

**HIPERPROLIFERATÍV RENDELLENESSEGEK KEZELÉSÉRE
ALKALMAZHATÓ BENZOFURÁN- ÉS BENZOTIOFÉN-
-SZÁRMAZÉKOK**

A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5

K i v o n a t

A találmány új (I) általános képletű benzofurán- és benzotiofén-származékokra - ahol

X jelentése O vagy S;

10 R^1 jelentése H, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkilkarbonil- vagy benzoilcsoport;

R^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport, adott esetben szubsztituált 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport vagy kondenzált biciklusos heterociklusos csoport;

15 R^3 jelentése H, halogénatom, OH, CN, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, halogén-(1-3 szénatomos alkil)- vagy halogén-(1-3 szénatomos alkoxi)-csoport;

R^4 jelentése piperonilcsoport, adott esetben szubsztituált heterociklusos csoport, vagy adott esetben szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport;

20 R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül H, halogénatom, OH, CN, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, halogén-(1-3 szénatomos alkil)- vagy halogén-(1-3 szénatomos alkoxi)-csoport -

és gyógyászatilag elfogadható sóikra és észtereikre vonatkozik. A fenti vegyületek hiperproliferatív rendellenességek kezelésére alkalmazhatók.

25

100802-1174F SI

2006 MAR 27

jell. öbr.: (I)

100802-1174F SI

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

HIPERPROLIFERATÍV RENDELLENESÉGEK KEZELÉSÉRE**5 ALKALMAZHATÓ BENZOFURÁN- ÉS BENZOTIOFÉN-
-SZÁRMAZÉKOK**

10 A találmány új benzofurán- és benzotiofén-vegyületekre, ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, és az ilyen vegyületek és/vagy készítmények hiperproliferatív rendellenességek kezelésére való alkalmazására vonatkozik.

A találmányt az alábbiakban ismertetjük.

Találmány szerinti vegyületek

15 A találmány egyrészt (I) általános képletű vegyületekre vagy gyógyászatilag elfogadható sóikra és észtereikre vonatkozik, a fenti képletben

X jelentése O vagy S;

R¹ jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, C(O)-(1-6 szénatomos alkil) csoport vagy benzoilcsoport;

R² jelentése

20 - fenil- vagy naftilcsoport, amelyek bármelyike az alábbi csoportok közül egymástól függetlenül választott 1, 2 vagy 3 szubsztituenssel lehet szubsztituálva:

25 OH, CN, NO₂, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, halogén-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport, C(O)R^A, C(O)NR^BR^B, NR^BR^B, NH-(1-6 szénatomos alkil)₀₋₁S(O)₂R^B, NH-(1-6 szénatomos alkil)₀₋₁C(O)R^A és NH-(1-6 szénatomos alkil)₀₋₁C(O)R^B,

- heterociklusos csoport, amelyet 6-tagú heterociklusos csoportok, 5-tagú heterociklusos csoportok és kondenzált biciklusos heterociklusos csoportok



közül választunk, a fenti heterociklusos csoportok bármelyike adott esetben egymástól függetlenül az alábbi csoportok közül választott 1, 2 vagy 3 szubsztituenssel lehet szubsztituálva:

5 OH, CN, NO₂, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, halogén-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport, C(O)R^A, C(O)NR^BR^B, NR^BR^B, NH-(1-6 szénatomos alkil)₀₋₁S(O)₂R^B, NH-(1-6 szénatomos alkil)₀₋₁C(O)R^A és NH-(1-6 szénatomos alkil)₀₋₁C(O)R^B,

10 R^A jelentése minden esetben, egymástól függetlenül H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, NR^BR^B általános képletű csoport, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben OH, C(O)R^B, halogénatom, 1-3 szénatomos alkoxics csoport és NR^BR^B szubsztituenssel van szubsztituálva;

15 R^B jelentése minden esetben, egymástól függetlenül H, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben OH, =O csoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxics csoporttal, NH-(1-3 szénatomos alkil) csoporttal, NH-(1-3 szénatomos alkil)₂ csoporttal és NC(O)(1-3 szénatomos alkil) csoporttal van szubsztituálva, és

20 ha R^B egy N atomhoz kapcsolódik, és jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, akkor a két 1-4 szénatomos alkilcsoport azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, összekapcsolódva telített gyűrűt képezhet, és

25 R^B és R^B azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak morfolinil- vagy piperazinilgyűrűt képezhetnek, amely adott esetben a hozzáférhető nitrogénatomon 1-6 szénatomos alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, ahol az alkilcsoport adott esetben OH, =O, NH₂, 1-6 szénatomos alkoxi-, NH-(1-3 szénatomos alkil) vagy N-(1-3 szénatomos alkil)₂ csoporttal van szubsztituálva,

azzal a megkötéssel, hogy ha R^B egy S(O) vagy S(O)₂ csoporthoz kapcsolódik, akkor jelentése hidrogénatomtól eltérő;

R^3 jelentése H, OH, CN, 1-3 szénatomos alkilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxicsoport, halogénatom, halogén-(1-3 szénatomos alkil)-csoport vagy halogén-(1-3 szénatomos alkoxi)-csoport;

