőmér-

sékletre hűtöttük, majd a metanolt vákuumban lepároltuk. A maradékot megosztottuk 100 ml metilén-diklorid és 100 ml víz között, majd a vizes réteget további 100 ml metilén-dikloriddal mostuk. A szerves oldatokat egyesítettük, szárítottuk és vákuumban bepároltuk. A maradékként kapott 1,8 g szilárd anyaghoz hozzáadtunk 15 ml ecetsavanhidridet, a reakciókeveréket 2 órán keresztül 120 °C-on melegítettük, majd az ecetsavanhidrid feleslegét vákuumban lepároltuk. Az olajos maradékot megosztottuk 250 ml metilén-diklorid és 250 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között. A szerves fázist további 200 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, szárítottuk és bepároltuk. A maradékként kapott olajat szilikagélen gravitációs kromatografiával tisztítottuk, amelynek során eluensként etil-acetát/hexán oldószerkeveréket alkalmaztunk. Ennek eredményeként szintelen olaj formájában és 3,2 g mennyiségben (73 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,49 (9H, s), 2,65 (3H, s), 2,96 (4H, m), 3,58 (4H, m), 7,22 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,80 (2H, m).

8. intermedier

7-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

1,2 g (3,6 mmol) 3-(terc-butoxi-karbonil)-7-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin 15 ml metilén-diklorid és 15 ml trifluor-ecetsav elegyével készített oldatát 2 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forral-

tuk. Ezt követően az oldószert vákuumban lepároltuk, a maradékot pedig megosztottuk 50 ml dietil-éter és 50 ml víz között. A vizes fázist kálium-karbonáttal telítettük, majd kétszer 100 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, szárítottuk és vákuumban bepároltuk, amelynek eredményeként olaj formájában és 0,74 g mennyiségben (88 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Tömegspektrum (API^+) mért: 230 (MH^+). $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ összegképletre: 229.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,80 (1H, széles s), 2,65 (3H, s), 2,90-3,00 (8H, m), 7,20 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,75-7,85 (2H, m).

9. intermedier-előállítási példa

3-(*terc*-Butoxi-karbonil)-7-karbamoil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin

5,44 g (20 mmol) 3-(*terc*-butoxi-karbonil)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin oldatát jégfürdőben hűtöttük, majd hozzáadtuk 0,4 g kálium-karbonát 1 ml vízzel készített oldatát. Az így nyert keverékhez cseppenként hozzáadtunk 2,4 ml 30 tömeg%-os hidrogén-peroxidot. A reakciókeveréket 5 percen keresztül 5 °C-on kevertettük, ezt követően eltávolítottuk a jégfürdőt, majd további 5 perc elteltével 100 ml vizet adtunk a reakciókeverékhez. A szilárd csapadékot kiszűrve, majd szárítva színtelen, szilárd anyag formájában és 4,35 g mennyiségben (75 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,48 (9H, s), 2,96 (4H, m), 3,56 (4H, m), 5,60-6,30 (2H, széles d), 7,19 (1H, d, $J = 8$ Hz),

7,50-7,80 (2H, m).

10. intermediér

3-(*terc*-Butoxi-karbonil)-7-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)- -2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin

4,29 g (14,8 mmol) 3-(*terc*-butoxi-karbonil)-7-karbamoil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin és 6 ml (41 mmol) *N,N*-dimetil-acetamid-dimetil-acetál keverékét argonatmoszféra alatt 125 °C-ra melegítettük. Egy desztillálófeltét alkalmazásával a reakciókeverékből eltávolítottuk a metanolt. Ezt követően vákuumban folytattuk a reakciókeverék bepárlását, amelynek végén egy sűrű, barna, olajod maradékot nyertünk. A maradékhoz a következő sorrendben hozzáadtunk 10 ml dioxánt, 4 ml 5 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot, 1,4 g (20 mmol) hidroxilamin-hidrokloridot és 20 ml 70 tömeg%-os vizes ecetsavoldatot. A reakciókeveréket előbb 15 percen át szobahőmérsékleten, majd egy órán keresztül 90 °C-on kevertettük, végül pedig hozzáadtunk 10 ml vizet. A vizes keveréket kétszer 150 ml metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, 100 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, szárítottuk és vákuumban bepároltuk. A maradékként kapott olajt gravitációs kromatográfiával szilikagélen tisztítottuk, amelynek során eluensként etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként színtelen, szilárd anyag formájában és 3,9 g mennyiségben (80 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,49 (9H, s), 2,47 (3H, s), 2,98

(4H, m), 3,60 (4H, m), 7,27 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,80-7,90 (2H, m).

11. intermediér

7-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

3,8 g (11,6 mmol) 3-(terc-butoxi-karbonil)-7-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin 50 ml metilén-dikloriddal készített oldatához hozzáadtunk 12 ml trifluor-ecetsavat. A reakciókeveréket 12 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd az oldószert vákuumban lepároltuk. A maradékot megosztottuk 200 ml dietil-éter és 200 ml víz között. A vizes fázist kálium-karbonáttal telítettük, majd háromszor 200 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, szárítottuk és vákuumban bepároltuk, amelynek eredményeként színtelen, szilárd anyag formájában és 2,4 g mennyiségben (91 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Tömegspektrum (API^+) mért: 230 (MH^+). $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ összegképletre: 229.

^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1,86 (1H, széles s), 2,47 (3H, s), 3,00 (8H, m), 7,25 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,80-7,90 (2H, m).

12. intermediér

3-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

8,35 g (0,057 mol) 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin és 8,7 ml trietil-amint argonatmoszféra alatt feloldottunk 50 ml

metilén-dikloridban, az oldatot 0 °C-ra hűtöttük, majd keverés közben cseppenként hozzáadtuk 6,37 g (0,062 mol) ecetsavanhidrid 50 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeveréket 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően hozzáadtunk 80 ml vizet, majd a szerves fázist elkülönítettük. A szerves réteget 50 ml 0,5 M sósavoldattal, 50 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 50 ml vízzel mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban lepároltuk az oldószert. Állás közben megszilárduló, sárga olaj formájában és 10,24 g mennyiségben (95 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,18 (3H, s), 2,85–3,00 (4H, m), 3,55–3,60 (2H, m), 3,72–3,80 (2H, m), 7,10–7,20 (4H, m).

Tömegspektrum (API^+) mért: 190 (MH^+). $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$ összegképletre: 189.

13. intermediér

3-Acetil-7-(klór-szulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

25 ml metilén-dikloriddal készített klór-szulfonsav-oldatot argonatmoszféra alatt keverés közben -70 °C-ra hűtöttünk, majd cseppenként hozzáadtuk 4,0 g (0,021 mol) 3-acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin 25 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre melegítettük, ezt követően 18 órán keresztül kevertettük, majd 200 ml jeges vízre öntve leállítottuk a reakciót. A vizes keveréket háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szá-

ritottuk, majd vákuumban lepároltuk az oldószert. Maradékként halványsárga, szilárd anyag formájában és 2,74 g mennyiségben (45 %-os kitermeléssel) a címvegyületet nyertük.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,21 (3H, s), 3,0-3,10 (4H, m), 3,60-3,70 (2H, m), 3,74-3,80 (2H, m), 7,35-7,40 (1H, m), 7,80-7,85 (2H, m).

Tömegspektrum (API^+) mért: 288 és 290 (MH^+). $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NSO}_2\text{Cl}$ összegképletre: 287 és 289.

14. intermediér

3-Acetil-7-(metil-szulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

1,60 g (12,6 mmol) nátrium-szulfid és 1,14 g (13,56 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát 25 ml vízzel készített oldatához keverés közben hozzáadtuk 2,6 g (9,04 mmol) 3-acetil-7-(klór-szulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakciókeveréket 2 órán keresztül 75 °C-on melegítettük, ezt követően 30 °C-ra hűtöttük, majd hozzáadtunk 2,8 ml (45,20 mmol) metil-jodidot. A reakciókeveréket 24 órán keresztül 50 °C-on kevertettük, ezt követően szobahőmérsékletre hűtöttük, majd megosztottuk 50 ml víz és 100 ml etil-acetát között. A vizes fázist elkülönítettük, majd további kétszer 80 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban eltávolítottuk az oldószert. Maradékként halványsárga, szilárd anyag formájában és 1,77 g mennyiségben (73 %-os kitermeléssel) a címvegyületet nyertük.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,20 (3H, s), 2,99–3,05 (4H, m), 3,06 (3H, s), 3,61–3,64 (2H, m), 3,73–3,77 (2H, m), 7,32–7,37 (1H, m), 7,7–7,75 (2H, m).

Tömegspektrum (API^+) mért: 268 (MH^+). $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NSO}_3$ összegképletre: 267.

15. intermedier

7-(Metil-szulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

1,75 g (6,55 mmol) 3-acetil-7-(metil-szulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin 5 M sósavval készített oldatát 18 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Ezt követően a reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtöttük, kálium-karbonáttal pH 12-ig meglúgosítottuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A szilárd maradékot ötször 60 ml etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd az oldószert vákuumban lepároltuk. Maradékként halványsárga olaj formájában és 450 mg mennyiségben (32 %-os kitermeléssel) a címvegyületet nyertük.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,88 (1H, széles s), 2,95–3,13 (8H, m), 3,04 (3H, s), 7,25–7,30 (1H, d), 7,65–7,72 (2H, m).

Tömegspektrum (API^+) mért: 226 (MH^+). $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NSO}_2$ összegképletre: 225.

15a. intermedier

7-(Etil-szulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

A címvegyületet a 14. és 15. intermedier szintéziséhez ha-

sonlóan állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy metil-jodid helyett ebben az esetben etil-jodidot alkalmaztunk.

Tömegspektrum (API^+) mért: 240 (MH^+). $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NSO}_2$ összegképletre: 239.

16. intermediér

3-(Trifluor-acetil)-7-(5-metil-3-izoxazolil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

(a) 14,5 g 7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin és 14,2 ml trietil-amin 300 ml metilén-dikloriddal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához hozzáadtunk 13,2 ml trifluor-ecetsavanhidridet. A reakciókeveréket 1,5 óra alatt szobahőmérsékletre melegítettük, ezt követően 300 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, szárítottuk, majd szárazra pároltuk. Sárga olaj formájában 20,3 g 3-(trifluor-acetil)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepint nyertünk.

(b) 20,3 g 3-(trifluor-acetil)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin, 35,5 g nikkel-alumínium ötvözet és 400 ml 75 tömeg%-os vizes hangyasavoldat keverékét 3 órán keresztül 80 °C-on melegítettük. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, szűrtük, majd a szűrletet etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, szárítottuk, majd bepároltuk. Sárga olaj formájában 20,0 g 3-(trifluor-acetil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-karbaldehidet nyertünk.

(c) 20,0 g 3-(trifluor-acetil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-karbaldehid, 6,1 g hidroxil-amin-hidroklorid és 140

ml piridin keverékét egy éjszakán keresztül kevertettük, majd a reakciókeveréket vákuumban bepároltuk. A maradékot megosztottuk etil-acetát és 10 tömeg%-os vizes nátrium-karbonát-oldat között, ezt követően a szerves oldatokat egyesítettük, szárítottuk, majd bepároltuk. Sárga, szilárd anyag formájában 17,2 g 3-(trifluor-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-karbaldehyd-oximot nyertünk.