R^4 jelentése

- 5 - piperonilcsoport,
- Y, ahol Y jelentése heterociklusos csoport, amely adott esetben az alábbiak közül egymástól függetlenül választott 1, 2 vagy 3 szubsztituenssel van szubsztituálva:
 - =O, N-oxid, H, CN, NO₂, halogénatom, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, OH, halogén-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport, C(O)OR^B, C(NH)NR^BR^B, NR^BR^B, S(O)₀₋₂R^B, S(O)₂NR^BR^B,
 - 1-6 szénatomos alkoxicsoport, amely adott esetben OH, NR^BR^B és 1-3 szénatomos alkoxicsoport közül választott 1 vagy 2 szubsztituenssel van szubsztituálva,
- 15 • NR^CR^C, ahol R^C jelentése R^B, C(O)R^B vagy S(O)₂R^B,
- C(O)R^D, ahol R^D jelentése R^A, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, Z vagy N-(1-3 szénatomos alkil)-Z általános képletű csoport, ahol Z jelentése minden egyes esetben egy heterociklusos gyűrű, amely adott esetben egymástól függetlenül egy alábbi csoporttal van szubsztituálva:
- 20 CN, =O, OH, N-oxid, NO₂, halogénatom, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, halogén-(1-3 szénatomos alkoxi)-csoport, halogén-(1-3 szénatomos alkil)-csoport, S(O)₂R^B, S(O)₂NR^BR^B, NR^BR^B, C(O)R^B, C(O)R^A és 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely alkilcsoport adott esetben OH, C(O)R^B, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal és NR^BR^B csoporttal van szubsztituálva;
- 25 • NR^BR^E, ahol R^E jelentése C(O)R^A, C(O)R^B, S(O)₂R^B, S(O)₂NR^BR^B vagy C(O)-(1-6 szénatomos alkil)-Z általános képletű csoport, ahol Z adott esetben a fentiek szerint szubsztituálva van,
- 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely alkilcsoport adott esetben CN, OH, =O, halogénatom, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, C(O)R^A, NR^BR^B, NR^CR^C, NR^BR^E, C(NH)NR^BR^B, S(O)₀₋₂R^B, S(O)₂NR^BR^B, C(O)R^B, C(O)OR^B, Z,
- 30

$C(O)Z$ és $C(O)N$ -(1-3 szénatomos alkil)- Z csoporttal van szubsztituálva, ahol Z minden egyes esetben egymástól függetlenül adott esetben a fentiek szerint szubsztituálva van,

- fenil- vagy naftilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben az alábbiak közül egymástól függetlenül választott 1, 2 vagy 3 szubsztituenssel van szubsztituálva:

- OH , CN , NO_2 , halogénatom, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, halogén-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport, $C(O)OR^B$, $C(NH)NR^B R^B$, $NR^B R^B$, $S(O)_{0-2}R^B$, $S(O)_2NR^B R^B$, Z , $C(O)Z$, ahol Z minden egyes esetben adott esetben a fentiek szerint van szubsztituálva,

- 1-6 szénatomos alkoxics csoport, amely adott esetben OH , $NR^B R^B$ és 1-3 szénatomos alkoxics csoport közül választott 1 vagy 2 szubsztituenssel van szubsztituálva,

- $NR^C R^C$, ahol R^C jelentése R^B , $C(O)R^B$ vagy $S(O)_2R^B$,

- $C(O)R^D$, ahol R^D jelentése R^A , 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy N -(1-3 szénatomos alkil)- Z általános képletű csoport, ahol Z adott esetben a fentiek szerint szubsztituált,

- $NR^B R^E$, ahol R^E jelentése $C(O)R^A$, $C(O)R^B$, $S(O)_2R^B$, $S(O)_2NR^B R^B$ vagy $C(O)$ -(1-6 szénatomos alkil)- Z általános képletű csoport, ahol Z adott esetben a fentiek szerint szubsztituált,

- 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben CN , OH , $=O$ csoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxics csoporttal, $C(O)R^A$, $NR^B R^B$, $NR^B R^E$, $C(NH)NR^B R^B$, $S(O)_{0-2}R^B$, $S(O)_2NR^B R^B$, $C(O)R^B$, $C(O)OR^B$, Z , $C(O)Z$, $C(O)N$ -(1-3 szénatomos alkil)- Z általános képletű csoporttal van szubsztituálva, ahol Z minden esetben egymástól függetlenül adott esetben a fentiek szerint szubsztituált;

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül H , OH , CN , 1-3 szénatomos alkilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, halogén-(1-3 szénatomos alkil)-csoport vagy halogén-(1-3 szénatomos alkoxi)-csoport.

A fentiekben alkalmazott kifejezések jelentése a következő.

Az "adott esetben szubsztituált" kifejezés azt jelenti, hogy az ily módon módosított molekularész 0-tól a lehetséges maximális számú megadott szubsztituenst tartalmazhatja. Ha egy adott molekularészben két vagy több szubsztituens van, az egyes szubsztituenseket a többi szubsztituenstől függetlenül választjuk, és ezek ennek megfelelően azonosak vagy eltérőek lehetnek.

Az "1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituált" kifejezés egy alábbiakban definiált alkilcsoportot jelent, amelyben az egyes szénatomok 0, 1, 2 vagy 3 hidrogénatomhoz kapcsolódnak, és ahol bármennyi, akár az összes hidrogénatom is helyettesítve lehet a fent definiált szubsztituenssel, azzal a megkötéssel, hogy a megadott szubsztituensek kombinációi kémiaiilag stabil vegyületet eredményeznek.

Az "1-6 szénatomos alkilcsoport", "1-4 szénatomos alkilcsoport" és "1-3 szénatomos alkilcsoport" kifejezések egyenes vagy elágazó láncú, telített csoportokat jelentenek, amelyek körülbelül 1 - körülbelül 3, 4, illetve 6 szénatomot tartalmaznak. Az ilyen csoportok közé tartoznak - a korlátozás szándéka nélkül - a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-csoport és hasonló.

Az "1-6 szénatomos alkoxics csoport" és "1-3 szénatomos alkoxics csoport" kifejezések egyenes vagy elágazó láncú, telített szénhidrogéncsoportokat jelentenek, amelyek körülbelül 1 - körülbelül 6, illetve 3 szénatomot tartalmaznak, a fenti szénhidrogéncsoport egy oxigénatomhoz kapcsolódik. Az oxigénatom a kapcsolódási pontja az alkoxics csoport szubsztituensnek. A fenti csoportokra - a korlátozás szándéka nélkül - említhető a metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-csoport és hasonló.

A "3-6 szénatomos cikloalkilcsoport" kifejezés telített, monociklusos alkilcsoportot jelent, amely 3 - körülbelül 8 szénatomot tartalmaz, a fenti csoportokra példaként említhető a ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexilcsoport és hasonló.

A "halogénatom" kifejezés Cl, Br, F és I közül választott atomot jelent, ahol előnyös a Cl, Br és F, és még előnyösebb a Cl és F jelentés.

- A "halogén-(1-6 szénatomos alkil)-csoport" és a "halogén-(1-3 szénatomos alkil)-csoport" egyenes vagy elágazó szénláncú, telített szénhidrogéncsoportot jelent, amely körülbelül 1 - körülbelül 6, illetve 3 szénatomot tartalmaz, amely legalább egyszeresen halogénezett, de akár perhalogénezett is lehet, azaz szénatomonként akár 3 Cl vagy F atommal van szubsztituálva, a szubsztituenseket minden esetben egymástól függetlenül Cl és F atomok közül választjuk. A fenti csoportokra példaként említhetők - a korlátozás szándéka nélkül - a trifluormetil-, triklórmetil-, pentafluoretil-, fluorbutil-, 6-klórhexil-csoport és hasonló.
- 10 A "halogén-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport" és a "halogén-(1-3 szénatomos alkoxi)-csoport" egyenes vagy elágazó szénláncú, telített szénhidrogéncsoportot jelent, amely körülbelül 1 - körülbelül 6, illetve 3 szénatomot tartalmaz, a szénhidrogéncsoport egy oxigénatomhoz kapcsolódik, és legalább egyszeresen halogénezett, de akár perhalogénezett is lehet, azaz szénatomonként akár 3 Cl vagy F atommal lehet szubsztituálva, a szubsztituenseket minden esetben egymástól függetlenül Cl és F atomok közül választjuk. A fenti csoportokra példaként említhetők - a korlátozás szándéka nélkül - a trifluormetoxi-, triklórmetoxi-, pentafluoretoxi-, fluorbutoxi-, 6-klórhexoxi-csoport és hasonló.
- 15 20 A "6-tagú heterociklusos csoport" egy 6 atomból álló aromás gyűrűt jelent, amely 1, 2 vagy 3 nitrogénatomot tartalmaz, és a fennmaradó atomok szénatomok, ahol a heterociklus a molekula magjához bármely hozzáférhető szénatomján keresztül kapcsolódhat, és adott esetben bármely hozzáférhető szénatomján a fent megadott szubsztituensekkel lehet szubsztituálva. A fenti gyűrűre példaként említhető a piridin, pirimidin, piridazin és triazin, valamint ezek összes lehetséges izomer formái.

Az "5-tagú heterociklusos csoport" 5 atomból álló aromás gyűrűt jelent, amely egymástól függetlenül O, N és S közül választott 1, 2 vagy 3 heteroatomot tartalmaz, a maradékot szénatomok alkotják, azzal a megkötéssel, hogy a heterociklusos gyűrűben nem lehet 2-nél több oxigénatom, és ha 2 oxigénatom van a gyűrűben, akkor azok nem lehetnek szomszédosak. Ez a heterociklusos csoport a molekula magjához bármely arra alkalmas szén-

30

atomján keresztül kapcsolódhat, és adott esetben bármely arra alkalmas szén-
vagy nitrogénatomján szubsztituálva lehet a fent megadott szubsztituensekkel.
A fenti gyűrűre példa a pirrol, furán, tiofén, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol,
izoxazol, izotiazol, triazol, oxadiazol, tiadiazol és tetrazol, és ezek összes le-
5 hetséges izomer formája.

A "kondenzált biciklusos, heterociklusos csoport" 9-12 atomot két gyűrűre
osztva tartalmazó csoportot jelent, ahol a gyűrűk szomszédos szénatomokon
keresztül vannak kondenzálva, és ahol a fennmaradó atomok közül 1, 2 vagy
3 N, O és S közül egymástól függetlenül választott heteroatomot jelent. A
10 heteroatomok a kondenzált biciklusos gyűrű bármely hozzáférhető helyzeté-
ben lokalizálódhatnak, azzal a megkötéssel, hogy bármelyik kondenzált bicik-
lusos, heterociklusos csoportban nem lehet 2-nél több oxigénatom, és ha két
oxigénatom van jelen, akkor ezek nem lehetnek szomszédosak. A két konden-
zált gyűrű közül legalább az egyiknek aromásnak kell lennie. A másik gyűrű,
15 ha nem lenne az aromás gyűrűhöz kondenzálva, aromás, részlegesen telített
vagy telített lehet. Az aromás gyűrű mindig egy arra alkalmas szénatomon ke-
resztül kapcsolódik a molekula magjához. A kondenzált biciklusos, hetero-
ciklusos csoport adott esetben bármely arra alkalmas szénatomján szubsztit-
tuálva lehet a fent megadott szubsztituensekkel. A fenti csoportok közé tar-
20 toznak az 5-5, 5-6 és 6-6 kondenzált biciklusok, ahol a gyűrűk egyike egy
fent említett heterociklusos gyűrű, és a másik gyűrű vagy benzolgyűrű, vagy
egy másik heterociklusos gyűrű, ilyenek például - a korlátozás szándéka nél-
kül - a kromán, kromén, benzofurán, benztiofén, kinolin, izokinolin, ftalazin,
naftiridin, kinoxalin, purin, indol, indazol, izoindol, indolizin, kinnolin,
25 pteridin, izoindol, tienofurán, imidazotiazol, ditianaftalin, benzoxazin,
piperonil és hasonló.