(d) 17,2 g 3-(trifluor-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-karbaldehyd-oxim 700 ml kloroformmal készített oldathoz 5 perc alatt részletekben hozzáadtunk 11,8 g *N*-bróm-szukcinimidet. A reakciókeveréket 1,5 órán keresztül kevertettük, ezt követően hozzáadtunk 30,3 ml 2-klór-propént, majd -20 °C-ra hűtöttük. Ezt követően a reakciókeverékhez 10 perc alatt hozzáadtuk 25,1 ml trietil-amin kloroformos oldatát, majd a reakciókeveréket 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Az oldatot 2 M sósavoldattal mostuk, szárítottuk, majd bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 10:90 → 20:80 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószergradienst alkalmaztunk. Sárga olaj formájában 7,1 g címvegyületet izoláltunk.

Tömegspektrum (AP^+) mért: 325 [MH^+]. $C_{16}H_{15}N_2O_2F_3$ összegképletre: 324.

17. intermedier

7-(5-Metil-3-izoxazolil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin

12,1 g kálium-karbonát, 7,1 g 3-(trifluor-acetil)-7-(5-metil-3-izoxazolil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin és 400 ml

1:1 térfogatarányú metanol/víz oldószerkeverékét egy órán keresztül 50 °C-on melegítettük. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, 500 ml vízre öntöttük, majd a vizes keveréket metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, szárítottuk és vákuumban bepároltuk. Sárga olaj formájában 3,9 g címvegyületet nyertünk.

Tömegspektrum (AP^+) mért: 229 [MH^+]. $C_{14}H_{16}N_2O$ összegképletre: 228.

17a. intermediér

7-(5-Metil-3-izoxazolil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin- -hidroklorid

(a) *terc*-Butil-7-[1-(hidroxil-*imino*)-etil]-1,2,4,5-tetrahidro- -benzo[d]azepin-3-karboxilát

8,9 g (30,8 mmol) 7-acetil-3-(*terc*-butoxi-karbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepint feloldottunk 30 ml piridinben, majd az oldathoz hozzáadtunk 2,3 g (33 mmol) hidroxilamin-hidrokloridot. A reakciókeveréket 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően az oldószert lepároltuk, majd a maradékhoz hozzáadtunk 300 ml hexánt és 100 ml vizet. A színtelen csapadékot kiszűrtük, háromszor 100 ml hexánnal mostuk, majd vákuumban szárítottuk. Ennek eredményeként 66 %-os kitermeléssel 6,23 g címvegyületet nyertünk.

Tömegspektrum (AP^+) mért: 205 ($[M-Boc]^+$). $C_{17}H_{24}N_2O_3$ összegképletre: 304.

(b) *terc*-Butil-7-(5-metil-3-izoxazolil)-1,2,4,5-tetrahidro- -benzo[d]azepin-3-karboxilát

2,89 g (9,5 mmol) *terc*-butil-7-[1-(hidroxí-imino)-etil]-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-karboxilátot argonatmoszféra alatt feloldottunk 70 ml tetrahidrofuránban, az oldatot 0 °C-ra hűtöttük, majd cseppenként hozzáadtunk 7,6 ml (19 mmol) 2,5 M hexános butil-lítium-oldatot. A narancssárga oldatot egy órán keresztül kevertettük, majd 3 perc alatt cseppenként hozzáadtuk 824 mg (8 mmol) *N*-metil-*N*-metoxi-acetamid 30 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakciókeveréket egy órán keresztül kevertettük, majd 27 ml víz és 3 ml tömény kénsav oldatára öntöttük. Az így nyert keveréket egy órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően lehűtöttük, majd szilárd nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítettük. A keveréket megosztottuk 200 ml metilén-diklorid és 100 ml víz között. A fázisokat elkülönítettük, majd a vizes réteget kétszer 100 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, majd bepároltuk. A maradékhoz hozzáadtunk 50 ml metilén-dikloridot és 2,18 g di(*terc*-butil)-dikarbonátot, ezt követően a reakciókeveréket 20 percen keresztül kevertettük, majd 50 ml vízzel mostuk, végül pedig bepároltuk. A maradékhoz hozzáadtunk 10 ml piridint és 0,77 g (11 mmol) hidroxil-amin-hidrokloridot, majd a reakciókeveréket egy órán keresztül kevertettük. Ezt követően az oldószert lepároltuk, a maradékot feloldottuk 50 ml metilén-dikloridban, majd az oldatot háromszor 50 ml 0,5 M sósavoldattal mostuk. Az oldószert lepároltuk, majd a maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként metilén-dikloridot alkalmaztunk. Színtelen szilárd anyag formájában és 447 mg meny-

nyiségben (61 %-os kitermeléssel) a címvegyületet izoláltuk.

Tömegspektrum (AP^+) mért: 229 ($[M-Boc]^+$). $C_{19}H_{24}N_2O_3$ összegképletre: 328.

(c) 7-(5-Metil-3-izoxazolil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-hidroklorid

1,9 g (5,8 mmol) *terc*-butil-7-(5-metil-3-izoxazolil)-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-karboxiláthoz hozzáadtunk előbb 20 ml etanolt, majd 20 ml telített, etanolos hidrogén-klorid-oldatot. A reakciókeveréket 12 órán keresztül kevertettük, amikor csapadékképződést észleltünk. A reakciókeverékhez hozzáadtunk 100 ml dietil-étert, ezt követően a csapadékot kiszűrtük, majd vákuumban szárítottuk, amelynek eredményeként színtelen, szilárd anyag formájában és 1,25 g mennyiségben (81 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Tömegspektrum (AP^+) mért: 229 ($[M+H]^+$). $C_{14}H_{16}N_2O$ összegképletre: 228.

1H -NMR (CH_3OD) δ (ppm): 2,47 (3H, s), 3,20 (4H, m), 3,33 (4H, m), 6,55 (1H, s), 7,34 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,68 (1H, s).

18. intermedier

3-(*terc*-Butoxi-karbonil)-7-[(metil-szulfonil)-oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

3,0 g (0,011 mol) 3-(*terc*-butoxi-karbonil)-7-hidroxil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin, 1,44 g (0,013 mol) metán-szulfonil-klorid, 1,27 g (0,013 mol) trietil-amin és 50 ml metilén-diklorid oldatát 18 órán keresztül szobahőmérsékleten

kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket megosztottuk 50 ml metilén-diklorid és 50 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között. A szerves fázist elkülönítettük, 50 ml vízzel mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd az oldószert vákuumban lepároltuk. Maradékként halvány-sárga olaj formájában és 3,85 g mennyiségben (99 %-os kitermeléssel) a címvegyületet nyertük.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,48 (9H, s), 2,86-2,92 (4H, m), 3,13 (3H, s), 3,53-3,56 (4H, m), 7,00-7,03 (2H, m), 7,13-7,16 (1H, m).

Tömegspektrum (API^+) mért: 242 $[\text{M-Boc}]\text{H}^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NSO}_5$ összegképletre: 341.

19. intermedier

7-[(Metil-szulfonil)-oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

3,8 g (0,011 mol) 3-(terc-butoxi-karbonil)-7-[(metil-szulfonil)-oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin, 3,76 g (0,033 mol) trifluor-ecetsav és 50 ml metilén-diklorid oldatát 5 órán keresztül 50 °C-on melegítettük. Ezt követően az oldószert vákuumban lepároltuk, a maradékot pedig megosztottuk 200 ml víz és 150 ml etil-acetát között. A vizes fázist eltávolítottuk, 100 ml etil-acetáttal mostuk, majd 40 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal pH 14-ig meglúgosítottuk. Ezt követően a szuszpenziót háromszor 150 ml etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd az oldószert vákuumban lepároltuk. Maradékként színtelen olaj formájában és 2,15 g mennyiségben (80

%-os kitermeléssel) a címvegyületet nyertük.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2,88-3,00 (8H, m), 3,13 (3H, s), 6,99-7,03 (2H, m), 7,12 (1H, d).

Tömegspektrum (API^+) mért: 242 (MH^+). $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NSO}_3$ összegképletre: 241.

20. intermediér

3-(3-Klór-propil)-7-[(metil-szulfonil)-oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

1,75 g (7,3 mmol) 7-[(metil-szulfonil)-oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin, 0,80 ml (8,1 mmol) 1-bróm-3-klór-propán, 3 ml (21,5 mmol) trietil-amin és 25 ml vízmentes tetrahydrofurán keverékét 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, majd vákuumban bepároltuk. A maradékot megosztottuk 100 ml víz és 100 ml etil-acetát között. A vizes fázist 100 ml etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, majd 150 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, végül pedig vákuumban bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 10:90 $\rightarrow$ 70:30 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószergradienst alkalmaztunk. Halvány narancssárga olaj formájában és 1,22 g mennyiségben (53 %-os kitermeléssel) a címvegyületet izoláltuk.

Tömegspektrum (AP^+) mért: 318 [MH^+]. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}^{35}\text{ClNO}_3\text{S}$ összegképletre: 317.

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm): 1,85-2,05 (2H, m), 2,55-2,70 (6H, m),

2,85-2,95 (4H, m), 3,12 (3H, s), 3,60-3,66 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 6,95-7,15 (3H, m).

A következő vegyületeket a 20. intermediér szintéziséhez hasonlóan állítottuk elő.

(a) 3-(3-Klór-propil)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

A címvegyületet a 6. intermediérből állítottuk elő.

Tömegspektrum (API^+) mért: 249 [MH^+]. $C_{14}H_{17}^{35}ClN_2$ összegképletre: 248.

(b) 3-(3-Klór-propil)-7-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

A címvegyületet a 8. intermediérből állítottuk elő.

Tömegspektrum (API^+) mért: 306 [MH^+]. $C_{16}H_{20}^{35}ClN_3O$ összegképletre: 305.

(c) 3-(3-Klór-propil)-7-(metil-szulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

A címvegyületet a 15. intermediérből állítottuk elő.

Tömegspektrum (API^+) mért: 302 [MH^+]. $C_{14}H_{20}^{35}ClNO_2S$ összegképletre: 301.

(d) 3-(3-Klór-propil)-7-(morfolino-szulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

A címvegyületet a 22. intermediérből állítottuk elő.

Tömegspektrum (API^+) mért: 373 [MH^+]. $C_{17}H_{25}^{35}ClN_2O_3S$ összegképletre: 372.

(e) 3-(3-Klór-propil)-7-(5-metil-2-oxazolil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

A címvegyületet a 25. intermediérből állítottuk elő.

Tömegspektrum (API^+) mért: 305 [MH^+]. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_2\text{O}$ összegképletre: 304.

(f) 3-(3-Klór-propil)-7-(etil-szulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

A címvegyületet a 15a. intermediérből állítottuk elő.

Tömegspektrum (API^+) mért: 316 [MH^+]. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}^{35}\text{ClNO}_2\text{S}$ összegképletre: 315.

(g) 3-(3-Klór-propil)-7-[(1-pirrolidinil)-szulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

A címvegyületet a 22(a). intermediérből állítottuk elő.

Tömegspektrum (API^+) mért: 357 [MH^+]. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ összegképletre: 356.

(h) N,N-Dimetil-3-(3-klór-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-szulfonamid

A címvegyületet a 22(b). intermediérből állítottuk elő.

Tömegspektrum (API^+) mért: 331 [MH^+]. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ összegképletre: 330.

(i) 3-(3-Klór-propil)-7-(2-pirazinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

A címvegyületet a 28. intermediérből állítottuk elő.

Tömegspektrum (API^+) mért: 302 [MH^+]. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}^{35}\text{ClN}_3$ összegképletre: 301.

(j) 3-(3-Klór-propil)-7-(5-metil-3-izoxazolil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

A címvegyületet a 17. intermediérből állítottuk elő.

Tömegspektrum (API^+) mért: 305 [MH^+]. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_2\text{O}$ összegképletre: 304.