Az "Y jelentése heterociklusos csoport" kifejezés egy telített, részlegesen te-
lítettlen vagy aromás gyűrűre utal, amely körülbelül 5-6 atomot tartalmaz,
amelyek közül 1, 2 vagy 3 N, O és S közül egymástól függetlenül választott
30 heteroatom, és a maradék szénatomot jelent, azzal a megkötéssel, hogy bár-
melyik heterociklusos csoportban nem lehet 2-nél több oxigénatom. Ha a he-
terociklusos csoport 2 oxigénatomot tartalmaz, akkor ezek nem lehetnek egy-

mással szomszédosak. Ez a heterociklusos csoport a molekula magjához egy hozzáférhető szénatomon keresztül kapcsolódik, vagy egy hozzáférhető nitrogénatomon keresztül kapcsolódik, kivéve azt az esetet, amikor a heterociklusos csoport piridilcsoportot jelent. Ez a heterociklusos csoport adott esetben
5 egy fent megadott szubsztituenssel lehet szubsztituálva bármely arra alkalmas szénatomján, és azt az esetet kivéve, amikor a heterociklusos csoport piridilcsoportot jelent, bármely arra alkalmas nitrogénatomján. Ez a heterociklusos csoport például furán, pirrol, imidazol, imidazol, pirazol, izoxazol, piridin, pirazin, pirimidin, piridazin, furazán, pirrolidin, imidazolidin, imidazolin,
10 pirazolin, piperidin, morfolin, oxatiazin, oxazin, triazin, piperazin, dioxazol, oxatiol, pirán, ditiol vagy hasonló lehet.

Az "Z jelentése heterociklusos csoport" kifejezés egy telített, részlegesen telítetlen vagy aromás gyűrűre utal, amely körülbelül 5-6 atomot tartalmaz, amelyek közül 1, 2 vagy 3 N, O és S közül, egymástól függetlenül választott
15 heteroatom, és a maradék szénatomot jelent, azzal a megkötéssel, hogy bármelyik heterociklusos csoportban nem lehet 2-nél több oxigénatom. Ha a heterociklusos csoport 2 oxigénatomot tartalmaz, akkor ezek nem lehetnek egymással szomszédosak. Ez a heterociklusos csoport a molekula magjához egy hozzáférhető szénatomon keresztül kapcsolódik, vagy egy hozzáférhető nitro-
20 génatomon keresztül kapcsolódik, kivéve azt az esetet, amikor a heterociklusos csoport piridilcsoportot jelent. Ez a heterociklusos csoport adott esetben egy fent megadott szubsztituenssel lehet szubsztituálva bármely arra alkalmas szénatomján, és azt az esetet kivéve, amikor a heterociklusos csoport piridilcsoportot jelent, bármely arra alkalmas nitrogénatomján. Ez a heterociklusos
25 csoport például furán, pirrol, imidazol, imidazol, pirazol, izoxazol, piridin, pirazin, pirimidin, piridazin, furazán, pirrolidin, imidazolidin, imidazolin, pirazolin, piperidin, morfolin, oxatiazin, oxazin, triazin, piperazin, dioxazol, oxatiol, pirán, ditiol vagy hasonló lehet.

Az "N-oxid" kifejezés azt jelenti, hogy egy egyébként szubsztituálatlan sp^2
30 nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos csoport esetén a nitrogénatom egy kovalensen kötött oxigénatomot hordozhat, azaz jelentése $-N(\rightarrow O)$. A fenti

N-oxid-szubsztituált heterociklusos csoportok például piridil-N-oxidok, pirimidinil-N-oxidok, pirazinil-N-oxidok és pirazolil-N-oxidok lehetnek.

A "piperonilcsoport" kifejezés egy (a) képletű metiléndioxifenil gyűrűs szerkezetet jelent, amelynek kapcsolódási pontja bármely hozzáférhető aromás szénatom lehet.

Az (I) általános képletű vegyületek egyes képviselőit a leírásban a későbbiekben ismertetjük.

A találmány szerinti vegyületek egy vagy több aszimmetria-centrumot tartalmazhatnak a különféle kívánt szubsztituensek helyzetétől és természetétől függően. Az aszimmetriás szénatomok (R)- vagy (S)-konfigurációban vagy (R,S)-konfigurációban lehetnek. Egyes esetekben az aszimmetria egy adott kötés körüli korlátozott rotáció következtében is létrejöhet, például az adott vegyület két szubsztituált aromás gyűrűjét összekötő központi kötés körül. Az egy gyűrűn lévő szubsztituensek is cisz- vagy transz-formában lehetnek jelen, és egy kettős kötés szubsztituense Z- vagy E-formában lehet jelen. A találmány tárgykörébe tartoznak az összes ilyen konfigurációk (beleértve az enantiomereket és diasztereomereket). Előnyös vegyületek azok, amelyek a kívánatosabb biológiai aktivitást mutató találmány szerinti vegyület abszolút konfigurációjával rendelkeznek. A találmány szerinti vegyületek szétválasztott, tiszta vagy részlegesen tisztított izomerjei vagy racém elegyei szintén a találmány tárgykörébe tartoznak.

A találmány tárgykörébe tartozik a találmány szerinti vegyületek gyógyászati lag elfogadható sóinak alkalmazása is. A "gyógyászati lag elfogadható só" kifejezés a találmány szerinti vegyületek szervetlen vagy szerves savval vagy bázissal alkotott sóira utal, amelyek gyógyászati alkalmazásra megfelelő tulajdonságokkal rendelkeznek [lásd például S. M. Berge és munkatársai, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977)].

A találmány szerinti vegyületek sóira példaként említhetők a szokásos nem-toxikus sók és a kvaterner ammóniumsók, amelyeket például szervetlen vagy szerves savakkal vagy bázisokkal állítunk elő szakember számára jól ismert módon. A savaddíciós sók közé tartoznak például az acetát, adipát, alginát, aszkorbát, aszpartát, benzoát, benzolszulfonát, biszulfát, butirát, citrát, kám-

forát, kámforszulfonát, cinnamát, ciklopentánpropionát, diglukonát, dodecilszulfát, etánszulfonát, fumarát, glukheptanoát, glicerofoszfát, hemiszulfát, heptanoát, hexanoát, hidroklorid, hidrobromid, hidrojodid, 2-hidroxi-etánszulfonát, itakonát, laktát, maleát, mandelát, metánszulfonát, 2-naf-
5 talinszulfonát, nikotinát, nitrát, oxalát, pamoát, pektinát, perszulfát, 3-fenilpropionát, pikrát, pivalát, propionát, szukcinát, szulfonát, tartarát, tiocianát, tozilát és undekanoát sók. A savaddíciós sók kifejezés magában foglalja a találmány szerinti vegyületek által képezhető hidrátokat és szolvátokat (oldószer addíciós formákat) is. Az ilyen formákra példaként említhetők
10 a hidrátok, alkoholátok és hasonlók.

A bázisokkal alkotott sók közé tartoznak az alkálifémsók, például kálium- és nátriumsók, az alkáliföldfémsók, például kalcium- és magnéziumsók, és a szerves bázisokkal, például diciklohexil-aminnal és N-metil-D-glukaminnal alkotott ammóniumsók. Ezenkívül a bázikus nitrogént tartalmazó csoportokat
15 különféle szerekkel, például rövid szénláncú alkil-halogenidekkel, például metil-, etil-, propil- és butil-kloriddal, -bromiddal és -jodiddal; dialkil-szulfátokkal, például dimetil-, dietil- és dibutil-szulfáttal és diamil-szulfátokkal, hosszú szénláncú halogenidekkel, például decil-, lauril-, mirisztil- és sztearil-
-kloridokkal, -bromidokkal és -jodidokkal, aralkil-halogenidekkel, például
20 benzil- és fenetil-bromidokkal, és egyebekkel kvaternerizálhatjuk.

A találmány szerinti megfelelő vegyületek észterei a gyógyászatilag elfogadható észterek, például alkil-észterek, így például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil- vagy pentil-észterek, vagy hasonlóak. További észterek, például fenil-(1-5 szénatomos alkil)-észterek is alkalmazhatók, azonban a
25 metil-észter az előnyös.

Hacsak azt a leírásban ezzel ellentétben nem definiáljuk, a "találmány szerinti vegyületek" kifejezés magában foglalja az adott vegyület kémiaiilag lehetséges, gyógyászatilag elfogadható sóit és/vagy észtereit, valamint összes sztereoizomer formáját is.

30 A találmány szerinti vegyületek előállítására alkalmas eljárások

Általánosságban a találmány szerinti vegyületeket szakember számára ismert standard eljárásokkal, ezekkel analóg ismert eljárásokkal és/vagy az alábbiak-

ban ismertetett eljárásokkal állíthatjuk elő olyan kiindulási anyagok alkalmazásával, amelyek kereskedelmi forgalomból beszerezhetők, szokásos kémiai eljárásokkal rutinszerűen előállíthatók, vagy az alábbiakban ismertetett eljárásokkal szintetizálhatók. A találmány szerinti vegyület előállítására adott esetben alkalmazott eljárás a kívánt specifikus vegyülettől függ. Különböző faktorok, például az, hogy az amin szubsztituált vagy nem, a molekula különböző helyzeteiben lehetséges specifikus szubsztituensek megválasztása és hasonló, mind szerepet játszanak a követendő eljárásban. Ezek a tényezők szakember számára kézenfekvőek.

- 10 A találmány szerinti (I) általános képletű benzofurán- és benzotiofén-származékokat általánosságban - a korlátozás szándéka nélkül - az 1. és 2. reakcióvázlatok szerinti eljárásokkal állíthatjuk elő.

Az 1. reakcióvázlat szerinti eljárásban az olyan (I) általános képletű benzofurán vagy benzotiofén végterméket, amelyben R^1 jelentése H, közvetlenül szintetizálhatjuk egy megfelelően szubsztituált 2-cianofenol [(II) általános képletű vegyület, ahol $X = O$] vagy 2-cianotiofenol [(II) általános képletű vegyület, ahol $X = S$] megfelelő (III) általános képletű 1-aryl-2-halogén-etanonnal való kondenzálásával. A reakció általában egy bázis, például cézium-karbonát, kálium-karbonát, nátrium-karbonát vagy DBU jelenlétében, oldószerben, például DMF-ben vagy MeCN-ben, szobahőmérséklet és 100 °C közötti hőmérsékleten játszatható le, így módon (I) általános képletű végterméket kapunk.