21. intermedier**3-Acetil-7-(morfolino-szulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin**

4,0 g (13,9 mmol) 3-acetil-7-(klór-szulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin, 1,8 ml (20,8 mmol) morfolin, 2,14 ml (15,3 mmol) trietil-amin és 120 ml tetrahidrofuran keverékét 3 órán keresztül 60 °C-on melegítettük. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, szűrtük, majd a szűrletet vákuumban bepároltuk. A maradékként kapott sárga, szilárd anyagot metilén-diklorid/*n*-hexán oldószerkeverékből kristályosítva szürkésfehér, szilárd anyag formájában és 4,4 g mennyiségben (94 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Tömegspektrum (AP^+) mért: 339 [MH^+]. $C_{16}H_{22}N_2SO_4$ összegképletre: 338.

22. intermedier**7-(Morfolino-szulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin**

3,0 g (8,9 mmol) 3-acetil-7-(morfolino-szulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin 5 M sósavoldattal készített oldatát 18 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk. Ezt követően a reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtöttük, kálium-karbonáttal pH 12-ig meglúgosítottuk, majd az oldószert vákuumban lepároltuk. A szilárd maradékot ötször 100 ml etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd az oldószert vákuumban lepároltuk. Halványsárga olaj formájában és 1,49 g mennyiségben (57 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Tömegspektrum (AP^+) mért: 297 [MH^+]. $C_{14}H_{20}N_2SO_3$ összegképletre: 296.

A következő vegyületeket a 21. és a 22. intermedier szintéziséhez hasonlóan állítottuk elő.

(a) 7-[(1-Pirrolidinil)-szulfonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

A címvegyületet a 21. intermedier szintéziséhez hasonlóan állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy morfolin helyett ebben az esetben pirrolidint alkalmaztunk.

Tömegspektrum (API^+) mért: 281 [MH^+]. $C_{14}H_{20}N_2SO_2$ összegképletre: 280.

(b) N,N-Dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-szulfonamid

A címvegyületet a 21. intermedier szintéziséhez hasonlóan állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy morfolin helyett ebben az esetben dimetil-amint alkalmaztunk.

Tömegspektrum (API^+) mért: 255 [MH^+]. $C_{12}H_{18}N_2SO_2$ összegképletre: 254.

23. intermedier

N-(Prop-2-inil)-3-(terc-butoxi-karbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-karboxamid

10 g (37 mmol) 3-(terc-butoxi-karbonil)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin, 4,1 g (73 mmol) kálium-hidroxid, 100 ml etanol és 20 ml víz keverékét 24 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, vákuumban bepároltuk, majd a maradékot feloldottuk

150 ml vízben. Az oldatot pH 4-ig megsavanyítottuk, majd a csapadékot kiszűrtük és szárítottuk. A nyers savat (5 g, 17 mmol) argonatmoszféra alatt feloldottuk 100 ml metilén-dikloridban, az oldathoz hozzáadtunk 0,77 g (14 mmol) propargil-amint, 2,9 g (15 mmol) *N*-etil-*N'*-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimidet (EDC) és 200 mg 1-hidroxi-benzotriazolt (HOBT), ezt követően a reakciókeveréket 18 órán keresztül kevertettük, majd hozzáadtunk 100 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot. A szerves fázist elkülönítettük, a vizes réteget pedig metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, szárítottuk, majd vákuumban bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként hexán/etil-acetát oldószergradienst alkalmaztunk. Színtelen, szilárd anyag formájában 3,8 g címvegyületet izoláltunk.

Tömegspektrum (AP^+) mért: 327 ($[M-H]^+$). $C_{19}H_{24}N_2O_3$ összegképletre: 328.

24. intermediér

3-(*terc*-Butoxi-karbonil)-7-(5-metil-2-oxazolil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin

3,8 g *N*-(prop-2-inil)-3-(*terc*-butoxi-karbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-karboxamid, 350 mg higany(II)-acetát és jégecet keverékét 1,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, majd az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A maradékot megosztottuk 200 ml etil-acetát és 100 ml telített, vizes ná-

rium-hidrogén-karbonát-oldat között. A vizes fázist etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, majd vákuumban bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként hexán/etil-acetát oldószergradienst alkalmaztunk. Színtelen olaj formájában 2,35 g címvegyületet izoláltunk.

Tömegspektrum (AP^+) mért: 229 ($[M-Boc]^+$). $C_{19}H_{24}N_2O_3$ összegképletre: 328.

25. intermedier

7-(5-Metil-2-oxazolil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

A címvegyületet a 24. intermedierből, a 6. intermedier szintéziséhez hasonló eljárással állítottuk elő.

Tömegspektrum (AP^+) mért: 229 [MH^+]. $C_{14}H_{16}N_2O$ összegképletre: 228.

26. intermedier

7-Acetil-3-(terc-butoxi-karbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

10 g (25,3 mmol) 3-(terc-butoxi-karbonil)-7-[[trifluor-metil)-szulfonil]-oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin 100 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készített oldatához keverés közben argonatmoszféra alatt szobahőmérsékleten egymást követően hozzáadtunk 7,05 ml (50,6 mmol) trietil-amint, 16,4 ml (126,6 mmol) butil-vinil-étert, 0,412 g (1 mmol) 1,3-bisz(difenil-foszfino)-propánt és 0,202 g (0,9 mmol) palládium(II)-acetátot. Az így nyert keveréket 1,5 órán keresztül 85 °C-on mele-

gítettük, ezt követően szobahőmérsékletre hűtöttük, majd hozzáadtunk 150 ml 4 tömeg%-os sósavoldatot. A reakciókeveréket újabb 30 percen keresztül kevertettük, majd háromszor 300 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, négyszer 500 ml vízzel mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban bepároltuk. A maradékként kapott barna gumit szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként hexán → 30:70 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószergradienst alkalmaztunk. Színtelen, szilárd anyag formájában és 5,8 g mennyiségben (79 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,49 (9H, s), 2,58 (3H, s), 2,96 (4H, m), 3,57 (4H, m), 7,21 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,72 (2H, m).

27. intermedier

3-(*terc*-Butoxi-karbonil)-7-(2-pirazinil)-2,3,4,5-tetrahidro- -1*H*-3-benzazepin

12 g (42 mmol) 7-acetil-3-(*terc*-butoxi-karbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin 60 ml dioxánnal készített oldatához keverés közben hozzáadtuk 4,61 g (42 mmol) szelén(IV)-oxid, 60 ml dioxán és 15 ml víz keverékét. A reakciókeveréket 18 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően lehűtöttük, majd a szilárd anyagot kiszűrtük. A szűrletet vákuumban bepároltuk, a maradékot pedig toluollal azeotrop desztilláltuk. Az ennek eredményeként kapott narancssárga gumit feloldottuk etanolban, majd az oldatot keverés közben cseppenként hozzáadtuk 3 g (50 mmol) etilén-diamin 10 ml eta-

nollal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához. Miután a beadagolást befejeztük, a keverékhez hozzáadtunk 2,6 g (46 mmol) kálium-hidroxidot. A reakciókeveréket 3 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk, ezt követően hagytuk lehűlni, majd vákuumban bepároltuk. A maradékot megosztottuk víz és metilén-diklorid között, ezt követően a szerves oldatokat egyesítettük, szárítottuk és vákuumban bepároltuk. A maradékként kapott barna gumit szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 20:80 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Sárga olaj formájában 3,5 g címvegyületet izoláltunk.

Tömegspektrum (AP^+) mért: 226 ($[M-Boc]^+$). $C_{19}H_{23}N_3O_2$ összegképletre: 325.

28. intermedier

7-(2-Pirazinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin

A címvegyületet a 27. intermedierből, a 6. intermedier szintéziséhez hasonló eljárással állítottuk elő.

Tömegspektrum (AP^+) mért: 226 [MH^+]. $C_{14}H_{14}N_3$ összegképletre: 225.

29. intermedier

5-(1-Izokinolil)-3-merkaptó-4-metil-4H-1,2,4-triazol

0,061 g 4-metil-3-tioszemikarbazid és 0,10 g 1-izokinolinkarbonsav 3 ml *N,N*-dimetil-formamiddal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához egymás után hozzáadtunk 0,078 g 1-hidroxibenzotriazolt, 0,11 g 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-

-karbodiimid-hidrokloridot és trietil-amint. Ezt követően a hűtőfürdőt eltávolítottuk, a reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd szárazra pároltuk. A maradékhoz hozzáadtunk 5 ml 0,5 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot, a reakciókeveréket 3 órán keresztül 80 °C-on kevertettük, majd szobahőmérsékletre hűtöttük. 2 M sósavoldattal a pH-t 6-ra állítottuk be, majd a képződött csapadékot kiszűrtük és vákuumban szárítottuk. Szürkésfehér, szilárd anyag formájában és 0,11 g mennyiségben (78 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Tömegspektrum (AP^+) mért: 243 [MH^+]. $C_{12}H_{10}N_4S$ összegképletre: 242.

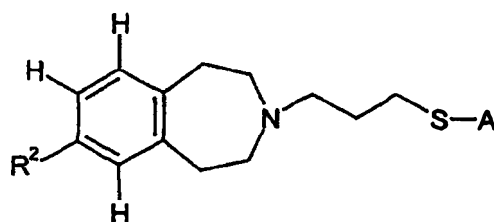
1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,65 (3H, s), 7,78 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,89 (1H, t, $J = 8$ Hz), 8,08 (1H, d, $J = 6$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,71 (1H, d, $J = 6$ Hz), 14,21 (1H, széles s).

Példák

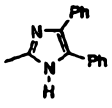
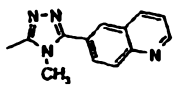
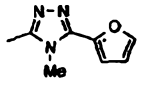
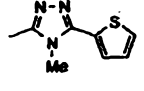
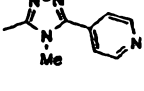
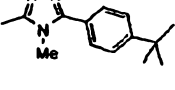
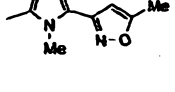
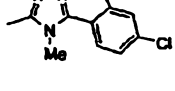
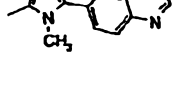
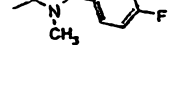
Az alábbi táblázatban felsorolt vegyületeket a következő általános eljárás alkalmazásával állítottuk elő.

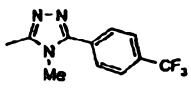
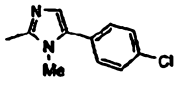
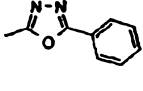
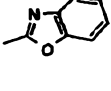
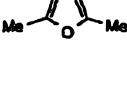
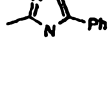
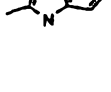
A 20. intermedier előállításánál felsorolt megfelelő (klór-propil)-benzazepin 1,57 mmol-ját összekevertük 1,57 mmol megfelelő merkaptánnal, 1,57 mmol lítium-hidroxiddal és 5 ml vízmentes *N,N*-dimetil-formamiddal, majd a reakciókeveréket 2 órán keresztül 100 °C-on melegítettük. Ezt követően a lehűtött reakciókeveréket megosztottuk víz és etil-acetát között, majd a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk

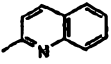
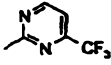
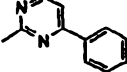
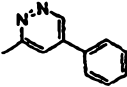
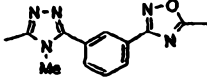
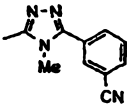
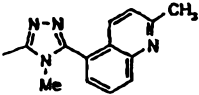
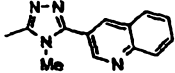
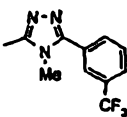
és vákuumban bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 30:70 térfogatarányú etil-acetát/hexán $\rightarrow$ etil-acetát oldószergradienst alkalmaztunk. Ennek eredményeként a kívánt találmány szerinti vegyületet izoláltuk.

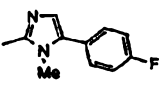
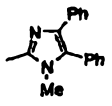
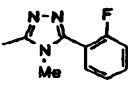
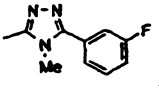
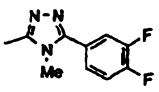
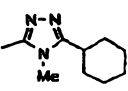
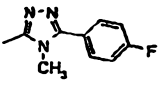
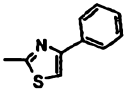
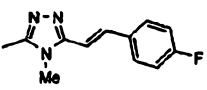
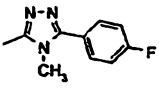


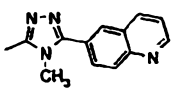
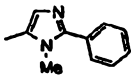
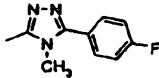
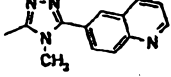
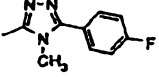
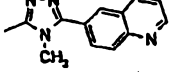
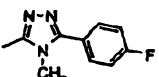
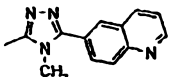
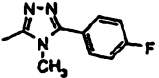
Példa	R ²	A	Adatok
1.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 473 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₃ S ₂ összegképletre: 472. ¹ H-NMR δ (ppm): 1,95-2,10 (2H, m), 2,60-2,70 (6H, m), 2,85-2,95 (4H, m), 3,12 (3H, s), 3,30-3,34 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,60 (3H, s), 6,95-7,05 (2H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,45-7,55 (3H, m), 7,60-7,70 (2H, m)
2.	NC-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 404 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₅ N ₅ S összegképletre: 403
3.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 461 (MH ⁺). C ₂₅ H ₂₈ N ₆ OS összegképletre: 460
4.	MeSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 457 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂ S ₂ összegképletre: 456

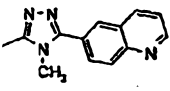
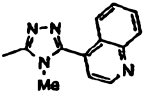
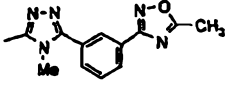
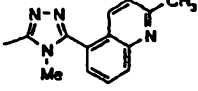
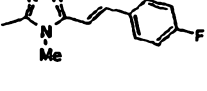
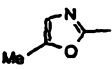
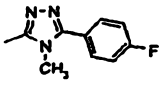
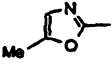
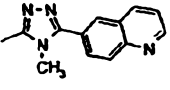
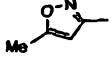
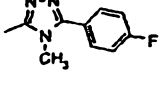
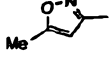
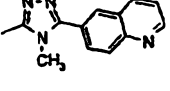
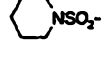
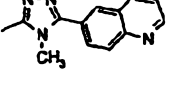
Példa	R ²	A	Adatok
5.	MeSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 518 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O ₂ S ₂ összegképletre: 517
6.	MeSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 508 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₂ S ₂ összegképletre: 507
7.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 463 (MH ⁺). C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₄ S ₂ összegképletre: 462
8.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 479 (MH ⁺). C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₃ S ₃ összegképletre: 478
9.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 474 (MH ⁺). C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₃ S ₂ összegképletre: 473
10.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 529 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₆ N ₄ O ₃ S ₂ összegképletre: 528
11.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 478 (MH ⁺). C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₄ S ₂ összegképletre: 477
12.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 541 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₆ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O ₃ S ₂ összegképletre: 540
13.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 524 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₃ S ₂ összegképletre: 523
14.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 491 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₇ FN ₄ O ₃ S ₂ összegképletre: 490

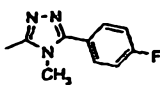
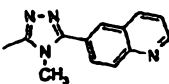
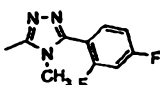
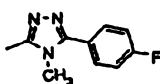
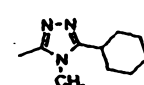
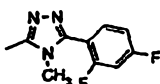
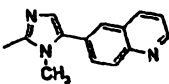
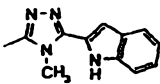
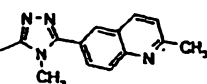
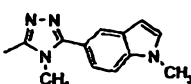
Példa	R ²	A	Adatok
15.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 541 (MH ⁺). C ₂₄ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₃ S ₂ összegképletre: 540
16.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 506 (MH ⁺). C ₂₄ H ₂₈ ³⁵ ClN ₃ O ₃ S ₂ összegképletre: 505
17.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 460 (MH ⁺). C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₄ S ₂ ösz- szegképletre: 459
18.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 433 (MH ⁺). C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₂ ösz- szegképletre: 432
19.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 397 (MH ⁺). C ₁₇ H ₂₄ N ₄ O ₃ S ₂ ösz- szegképletre: 396
20.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 396 (MH ⁺). C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₃ S ₂ ösz- szegképletre: 395
21.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 410 (MH ⁺). C ₂₀ H ₂₇ N ₂ O ₄ S ₂ ösz- szegképletre: 409
22.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 534 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O ₃ S ₂ ösz- szegképletre: 533
23.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 432 (MH ⁺). C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₃ S ₂ ösz- szegképletre: 431
24.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 393 (MH ⁺). C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₃ S ₂ ösz- szegképletre: 393

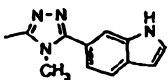
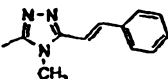
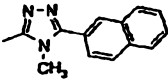
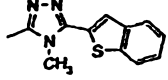
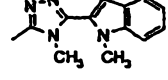
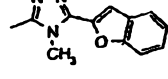
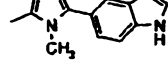
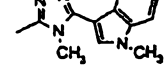
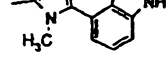
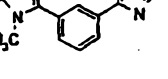
Példa	R ²	A	Adatok
25.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 394 (MH ⁺). C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₃ S ₂ összegképletre: 393
26.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 443 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₃ S ₂ összegképletre: 442
27.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 462 (MH ⁺). C ₁₉ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₃ S ₂ összegképletre: 461
28.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 470 (MH ⁺). C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃ S ₂ összegképletre: 469
29.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 470 (MH ⁺). C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃ S ₂ összegképletre: 469
30.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 555 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₀ N ₆ O ₄ S ₂ összegképletre: 554
31.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 498 (MH ⁺). C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₃ S ₂ összegképletre: 497
32.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 538 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₃ S ₂ összegképletre: 537
33.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 524 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₃ S ₂ összegképletre: 523
34.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 541 (MH ⁺). C ₂₄ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₃ S ₂ összegképletre: 540

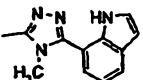
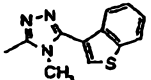
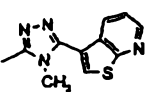
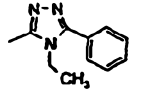
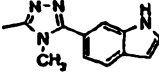
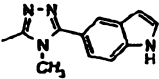
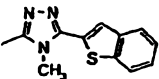
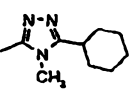
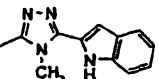
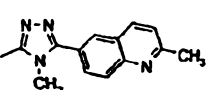
Példa	R ²	A	Adatok
35.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 490 (MH ⁺). C ₂₄ H ₂₈ FN ₃ O ₃ S ₂ összegképletre: 489
36.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 548 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₃ S ₂ ösz- szegképletre: 547
37.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 491 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₇ FN ₄ O ₃ S ₂ összegképletre: 490
38.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 491 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₇ FN ₄ O ₃ S ₂ összegképletre: 490
39.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 509 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₆ F ₂ N ₄ O ₃ S ₂ összegképletre: 508
40.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 479 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₃ S ₂ ösz- szegképletre: 478
41.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 475 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₇ FN ₄ O ₂ S ₂ összegképletre: 474
42.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 459 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂ S ₃ ösz- szegképletre: 458
43.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 501 (MH ⁺). C ₂₅ H ₂₉ FN ₄ O ₂ S ₂ összegképletre: 500
44.	EtSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 489 (MH ⁺). C ₂₄ H ₂₉ FN ₄ O ₂ S ₂ összegképletre: 488

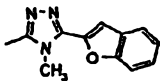
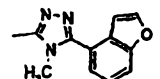
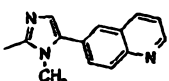
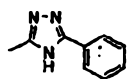
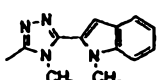
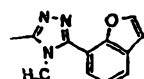
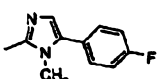
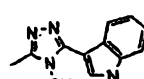
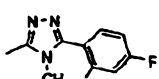
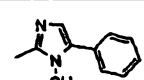
Példa	R ²	A	Adatok
45.	EtSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 522 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ összegképletre: 521
46.	EtSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 470 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₂ S ₂ összegképletre: 469
47.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 530 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₂ FN ₅ O ₂ S ₂ összegképletre: 529
48.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 563 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₄ N ₆ O ₂ S ₂ összegképletre: 562
49.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 573 (MH ⁺). C ₃₂ H ₃₆ N ₄ O ₂ S ₂ összegképletre: 572
50.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 546 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₂ FN ₅ O ₃ S ₂ összegképletre: 545
51.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 579 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₄ N ₆ O ₃ S ₂ összegképletre: 578
52.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 475 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₇ FN ₆ S összegképletre: 474
53.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 508 (MH ⁺). C ₂₉ H ₂₉ N ₇ S összegképletre: 507
54.	Me ₂ NSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 504 (MH ⁺). C ₂₄ H ₃₀ FN ₅ O ₂ S ₂ összegképletre: 503

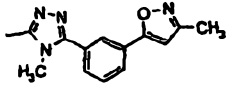
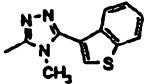
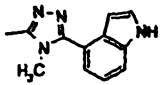
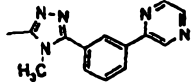
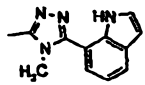
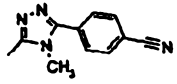
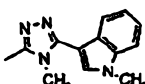
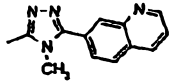
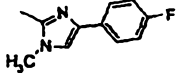
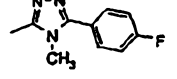
Példa	R ²	A	Adatok
55.	Me ₂ NSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 537 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₂ N ₆ O ₂ S ₂ összegképletre: 536
56.	MeSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 508 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₂ S ₂ összegképletre: 507
57.	EtSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 553 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O ₃ S ₂ összegképletre: 552
58.	EtSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 536 (MH ⁺). C ₂₈ H ₃₃ N ₅ O ₂ S ₂ összegképletre: 535
59.	EtSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 515 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₁ FN ₄ O ₂ S ₂ összegképletre: 514
60.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 478 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₈ FN ₅ OS összegképletre: 477
61.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 511 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₀ N ₆ OS összegképletre: 510
62.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 478 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₈ FN ₅ OS összegképletre: 477
63.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 511 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₀ N ₆ OS összegképletre: 510
64.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 577 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₆ N ₆ O ₂ S ₂ összegképletre: 576