Alternatív megoldásként, ha a kiindulási fenol vagy tiofenol nem könnyen hozzáférhető, a 2. reakcióvázlat szerinti eljárást alkalmazhatjuk, ahol először előállítjuk a (IV) vagy (V) általános képletű benzofurán vagy benzotiofén köztitermékeket analóg módon, majd ezeket Suzuki-féle kapcsolási reakciókkal alakítjuk át (I) általános képletű végtermékké. Tehát a (IV) általános képletű halogénbenzofuránt vagy halogénbenzotiofént vagy egy (VI) általános képletű boronát-észterrel reagáltatjuk palládiumkatalizátor és bázis jelenlétében, vagy (V) általános képletű boronát-észterre alakítjuk, majd (VII) általános képletű halogénvegyülettel kapcsoljuk hasonló körülmények között. A (II), (III), (VI) és (VII) általános képletű kiindulási anyagok általában keres-

kedelmi forgalomból beszerezhetők, vagy szakember számára ismert és az alábbiakban példaszerűen bemutatott eljárásokkal előállíthatók.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^1 jelentése H, és amelyeket vagy az 1. vagy 2. reakcióvázlat szerinti eljárással állítottunk elő, a 3. reakcióvázlat szerinti eljárással átalakíthatjuk olyan (I) általános képletű vegyületekké, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatomtól eltérő. Például egy bázissal és alkilezőszerrel, például metil-jodiddal vagy metil-szulfáttal történő kezeléssel olyan (I) általános képletű vegyületet állíthatunk elő, amelyben R^1 jelentése alkilcsoport. Hasonlóképpen egy bázissal és acilezőszerrel, például acetil-kloriddal vagy benzoil-kloriddal történő kezeléssel olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^1 jelentése acetil- vagy benzoil-csoport.

Magától értetődő, hogy a köztitermékekben vagy az (I) általános képletű vegyületekben lévő érzékeny vagy reakcióképes szubsztituenseket az előállítási eljárás során védőcsoporttal kell védeni, majd a védőcsoportot el kell távolítani. A védőcsoportok általában szokásos eljárásokkal vihetők be a molekula és távolíthatók el onnan [lásd például T. W. Greene és P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: New York (1999)].

A találmány szerinti vegyületek további képviselőit könnyen előállíthatjuk a fentiekben ismertetett és az alábbiakban hivatkozott eljárásokkal, vagy egyéb szokásos kémiai eljárásokkal, megfelelő kiindulási anyagok vagy köztitermékek alkalmazásával, amelyek könnyen hozzáférhetők és/vagy a leírásban ismertetettek.

Általánosságban a találmány szerinti vegyület kívánt sóját szakember számára ismert módszerekkel *in situ* állíthatjuk elő a vegyület végső izolálása és tisztítása során. Például a kívánt sót úgy állíthatjuk elő, hogy a szabad bázis vagy szabad sav formában lévő tisztított vegyületet megfelelő szerves vagy szervetlen savval, vagy megfelelő szerves vagy szervetlen bázissal reagáltatjuk, és a képződött sót izoláljuk. Bázikus vegyületek esetében például a szabad bázis formát vízmentes hidrogén-kloriddal kezeljük megfelelő oldószerben, például THF-ben, és a sót hidroklorid sóként izoláljuk. Savas vegyületek esetében a sót például úgy állíthatjuk elő, hogy a szabad sav formát vízmentes

ammóniával kezeljük megfelelő oldószerben, például éterben, majd izoláljuk az ammóniumsót. Ezek az eljárások ismertek, és szakember számára kézenfekvők.

5 A találmány szerinti vegyületeket különféle szokásos eljárásokkal észterezhetjük, például a találmány szerinti vegyület hidroxilcsoportját (találmány szerinti alkoholt) megfelelő anhidriddel, karbonsavval vagy sav-kloriddal reagáltatjuk. A megfelelő anhidridet az alkohollal bázis jelenlétében reagáltatjuk, hogy az acilezést elősegítsük, bázisként például 1,8-bisz(dietilamino)-naftalint vagy N,N-dimetilaminopiridint alkalmazhatunk. Alternatív módon
10 egy megfelelő karbonsavat reagáltathatunk az alkohollal dehidratálószer, például diciklohexilkarbodiimid 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid vagy más, vízben oldható dehidratálószer jelenlétében, amelyek a víz eltávolítása révén segítik elő a reakciót, és adott esetben acilező katalizátort is alkalmazhatunk. Az észterezést megfelelő karbonsav alkalmazásával is elvégezhetjük trifluorecetsav-anhidrid és adott esetben piridin jelenlétében, vagy
15 N,N-karbonildiimidazol és piridin jelenlétében. Egy sav-kloridot az alkohollal acilező katalizátor, például 4-DMAP vagy piridin alkalmazásával reagáltathatunk.

Szakember számára kézenfekvő, hogyan lehet eredményesen végrehajtani ismert módon az alkoholok észterezését.
20

Az (I) általános képletű vegyületek izomer elegyeinek szétválasztását és az izomerek tisztítását standard eljárásokkal hajthatjuk végre.

Az alábbiakban, a korlátozás szándéka nélkül, példákkal szemléltetjük a találmány szerinti vegyületeket és azok előállítását.

25 Találmány szerinti vegyületek előállítása

A proton (^1H) magmágneses rezonancia (NMR) spektrumokat General Electric GN-Omega 300 (300 MHz) spektrométerrel mértük, standardként Me_4Si (δ 0,00) vagy reziduális protonált oldószer (CHCl_3 δ 7,26; MeOH δ 3,30; DMSO δ 2,49) alkalmazásával. A szén (^{13}C) NMR-spektrumokat
30 General Electric GN-Omega 300 (75 MHz) spektrométerrel határoztuk meg,

standardként oldószer (CDCl_3 δ 77,0; d_3 -MeOH δ 49,0; d_6 -DMSO δ 39,5) alkalmazásával.

- 5 A királis szétválasztásokat kereskedelmi forgalomból beszerezhető Chiracel[®] AD HPLC-oszlop alkalmazásával hajtottuk végre, az eluálást izopropanol grádienssel (1%-tól 15%-ig) végeztük hexánban 0,1% trifluorecetsav hozzáadásával.