Példa	R ²	A	Adatok
65.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 544 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₄ FN ₅ O ₂ S ₂ összegképletre: 543
66.	PhSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 570 (MH ⁺). C ₃₁ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ ösz- szegképletre: 569
67.	PhSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 555 (MH ⁺). C ₂₈ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₂ S ₂ összegképletre: 554
68.	PhSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 537 (MH ⁺). C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂ S ₂ összegképletre: 536
69.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 534 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₉ N ₅ O ₃ S ₂ ösz- szegképletre: 533
70.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 564 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₁ F ₂ N ₅ O ₃ S ₂ összegképletre: 563
71.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 578 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₅ N ₅ O ₃ S ₂ ösz- szegképletre: 577
72.	MeSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 496 (MH ⁺). C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₂ S ₂ ösz- szegképletre: 495
73.	MeSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 522 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ ösz- szegképletre: 521
74.	MeSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 510 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ ösz- szegképletre: 509

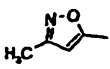
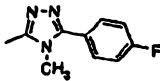
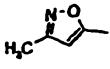
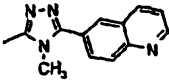
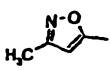
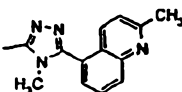
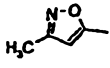
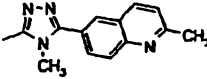
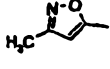
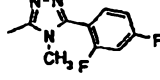
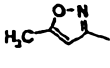
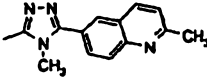
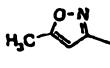
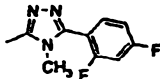
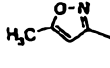
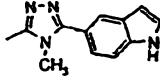
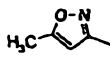
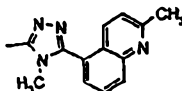
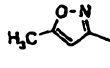
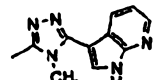
Példa	R ²	A	Adatok
75.	MeSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 496 (MH ⁺). C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₂ S ₂ összegképletre: 495
76.	MeSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 501 (MH ⁺). C ₂₅ H ₂₉ N ₄ O ₂ S ₂ összegképletre: 500
77.	MeSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 507 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₂ S ₂ összegképletre: 506
78.	MeSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 513 (MH ⁺). C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂ S ₃ összegképletre: 512
79.	MeSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 510 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ összegképletre: 509
80.	MeSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 497 (MH ⁺). C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₃ S ₂ összegképletre: 496
81.	MeSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 496 (MH ⁺). C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₂ S ₂ összegképletre: 495
82.	MeSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 510 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ összegképletre: 509
83.	MeSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 496 (MH ⁺). C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₂ S ₂ összegképletre: 495
84.	MeSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 539 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₀ N ₆ O ₃ S ₂ összegképletre: 538

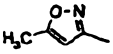
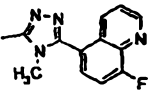
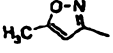
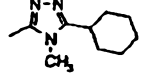
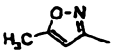
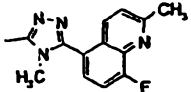
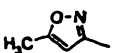
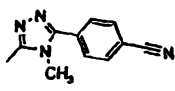
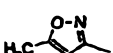
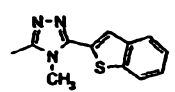
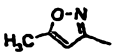
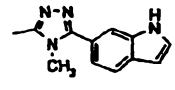
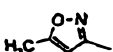
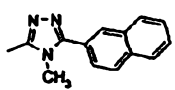
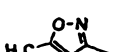
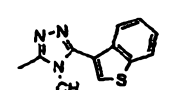
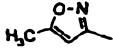
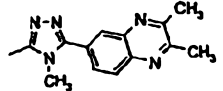
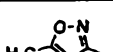
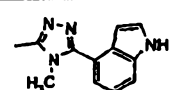
Példa	R ²	A	Adatok
85.	MeSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 496 (MH ⁺). C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₂ S ₂ összegképletre: 495
86.	MeSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 513 (MH ⁺). C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂ S ₃ összegképletre: 512
87.	MeSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 514 (MH ⁺). C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₂ S ₃ összegképletre: 513
88.	MeSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 471 (MH ⁺). C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₂ S ₂ összegképletre: 470
89.	EtSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 510 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ összegképletre: 509
90.	EtSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 510 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ összegképletre: 509
91.	EtSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 527 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₂ S ₃ összegképletre: 526
92.	EtSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 477 (MH ⁺). C ₂₄ H ₃₆ N ₄ O ₂ S ₂ összegképletre: 476
93.	EtSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 510 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ összegképletre: 509
94.	EtSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 536 (MH ⁺). C ₂₈ H ₃₃ N ₅ O ₂ S ₂ összegképletre: 535

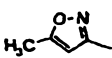
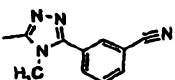
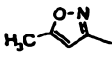
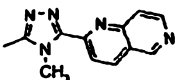
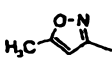
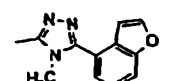
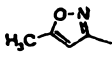
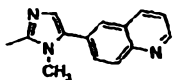
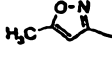
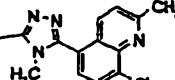
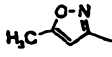
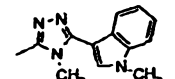
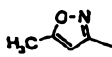
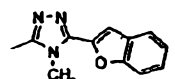
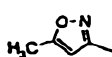
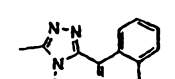
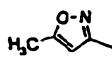
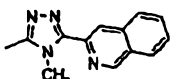
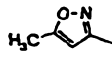
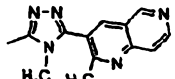
Példa	R ²	A	Adatok
95.	EtSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 511 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₃ S ₂ ösz- szegképletre: 510
96.	EtSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 511 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₃ S ₂ ösz- szegképletre: 510
97.	EtSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 521 (MH ⁺). C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O ₂ S ₂ ösz- szegképletre: 520
98.	EtSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 457 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂ S ₂ ösz- szegképletre: 456
99.	EtSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 524 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₃ N ₅ O ₂ S ₂ ösz- szegképletre: 523
100.	EtSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 511 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₃ S ₂ ösz- szegképletre: 510
101.	EtSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 488 (MH ⁺). C ₂₅ H ₃₀ FN ₃ O ₂ S ₂ összegképletre: 487
102.	EtSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 510 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ ösz- szegképletre: 509
103.	EtSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 507 (MH ⁺). C ₂₄ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₂ S ₂ összegképletre: 506
104.	EtSO ₂ -		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 470 (MH ⁺). C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₂ S ₂ ösz- szegképletre: 469

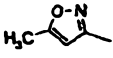
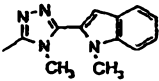
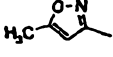
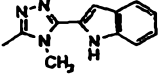
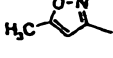
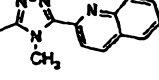
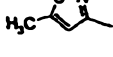
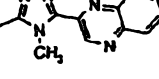
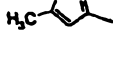
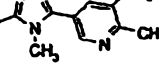
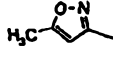
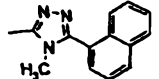
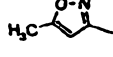
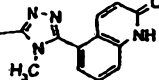
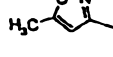
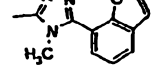
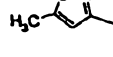
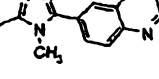
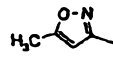
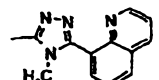
Példa	R ²	A	Adatok
105.	EtSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 552 (MH ⁺). C ₂₈ H ₃₃ N ₅ O ₃ S ₂ összegképletre: 551
106.	EtSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 527 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₂ S ₃ összegképletre: 526
107.	EtSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 510 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ összegképletre: 509
108.	EtSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 549 (MH ⁺). C ₂₈ H ₃₂ N ₆ O ₂ S ₂ összegképletre: 548
109.	EtSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 510 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ összegképletre: 509
110.	EtSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 496 (MH ⁺). C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₂ S ₂ összegképletre: 495
111.	EtSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 524 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₃ N ₅ O ₂ S ₂ összegképletre: 523
112.	EtSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 522 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ összegképletre: 521
113.	EtSO ₂ ⁻		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 488 (MH ⁺). C ₂₅ H ₃₀ FN ₃ O ₂ S ₂ összegképletre: 487
114.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 558 (MH ⁺). C ₂₈ H ₃₆ FN ₅ O ₂ S ₂ összegképletre: 557

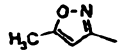
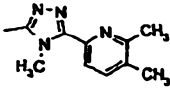
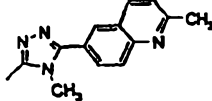
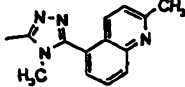
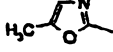
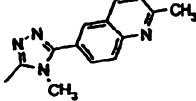
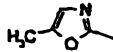
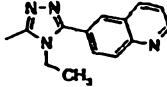
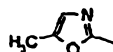
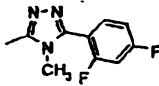
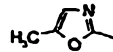
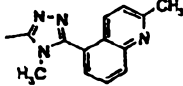
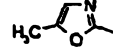
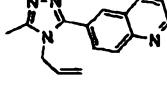
Példa	R ²	A	Adatok
115.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 591 (MH ⁺). C ₃₁ H ₃₈ N ₆ O ₂ S ₂ ösz- szegképletre: 590
116.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 574 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₁ N ₅ O ₃ S ₂ ösz- szegképletre: 573
117.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 527 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₇ FN ₄ O ₃ S ₂ összegképletre: 526
118.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 545 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₆ F ₂ N ₄ O ₃ S ₂ összegképletre: 544
119.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 560 (MH ⁺). C ₂₉ H ₂₉ N ₅ O ₃ S ₂ ösz- szegképletre: 559
120.	MeSO ₂ O-		Tömegspektrum (API ⁺) mért: 524 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₃ S ₂ ösz- szegképletre: 523
121.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 527 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₄ N ₆ OS ösz- szegképletre: 526
122.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 541 (MH ⁺). C ₃₁ H ₃₆ N ₆ OS ösz- szegképletre: 540
123.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 529 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₆ N ₆ OS ösz- szegképletre: 528
124.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 501 (MH ⁺). C ₂₈ H ₃₂ N ₆ OS ösz- szegképletre: 500

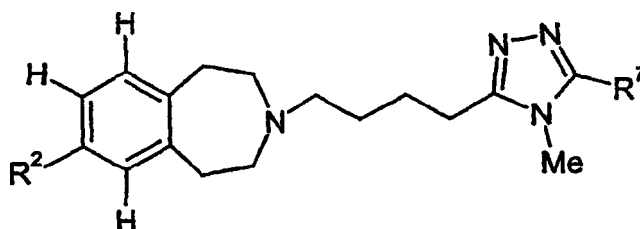
Példa	R ²	A	Adatok
125.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 478 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₈ FN ₅ OS ösz- szegképletre: 477
126.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 511 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₀ N ₆ OS ösz- szegképletre: 510
127.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 525 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₂ N ₆ OS ösz- szegképletre: 524
128.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 525 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₂ N ₆ OS ösz- szegképletre: 524
129.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 496 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₇ F ₂ N ₅ OS ösz- szegképletre: 495
130.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 525 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₂ N ₆ OS ösz- szegképletre: 524
131.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 496 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₇ F ₂ N ₅ OS ösz- szegképletre: 495
132.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 499 (MH ⁺). C ₂₈ H ₃₀ N ₆ OS ösz- szegképletre: 498
133.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 525 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₂ N ₆ OS ösz- szegképletre: 524
134.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 500 (MH ⁺). C ₂₇ H ₂₉ N ₇ OS ösz- szegképletre: 499