Rövidítések

A leírásban alkalmazott rövidítések jelentése az alábbi:

ADDP	1,1'-(azodikarbonil)-dipiperidin
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én
DMF	N,N-dimetilformamid
DMSO	dimetil-szulfoxid
EA	elemanalízis
ES	elektrospray
Et	etil
Et_2O	dietil-éter
EtOAc	etil-acetát
GC-MS	gázkromatográfia-tömegspektroszkópia
HEX	hexánok
LC-MS	folyadékkromatográfia/tömegspektroszkópia
Me	metil
MeCN	acetonitril
MeOH	metanol
MPLC	közepes nyomású folyadékkromatográfia
NCS	N-klórszukcinimid
NMR	magmágneses rezonancia spektroszkópia
$\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$	[1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén]diklór-palládium(II)
Ph	fenil
PyBOP	benzotriazol-1-il-oxi-trisz(pirrolidino)foszfónium-hexafluorfoszfát
RT	retenciós idő (HPLC)

R _f	TLC retenciós faktor
THF	tetrahidrofurán
TLC	vékonyréteg-kromatográfia

Kiindulási anyagok és köztitermékek előállítása

A) általános eljárás: (III) általános képletű 2-halogén-1-arilketonok

- 5 A (III) általános képletű vegyületek vagy kereskedelmi forgalomból beszerezhetők, vagy az (A) reakcióvázlat szerinti általános eljárással és az alábbi egy vagy több példában ismertetett módon állíthatók elő.

1. példa (A-1 eljárás)

2-Bróm-1-(2,4,6-triklórfenil)etanon előállítása [(1) képletű vegyület]

- 10 10,0 g (55,1 mmol) 1,3,5-triklórbenzol, 5,0 ml (57,8 mmol, 1,05 ekvivalens) 2-brómacetil-bromid és 7,7 g (57,8 mmol, 1,05 ekvivalens) alumínium-klorid elegyét 80 °C-on, argon alatt 17 órán keresztül melegítjük, amíg fekete csapadék képződik. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és a kapott fekete anyagot 500 ml etil-acetátban oldjuk. A reakciót 200 ml víz lassú hozzáadásával 0 °C-on kioltjuk, és a kétfázisú elegyet szétválasztjuk. A szerves fázist
- 15 kétszer 150 ml vízzel és egyszer 150 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Hexánból történő átkristályosítással 11,5 g (69,3%) 2-bróm-1-(2,4,6-triklórfenil)etanont kapunk fehér, pelyhes, szilárd anyag formájában.

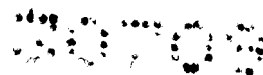
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7,86 (s, 2H), 4,78 (s, 2H);

- 20 R_f = 0,28 (2% etil-acetát/hexán).

2. példa (A-2a eljárás)

2-Bróm-1-(2,5-diklórfenil)etanon előállítása [(2) képletű vegyület]

- 25 5,0 g (26,45 mmol) 2,5-diklóracetofenon és 53 ml vízmentes tetrahidrofurán elegyéhez argon alatt 9,94 g (26,45 mmol, 1,0 ekvivalens) feniltrimetilammónium-tribromidot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük, koncentrálnak, majd etil-acetátban újra oldjuk. A szerves fázist kétszer 250 ml vízzel és egyszer 150 ml sóoldattal mossuk, magnézium-



-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A tisztítást MPLC kromatográfiával (Biotage) végezve 3,47 g (52,5%) 2-bróm-1-(2,5-diklórfenil)etanont kapunk tiszta olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7,93 (dd, $J = 2,1 \text{ Hz}, 0,9 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7,61 - 7,60 (m, 2H), 4,86 (s, 2H).

3. példa (A-2b eljárás)

2-Bróm-1-(2-bróm-4-fluorfenil)etanon előállítása [(3) képletű vegyület]

A cím szerinti vegyületet 2,5 g (11,52 mmol) 1-(2-bróm-4-fluorfenil)etanonból állítjuk elő a 2-bróm-1-(2,5-diklórfenil)etanon előállítására ismertetett eljárással (A-2. példa). 2,14 g (63%) 2-bróm-1-(2-bróm-4-fluorfenil)etanont kapunk tiszta olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2) δ 7,57 (dd, $J = 9,6 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7,44 (dd, $J = 8, 2\text{Hz}, 1\text{H}$), 7,21 (m, 7,21-7,14, 1H), 4,51 (s, 2H);

TLC $R_f = 0,38$ (15% etil-acetát/hexánok).

4. példa (A-3 eljárás)

2-Klór-1-(4-metil-3-piridinil)etanon–hidroklorid előállítása [(4) képletű vegyület]

1) lépés: 1-(4-metil-3-piridinil)etanon előállítása [(4-1) képletű vegyület]

100 g (0,82 mol) 3-acetilpiridin, 400 ml (5,4 mol) dimetil-szulfid és 7,94 g (0,041 mol) réz(I)-jodid 2 liter vízmentes THF-fel készült oldatát szobahőmérsékleten, argonatmoszférában keverjük. Ezután hozzáadunk 0,4 ml (0,82 mol) fenil-klórformiátot, és így sötétbarna csapadékot kapunk. 30 perc elteltével az elegyet -21°C alá hűtjük, és 5 perc alatt hozzáadunk 586 ml (0,82 mol) 1,4 M 3/1 arányú toluol/THF eleggyel készült metil-magnézium-bromid-oldatot, miközben a reakcióhőmérsékletet -15°C alatt tartjuk. Amint az elegy oldattá alakul, színe világosodik; a beadagolás vége felé halványzöld csapadék képződik, azonban ez újra oldódik a beadagolás befejezése után. A reakcióelegyet keverjük, és lassan melegedni hagyjuk; 2 óra elteltével $8,8^\circ\text{C}$ -ra melegedik. A reakcióelegyhez 500 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldatot adunk, 10 percen keresztül keverjük, majd az elegyet 500 ml vizet tartalmazó választótölcsérbe öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, 500 ml só-

oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban koncentrálnak. A maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, az eluálást hexán/etil-acetát grádienssel végezzük. 134,3 g (63,7%) dihidropiridin közti-terméket kapunk.