Példa	R ²	A	Adatok
135.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 529 (MH ⁺). C ₂₉ H ₂₉ FN ₆ OS ösz- szegképletre: 528
136.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 466 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₅ N ₅ OS ösz- szegképletre: 465
137.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 543 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₁ FN ₆ OS ösz- szegképletre: 542
138.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 485 (MH ⁺). C ₂₇ H ₂₈ N ₆ OS ösz- szegképletre: 484
139.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 516 (MH ⁺). C ₂₈ H ₂₉ N ₅ OS ₂ ösz- szegképletre: 515
140.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 499 (MH ⁺). C ₂₈ H ₃₀ N ₆ OS ösz- szegképletre: 498
141.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 510 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₁ N ₅ OS ösz- szegképletre: 509
142.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 516 (MH ⁺). C ₂₈ H ₂₉ N ₅ OS ₂ ösz- szegképletre: 515
143.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 540 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₃ N ₇ OS ösz- szegképletre: 539
144.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 499 (MH ⁺). C ₂₈ H ₃₀ N ₆ OS ösz- szegképletre: 498

Példa	R ²	A	Adatok
145.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 485 (MH ⁺). C ₂₇ H ₂₈ N ₆ OS összegképletre: 484
146.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 512 (MH ⁺). C ₂₈ H ₂₉ N ₇ OS összegképletre: 511
147.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 500 (MH ⁺). C ₂₈ H ₂₉ N ₅ O ₂ S összegképletre: 499
148.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 510 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₁ N ₅ OS összegképletre: 509
149.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 559 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₁ ³⁵ ClN ₆ OS összegképletre: 558
150.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 513 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₂ N ₆ OS összegképletre: 512
151.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 500 (MH ⁺). C ₂₈ H ₂₉ N ₅ O ₂ S összegképletre: 499
152.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 511 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₀ N ₆ OS összegképletre: 510
153.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 511 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₀ N ₆ OS összegképletre: 510
154.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 526 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₁ N ₇ OS összegképletre: 525

Példa	R ²	A	Adatok
155.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 513 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₂ N ₆ OS összegképletre: 512
156.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 499 (MH ⁺). C ₂₈ H ₃₀ N ₆ OS összegképletre: 498
157.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 511 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₀ N ₆ OS összegképletre: 510
158.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 512 (MH ⁺). C ₂₈ H ₂₉ N ₇ OS összegképletre: 511
159.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 489 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₂ N ₆ OS összegképletre: 488
160.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 510 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₁ N ₅ OS összegképletre: 509
161.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 527 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₀ N ₆ O ₂ S összegképletre: 526
162.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 500 (MH ⁺). C ₂₈ H ₂₉ N ₅ O ₂ S összegképletre: 499
163.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 512 (MH ⁺). C ₂₈ H ₂₉ N ₇ OS összegképletre: 511
164.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 511 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₀ N ₆ OS összegképletre: 510

Példa	R ²	A	Adatok
165.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 489 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₂ N ₆ OS összegképletre: 488
166.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 544 (MNa ⁺). C ₃₀ H ₃₁ N ₇ S összegképletre: 521
167.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 544 (MNa ⁺). C ₃₀ H ₃₁ N ₇ S összegképletre: 521
168.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 525 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₂ N ₆ OS összegképletre: 524
169.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 525 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₂ N ₆ OS összegképletre: 524
170.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 496 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₇ F ₂ N ₅ OS összegképletre: 495
171.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 525 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₂ N ₆ OS összegképletre: 524
172.			Tömegspektrum (API ⁺) mért: 537 (MH ⁺). C ₃₁ H ₃₂ N ₆ OS összegképletre: 536

**173. példa**

7-(5-Metil-3-izoxazolil)-3-{4-[4-metil-5-(2-metil-6-kinolil)-
-4H-1,2,4-triazol-3-il]-butil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
-benzo[d]azepin

a) Metil-4-(1,3-dioxa-2-ciklohexil)-butirát

20,0 g (0,114 mol) metil-5,5-dimetoxi-valerát, 13 g (0,17 mol) propán-1,3-diol, 2,17 g (0,0114 mol) p-toluolszulfonsav és 100 ml toluol keverékét Dean-Stark-körülmények között 4 órán keresztül melegítettük. Ezt követően a reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtöttük, meghígítottuk 100 ml dietil-éterrel, majd szilárd nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítettük. A szilárd anyagot kiszűrtük, majd a szűrletet bepároltuk, amelynek eredményeként 22,3 g halványsárga olajt nyertünk. Az olaj 10 grammos részletét szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 30:70 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeveréget alkalmaztunk. Színtelen olaj formájában 6,82 g címvegyületet izoláltunk.

b) 4-(1,3-Dioxa-2-ciklohexil)-vajsav

1,87 g (0,047 mol) nátrium-hidroxid 30 ml víz és 30 ml metanol elegyével készített oldatához hozzáadtunk 6,8 g (0,036 mol) metil-4-(1,3-dioxa-2-ciklohexil)-butirátot. A reakciókeveréket 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd

lepároltuk az oldószert. A maradékot megosztottuk 100 ml etil-acetát és 100 ml víz között, majd 0 °C-ra hűtöttük. A keveréket 1 M sósavoldattal pH 2-ig megsavanyítottuk, majd a fázisokat elkülönítettük. A vizes réteget 100 ml hideg etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, 100 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk. Az oldószer lepárlása után 5,56 g nyers szilárd anyagot kaptunk, amit közvetlenül felhasználtunk a következő lépésben.

c) *N*-Metil-4-(1,3-dioxa-2-ciklohexil)-butiramid

2,55 g (0,015 mol) 4-(1,3-dioxa-2-ciklohexil)-vajsav 200 ml metilén-dikloriddal készített oldatához hozzáadtunk 8,1 ml (0,016 mol) 2 M tetrahydrofurános metil-amin-oldatot, 3,09 g (0,016 mol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidrokloridot és 2,16 g (0,016 mol) 1-hidroxi-benzotriazolt. A reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően a szerves fázist 200 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, majd a vizes réteget négyszer 50 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd bepároltuk, amelynek eredményeként 3,2 g színtelen olajt nyertünk.

Tömegspektrum (API^+) mért: 188 ($[\text{MH}]^+$). $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3$ összegképletre: 187.

d) 2-Metil-6-kinolinkarbonsav-*N'*-[4-(1,3-dioxa-2-ciklohexil)-1-(metil-imino)-butil]-hidrazid

1 g (5,35 mmol) *N*-metil-4-(1,3-dioxa-2-ciklohexil)-butir-

amidot argonatmoszféra alatt feloldottunk 10 ml metilén-dikloridban, az oldatot -78 °C-ra hűtöttük, majd cseppenként hozzáadtunk 0,65 ml (7 mmol) foszforil(V)-kloridot. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre melegítettük, majd az így nyert borostyánsárga oldatot visszahűtöttük 0 °C-ra. Az oldatot cseppenként hozzáadtuk 1 g (5 mmol) 2-metil-6-kinolinkarbonsav-hidrazid 20 ml kloroformmal készített szuszpenziójához. A reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően 300 ml vízre öntöttük, majd 5 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk. A keveréket háromszor 200 ml metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet bepároltuk. Barna olaj formájában és 1,28 g mennyiségben (83 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt vegyületet.

Tömegspektrum (AP^-) mért: 369 ($[M-H]$). $C_{20}H_{26}N_4O_3$ összegképletre: 370.

e) 6-{5-[3-(1,3-Dioxa-2-ciklohexil)-propil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metil-kinolin

1,28 g (3,4 mmol) 2-metil-6-kinolinkarbonsav- N' -[4-(1,3-dioxa-2-ciklohexil)-1-(metil-imino)-butil]-hidrazid és 20 ml etil-acetát keverékét 4 órán keresztül melegítettük, ezt követően az oldószert lepároltuk, a maradékot pedig szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 20:80 térfogatarányú metanol/etil-acetát oldószerkeletet alkalmaztunk. Barna, szilárd anyag formájában és 109 mg mennyiségben (10 %-os kitermeléssel) izoláltuk a címvegyületet.

Tömegspektrum (AP^+) mért: 353 ($[MH]^+$). $C_{20}H_{24}N_4O_2$ összegképletre: 352.

f) 4-[4-Metil-5-(2-metil-6-kinolil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-butiraldehid

109 mg (0,31 mmol) 6-{5-[3-(1,3-dioxa-2-ciklohexil)-propil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metil-kinolin, 20 ml víz és 0,5 ml tömény kénsav keverékét 3 órán keresztül 100 °C-on melegítettük. Ezt követően a reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtöttük, szilárd nátrium-hidrogén-karbonáttal meglúgosítottuk, majd háromszor 50 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet bepároltuk. Szürkésfehér, szilárd anyag formájában és 76 mg mennyiségben (84 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt vegyületet.

Tömegspektrum (AP^+) mért: 295 ($[MH]^+$). $C_{17}H_{18}N_4O$ összegképletre: 294.

g) 7-(5-Metil-3-izoxazolil)-3-{4-[4-metil-5-(2-metil-6-kinolil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-butil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin

76 mg (0,25 mmol) 4-[4-metil-5-(2-metil-6-kinolil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-butiraldehid, 55 mg (0,24 mmol) 7-(5-metil-3-izoxazolil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin és 5 ml metilén-diklorid keverékét 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtunk 55 mg (0,26 mmol) nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát](1-) reagenst. A reakciókeveréket egy hétvégén keresztül kevertettük, ezt követően meghígítottuk 50 ml metilén-dikloriddal, majd 30 ml telített, vizes nátrium-

-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. A vizes fázist további 50 ml metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet bepároltuk. Szürkésfehér, szilárd anyag formájában 26 mg kívánt vegyületet nyertünk.

Tömegspektrum (AP^+) mért: 507 ($[MH]^+$). $C_{31}H_{34}N_6O$ összegképletre: 506.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,72 (2H, m), 1,93 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,57 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,66 (4H, m), 2,79 (3H, s), 2,91 (6H, m), 3,64 (3H, s), 6,26 (1H, s), 7,16 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 2, 8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,89 (1H, dd, $J = 2, 9$ Hz), 8,11 (3H, m).

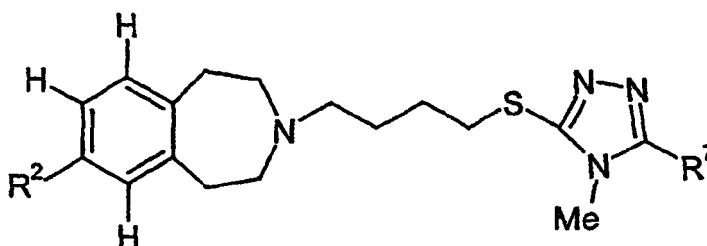
A következő vegyületet a 173. példa szerinti vegyület szintéziséhez hasonlóan állítottuk elő.

174. példa

3-{4-[5-(4-Fluor-fenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-butil}-7-(5-metil-3-izoxazolil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin

Tömegspektrum (API^+) mért: 460 (MH^+). $C_{27}H_{30}N_5OF$ összegképletre: 459.

175. példa



**7-(Etil-szulfonil)-3-[4-{[4-metil-5-(6-kinolil)-4H-1,2,4-
-triazol-3-il]-tio}-butil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
-benzo[d]azepin**

**a) 6-[5-{[3-(5,5-Dimetil-1,3-dioxa-2-ciklohexil)-propil]-
-tio}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-kinolin**

0,5 g (2,07 mmol) 4-metil-5-(6-kinolil)-3-merkapto-4H-1,2,4-triazol, 0,49 g (2,07 mmol) 2-(3-bróm-propil)-5,5,-dimetil-1,3-dioxán, 50 mg lítium-hidroxid és *N,N*-dimetil-formamid keverékét 3 órán keresztül 100 °C-on melegítettük. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, majd megosztottuk 80 ml víz és 100 ml etil-acetát között. A fázisokat elkülönítettük, majd a vizes réteget 100 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, 100 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet bepároltuk. A maradékként kapott színtelen olajt szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként etil-acetát → 10:90 térfogatarányú metanol/etil-acetát oldószergradienst alkalmaztunk. Ennek eredményeként színtelen, szilárd anyag formájában és 0,53 g mennyiségben (65 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

**b) 4-{[4-Metil-5-(6-kinolil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-
-butiraldehid**

0,51 g (1,28 mmol) 6-[5-{[3-(5,5-dimetil-1,3-dioxa-2-ciklohexil)-propil]-tio}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-kinolin, 30 ml víz és 1,92 mmol kénsav keverékét 3 órán keresztül 100 °C-on melegítettük. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöt-

tük, majd nátrium-karbonáttal meglúgosítottuk. A vizes keveréket háromszor 50 ml metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet bepároltuk. Színtelen olaj formájában és 0,38 g mennyiségben (95 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

Tömegspektrum (AP^+) mért: 313 ($[MH]^+$). $C_{16}H_{16}N_4OS$ összegképletre: 312.

c) 7-(Etil-szulfonil)-3-[4-{[4-metil-5-(6-kinolil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-butil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin

0,1 g (0,32 mmol) 4-{[4-metil-5-(6-kinolil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-butiraldehid, 0,11 g (0,45 mmol) 7-(etil-szulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzo[d]azepin és 4 ml metilén-diklorid keverékét 20 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtunk 71 mg (0,34 mmol) nátrium-[triace-toxi-hidrido-borát](1-) reagenst. A reakciókeveréket egy éjszakán keresztül kevertettük, ezt követően meghígítottuk 50 ml metilén-dikloriddal, majd az oldatot 30 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. A vizes fázist további 50 ml metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd a szűrletet bepároltuk. A maradékként kapott sárga olajt szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 10:90 térfogatarányú metanol/etil-acetát oldószerkeletet alkalmaztunk. Színtelen olaj formájában és 35 mg mennyiségben (21 %-os kitermeléssel) izoláltuk a

címvegyületet.

Tömegspektrum (AP^+) mért: 536 ($[MH]^+$). $C_{28}H_{33}N_5O_2S_2$ összegképletre: 535.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,28 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,71 (2H, m), 1,90 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,65 (4H, m), 2,99 (4H, m), 3,10 (2H, t, 7 Hz), 3,37 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,69 (3H, s), 7,26 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,50 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,64 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,16 (1H, s), 8,24 (2H, d, $J = 9$ Hz), 9,00 (1H, m).

A következő vegyületeket a 175. példa szerinti vegyület szintéziséhez hasonlóan állítottuk elő.

176. példa

7-(5-Metil-3-izoxazolil)-3-[4-{[4-metil-5-(6-kinolil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-butil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
-benzo[d]azepin

Tömegspektrum (AP^+) mért: 525 ($[MH]^+$). $C_{30}H_{32}N_6OS$ összegképletre: 524.

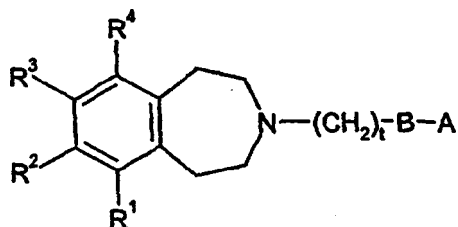
177. példa

7-(3-Metil-5-izoxazolil)-3-[4-{[4-metil-5-(6-kinolil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-tio}-butil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
-benzo[d]azepin

Tömegspektrum (AP^+) mért: 525 ($[MH]^+$). $C_{30}H_{32}N_6OS$ összegképletre: 524.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy (I) általános képletű vegyület



(I)

— amelynek képletében

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül

hidrogén-, halogénatom; hidrox-, ciano-, oximcsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, aril-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport, 1-4 szénatomos alkil-tio-csoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, (3-6 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoport, [(1-4 szénatomos alkil)-szulfonil]-oxi-csoport, [(1-4 szénatomos alkil)-szulfonil]-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, aril-szulfonil-, (aril-szulfonil)-oxi-, (aril-szulfonil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, 1-4 szénatomos alkil-szulfonamido-csoport, 1-4 szénatomos alkil-amido-csoport, [(1-4 szénatomos alkil)-szulfonamido]-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, [(1-4 szénatomos alkil)-amido]-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, aril-szulfonamido-, aril-karboxamido-csoport, (aril-szulfonamido)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, (aril-karboxamido)-

-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, aril-karbonil-csoport,
(aril-karbonil)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy aril-
-(1-4 szénatomos alkanoil)-csoport;

$R^5OCO(CH_2)_p-$, $R^5CON(R^6)(CH_2)_p-$, $R^5R^6NCO(CH_2)_p-$ vagy
 $R^5R^6NSO_2(CH_2)_p-$ általános képletű csoport, ahol

p értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

R^5 és R^6 mindegyikének jelentése egymástól függetle-
nül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcso-
port, vagy R^5CONR^6 vagy R^5R^6N együtt négy-, öt-,
hat- vagy héttagú azaciklusos csoportot képez,
amely adott esetben egy további oxigén-, nitro-
gén- vagy kénatomot tartalmaz az azaciklusban és
3-8 szénatommal rendelkezik; vagy

Ar^3-Z- általános képletű csoport, amelyben

Ar^3 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcso-
port vagy adott esetben szubsztituált, öt- vagy
hattagú, aromás heterociklusos csoport, és

Z jelentése kémiai kötés, oxi-, tio- vagy metilén-
csoport;

R^1 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-,
klór-, brómatom, 1-2 szénatomos alkilcsoport, 1 szénatomos
alkoxics csoport, hidrox-, ciano- vagy nitrocsoport;

B jelentése tio- vagy metilén-csoport;

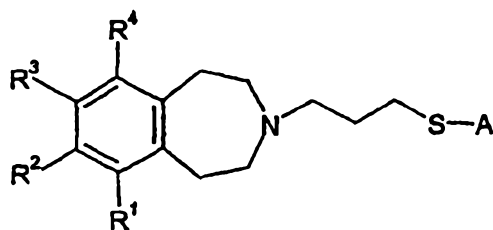
t értéke 3 vagy 4; és

A jelentése adott esetben szubsztituált öt- vagy hattagú
aromás heterociklusos csoport, vagy adott esetben szub-
sztituált biciklusos heterociklusos csoport, amelyben leg-

alább az (I) általános képletben lévő B csoporthoz kapcsolódó gyűrű aromás —

vagy sói.

2. Egy (IA) általános képletű vegyület

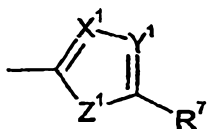


(IA)

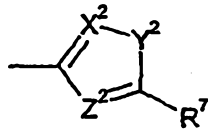
— amelynek képletében R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és A jelentése az 1. igénypontban meghatározott —

vagy sói.

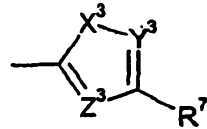
3. Egy 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület, amelyben A jelentése (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoport,



(i)



(ii)



(iii)

ahol a képletekben

X^1 és X^2 jelentése egymástól függetlenül nitrogénatom vagy $=C(R^8)-$ általános képletű csoport;

X^3 jelentése $>NR^8$ általános képletű csoport, oxi- vagy tio-csoport;

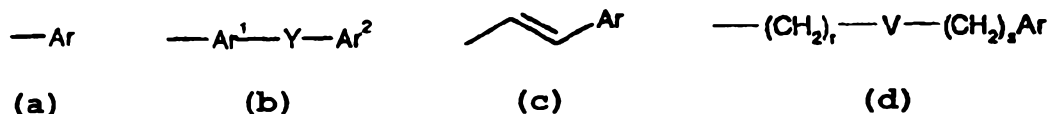
Y^1 és Y^3 jelentése egymástól függetlenül nitrogénatom vagy $=C(R^9)-$ általános képletű csoport;

Y^2 jelentése $>NR^9$ általános képletű csoport, oxi- vagy tio-csoport;

Z^1 jelentése $>NR^{10}$ általános képletű csoport, oxi- vagy tio- csoport, valamint

Z^2 és Z^3 jelentése egymástól függetlenül nitrogénatom vagy $=C(R^{10})-$ általános képletű csoport;

R^7 jelentése hidrogén-, halogénatom, hidrox-, ciano-, nitro- csoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alko- xics csoport, 1-4 szénatomos alkilén-dioxi-csoport, 1-4 szén- atomos alkanoilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil- csoport, adott esetben szubsztituált három-, négy-, öt- vagy hattagú cikloalkilcsoport, vagy (a), (b), (c) vagy (d) általános képletű csoport,



ahol

Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenilcso- port vagy adott esetben szubsztituált, öt- vagy hattagú, aromás heterociklusos csoport, vagy egy adott esetben szubsztituált biciklusos gyűrű- rendszerből származó csoport;

Ar^1 és Ar^2 mindegyikének jelentése egymástól függet- lenül adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált, öt- vagy hat- tagú, aromás heterociklusos csoport; és

Y jelentése kémiai kötés, $-NHCO-$, $-CONH-$, $-CH_2-$ képletű csoport, $-(CH_2)_mY^A(CH_2)_n-$ általános kép- letű csoport, amelyben

Y^A jelentése oxi-, tio-, szulfonil- vagy karbonilcsoport; valamint

m és n értéke 0 vagy 1, ahol m és n összege 0 vagy 1;

r és s értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, ahol r és s összege 1, 2, 3 vagy 4; és

V jelentése kémiai kötés, oxi- vagy tiocsoport;

R^9 jelentése hidrogén-, halogénatom, hidrox-, ciano-, nitrocsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, 1-4 szénatomos alkilén-dioxi-csoport, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoport, adott esetben szubsztituált három-, négy-, öt- vagy hattagú cikloalkilcsoport, vagy egy fenti-ekben meghatározott (a), (b), (c) vagy (d) általános képletű csoport;

azzal a megkötéssel, hogy ha R^9 nitrogénatomhoz kapcsolódik, akkor R^9 jelentése halogénatomtól, hidrox-, ciano-, nitrocsoporttól, 1-4 szénatomos alkoxicssoporttól vagy 1-4 szénatomos alkilén-dioxi-csoporttól eltérő; vagy

R^9 és R^7 az (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoportban lévő öttagú heterociklusos gyűrű közöttük lévő atomjaival együtt egy adott esetben szubsztituált, öt-, hat- vagy héttagú karbociklusos vagy heterociklusos gyűrűt képez;

R^8 jelentése hidrogénatom, hidroxicssoport vagy 1-2

szénatomos alkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy ha R^8 nitrogénatomhoz kapcsolódik, akkor R^8 jelentése hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport; és

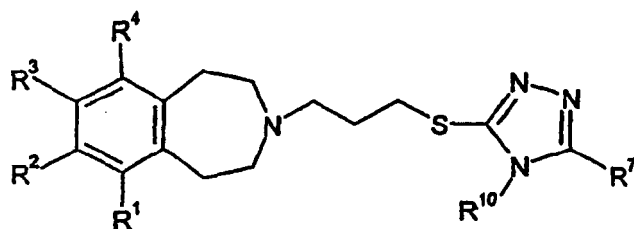
R^{10} jelentése hidrogénatom, hidroxicssoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos hidroxialkilcsoport, (1-2 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, három-, négy-, öt- vagy hattagú cikloalkilcsoport vagy fenilcsoport; ahol a fenilcsoportban, fenil-(1-4 szénatomos alkil)-csoportban vagy a cikloalkilcsoportban lévő gyűrű adott esetben egy vagy két fluoratómmal és/vagy 1 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált; azzal a megkötéssel, hogy ha R^{10} nitrogénatomhoz kapcsolódik, akkor R^{10} jelentése hidroxicssoporttól eltérő.

4. Egy 3. igénypont szerinti vegyület, amelyben az (i), (ii) vagy (iii) általános képletű csoportban $X^1/X^2/X^3$ és $Y^1/Y^2/Y^3$ egyike vagy mindegyike gyűrű-heteroatom vagy gyűrű-heteroatomot tartalmaz.

5. Egy 3. vagy 4. igénypont szerinti vegyület, amelyben X^1 és X^2 jelentése egymástól függetlenül nitrogénatom vagy $=C(R^8)-$ általános képletű csoport, és X^3 jelentése $>NR^8$ általános képletű csoport; Y^1 és Y^3 jelentése egymástól függetlenül nitrogénatom vagy $=C(R^9)-$ általános képletű csoport, és

Y^2 jelentése $>NR^9$ általános képletű csoport; és
 Z^1 jelentése $>NR^{10}$ általános képletű csoport, valamint
 Z^2 és Z^3 jelentése egymástól függetlenül nitrogénatom.

6. Egy (IB) általános képletű vegyület

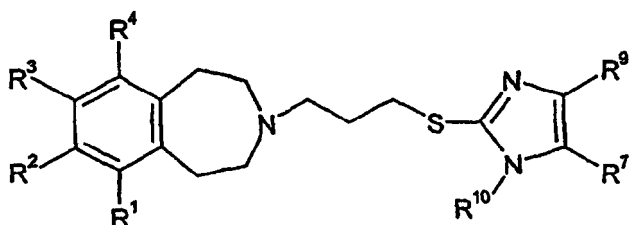


(IB)

— amelynek képletében R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése az 1. igény-
 pontban meghatározott, valamint R^7 és R^{10} jelentése a 3. igény-
 pontban meghatározott —

vagy sói.

7. Egy (IC) általános képletű vegyület

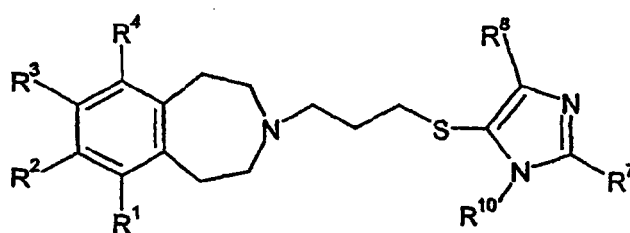


(IC)

— amelynek képletében R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése az 1. igény-
 pontban meghatározott, valamint R^7 , R^9 és R^{10} jelentése a 3.
 igénypontban meghatározott —

vagy sói.

8. Egy (ID) általános képletű vegyület



(ID)

— amelynek képletében R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése az 1. igénypontban meghatározott, valamint R^7 , R^8 és R^{10} jelentése a 3. igénypontban meghatározott —
vagy sói.

9. Egy 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy só, amelyben az R^7 vagy R^9 jelentésében szereplő (a), (b), (c) vagy (d) általános képletű csoportokban az Ar, Ar^1 vagy Ar^2 gyűrű vagy gyűrűrendszer mindegyike egymástól függetlenül adott esetben a következő atomok és/vagy csoportok közül kiválasztott egy vagy több szubsztituenst hordoz: halogénatom, hidrox-, oxo-, ciano-, nitrocsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, 1-4 szénatomos alkilén-dioxi-csoport, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoport, 1-4 szénatomos (alkil-szulfonil)-oxi-csoport, 1-4 szénatomos alkil-szulfinil-csoport, 1-4 szénatomos alkil-tio-csoport, $R^{13}SO_2N(R^{14})-$, $R^{13}R^{14}NSO_2-$, $R^{13}R^{14}N-$, $R^{13}R^{14}NCO-$ vagy $R^{13}CON(R^{14})-$ általános képletű csoport, amelyben R^{13} és R^{14} mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy $R^{13}R^{14}$ együtt egy 3-6 szénatomos alkiléncsoportot képez; és ahol az Ar és Ar^2 gyűrűben az egymáshoz képest orto-helyzetű szubsztituensek adott esetben egymással kapcsolódva egy öt- vagy hat-

tagú gyűrűt képezhetnek; és ahol az R^7 vagy R^9 jelentésében szereplő három-, négy-, öt- vagy hattagú cikloalkilcsoportok adott esetben egymástól függetlenül egy vagy két fluoratómmal, 1-2 szénatomos alkilcsoporttal és/vagy $R^{15}R^{16}N$ - általános képletű csoporttal szubsztituáltak, ahol R^{15} és R^{16} mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy $R^{15}R^{16}$ együtt egy 3-6 szénatomos alkilcsoportot képez.

10. Egy 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy só, amelyben R^7 jelentése (a), (b), (c), vagy (d) általános képletű csoport, vagy adott esetben szubsztituált, három-, négy-, öt- vagy hattagú cikloalkilcsoport.

11. Egy 10. igénypont szerinti vegyület vagy só, amelyben R^7 jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport.

12. Egy 11. igénypont szerinti vegyület vagy só, amelyben R^7 jelentése (a) általános képletű csoport, amelynek jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált kinolilcsoport; vagy R^7 jelentése (b) általános képletű csoport, ahol Ar^1 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, Y jelentése kémiai kötés, és Ar^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenil-, piridil-, pirimidinilcsoport vagy egy legalább egy nitrogénatomot és egy oxigénatomot tartalmazó, öttagú heterociklusos aromás csoport.

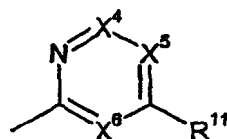
13. Egy 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy só, amelyben R^9 jelentése hidrogénatom vagy (a) általános képletű csoport.

14. Egy 1-13. igénypontok bármelyike szerinti vegyület

vagy só, amelyben R^2 egy, a következők közül kiválasztott szubsztituenst jelent: halogénatom, ciano-, acetyl-, trifluor-metil-, pentafluor-etyl-, trifluor-metoxi-csoport, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-csoport, 1-4 szénatomos (alkil-szulfonil)-oxi-csoport; $R^5R^6NSO_2$ - általános képletű csoport, amelyben R^5 és R^6 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy R^5R^6N együtt egy négy-, öt-, hat- vagy héttagú, 3-8 szénatomos azaciklusos csoportot képez, amely adott esetben egy további oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmaz az azaciklusban; vagy Ar^3Z - általános képletű csoport, amelyben Z jelentése kémiai kötés, és Ar^3 egy adott esetben szubsztituált, öt- vagy hattagú heterociklusos aromás csoportot jelent.

15. Egy 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy só, amelyben R^1 , R^3 és R^4 mindegyikének jelentése hidrogénatom.

16. Egy 1. igénypont szerinti vegyület vagy só, amelybe A jelentése (iv) általános képletű csoport,



(iv)

amelyben R^{11} jelentése azonos R^7 -nek a 3. igénypontban meghatározott jelentésével; X^4 jelentése $=C(R^{12a})$ - általános képletű csoport vagy nitrogénatom, X^5 jelentése $=C(R^{12b})$ - általános képletű csoport vagy nitrogénatom, és X^6 jelentése $=C(R^{12c})$ - általános képletű csoport vagy nitrogénatom, azzal a megkötés-

sel, hogy X^4 és X^5 közül egyidejűleg csak az egyik jelenthet nitrogénatomot;

ahol R^{12a} , R^{12b} és R^{12c} mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, halogénatom, hidroxil-, oxo-, ciano-, nitrocsoporthoz, 1-4 szénatomos alkilcsoporthoz, 1-4 szénatomos alkoxycsoport, 1-4 szénatomos alkilén-dioxi-csoport, 1-4 szénatomos alkanoilcsoporthoz vagy 1-4 szénatomos alkil-szulfonilcsoporthoz; egy 3. igénypontban meghatározott (a), (b), (c) vagy (d) általános képletű csoport; vagy egy nem aromás három-, négy-, öt- vagy hattagú heterociklusos vagy karbociklusos csoport, amely adott esetben egy vagy két fluoratómmal, 1-2 szénatomos alkilcsoporthoz és/vagy $R^{15}R^{16}N$ - általános képletű csoporttal szubsztituált lehet, ahol R^{15} és R^{16} mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporthoz, vagy $R^{15}R^{16}$ együtt egy 3-6 szénatomos alkilén-csoportot képez;

és/vagy ahol (a) X^4 és X^5 , vagy (b) X^5 , R^{11} és a közöttük lévő szénatom, vagy (c) X^6 , R^{11} és a közöttük lévő szénatom együtt egy adott esetben szubsztituált öt-, hat- vagy héttagú karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű részét képezi.

17. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1-16. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját, valamint gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

18. Egy 1-16. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója aktív gyógyászati hatóanyagként emlősökben történő felhasználás-

lásra.

19. Egy 1-16. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható sójának az alkalmazása emlősökben olyan állapotok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására, amely állapotok esetén a dopamin D₃ receptorok modulációja előnyös.

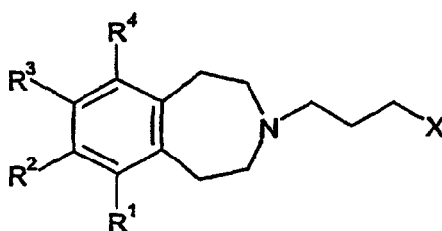
20. Egy 1-16. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható sójának az alkalmazása emlősökben pszichotikus állapotok vagy narkotikum/élvezetiszer-abúzus kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

21. A 20. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a pszichotikus állapot skizofrénia.

22. Eljárás olyan állapotok kezelésére, amelyeknél a dopamin D₃ receptorok modulációja előnyös, **azzal jellemezve**, hogy egy ilyen kezelést igénylő emlősnek egy 1-16. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható sójának hatásos mennyiségét adjuk be.

23. Eljárás pszichotikus állapotok vagy narkotikum/élvezetiszer-abúzus kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy egy ilyen kezelést igénylő emlősnek egy 1-16. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható sójának hatásos mennyiségét adjuk be.

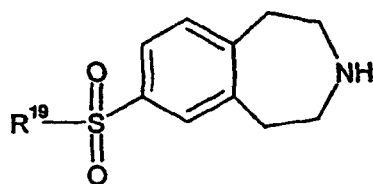
24. Egy (II) általános képletű vegyület,



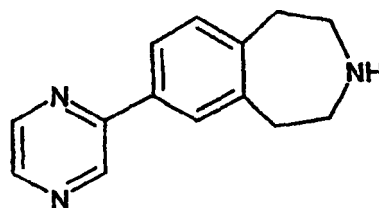
(II)

amelynek képletében R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése az 1-16. igénypontok bármelyikében meghatározott, azzal a megkötéssel, hogy R^1 , R^2 , R^3 és R^4 legalább egyikének a jelentése hidrogénatomtól eltérő, és X jelentése kilépőcsoport.

25. Egy (X) általános képletű vegyület vagy (XI) képletű vegyület



(X)



(XI)

— ahol az általános képletben R^{19} jelentése etil-, dimetil-, amino-, 1-pirrolidinil- vagy morfolinocsoport —
és a szekunder aminocsoporton védett származékai, valamint a vegyület vagy származékai sói.

A meghatalmazott:

Derzsi Katalin
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & A. Szabadalmi Ügyvői Iroda
tagja
1011 Budapest, Andrassy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099