- 5 0,52 mol dihidropiridin közti-termék 100 ml diklórmétánnal készült oldatát keverés közben hozzáadjuk 16,67 g (0,52 mol) kén dekalinnal készült szuszpenziójához, és az elegyet argonáram alatt lassan forráspontig melegítjük. A reakcióelegyet 1 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, és szilikagél rétegen átszűrjük. A dekalint hexánal eluáljuk, majd hexán/dietil-éter grádienssel eluálva 49,4 g (70,3%) kívánt 1-(4-metil-3-piridinil)etanont kapunk vörösesbarna olaj formájában.

TLC $R_f = 0,19$ (dietil-éter);

TLC $R_f = 0,14$ (hexán-EtOAc = 1/1);

^1H NMR (CD_2Cl_2) δ : 8,9(s, 1H), 8,5(d, 1H), 7,2(dd, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,51 (s, 3H);

GC MS 135 (M^+).

2) lépés: 2-klór-1-(4-metil-3-piridinil)etanon—hidroklorid előállítása [(4) képletű vegyület

- 500 ml-es gömblombikba 10,0 g (74,1 mmol) 1-(4-metil-3-piridinil)etanont helyezünk 90 ml dietil-éterben. Az oldathoz 88,9 ml 1 M (1,2 ekvivalens, 88,9 mmol) dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk keverés közben, és az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, majd a csapadékot szűrjük, és dietil-éterrel mossuk. Ezután a szilárd anyagot vákuumban, körülbelül 60 °C-on szárítjuk. Az így kapott 12 g (70,0 mmol) hidroklorid sót 70,0 ml 1 M ecetsavas hidrogén-klorid-oldatban oldjuk, amelyhez 9,34 g (1 ekvivalens, 70,0 mmol) N-klórszukcinimidet (NCS) adunk, és a reakcióelegyet argon alatt, szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. Ekkor az elegyhez 300 ml dietil-étert adunk, és törtfehér csapadékot kapunk. Az elegyet 1 órán keresztül keverjük, majd a szilárd anyagot szűrjük, és dietil-éterrel mossuk. 12,0 g (83%) kívánt 2-klór-1-(4-metil-3-piridinil)etanon—hidrokloridot kapunk.

GC/MS RT = 6,60 min;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2,51 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,68 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 9,06 (s, 1H);
 $[\text{M}]^+$ 169 (95%).

5. példa (A-4 eljárás)

5 2-Klór-1-[4-(trifluormetil)-3-piridinil]etanon–hidroklorid előállítása [(5) képletű vegyület]

1) lépés

250 ml-es gömblombikba 3,0 g (15,7 mmol, 1 ekvivalens) 4-trifluormetil-nikotinsavat helyezünk 100 ml THF-ben. Az elegyhez 5,3 ml (3,8 g, 37,7 mmol, 2,4 ekvivalens) trietil-amint és 9,8 g (18,8 mmol, 1,2 ekvivalens) PyBOP-t adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 10 percen keresztül keverjük, majd hozzáadunk 2,7 g (18,8 mmol, 1,2 ekvivalens) Meldrum-savat, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül (18 óra) keverjük.

15 A reakcióelegyhez ekkor 30 ml 1 M vizes sósavoldatot adunk, és a reakcióelegy azonnal narancsszínűből bíborszínűre változik. Az elegyet ezután 18 órán keresztül melegítve a bíborszín sárgára változik.

A reakcióelegyet ezután telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meglúgosítjuk, és háromszor 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot BIOTAGE-val (35% EtOAc/Hex) tisztítjuk. 1,84 g (62%) metil-4-trifluormetilnikotínátot kapunk színtelen olaj formájában.

TLC R_f = 0,57 (50% EtOAc/Hex).

2) lépés

25 100 ml-es lombikba 1,84 g (9,7 mmol, 1 ekvivalens) metil-4-trifluormetilnikotínátot és 25 ml 1 M ecetsavas hidrogén-klorid-oldatot helyezünk. Az elegyhez ezután 1,3 g (9,7 mmol, 1 ekvivalens) NCS-t adunk, és egy éjszakán (18 óra) keresztül keverjük.

Az elegyet ezután 500 ml-es Erlenmeyer lombikba visszük át, és hozzáadunk 30 keverés közben 300 ml 2 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot. A kapott fe-

hér csapadékot leszűrjük. 1,2 g (49%) kívánt 2-klór-1-[4-(trifluormetil)-3-piridinil]etanon–hidrokloridot kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9,21 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 5,19 (s, 2H).

6. példa (A-5 eljárás)

5 **1-(Benzo[1,3]dioxol-4-il)-2-brómetanon előállítása [(6) képletű vegyület]**

1) lépés: (1-benzo[1,3]dioxol-4-il)etanon kiindulási anyag előállítása [(6-1) képletű vegyület]

50 ml 1 M (50 mmol, 1,5 ekvivalens) tetrahidrofurános MeMgBr oldathoz 50 ml THF-et adunk, és -10°C -ra hűtjük le. Ezután lassan hozzáadjuk 5,0 g (33,3 mmol) benzo[1,3]dioxol-4-karbaldehid 50 ml THF-fel készült oldatát, és a reakcióelegyet 1 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet ezután 500 ml jéghideg, telített ammónium-klorid-oldatba öntjük, és az elegyet éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, és szilikagél rétegen átszűrjük, majd vákuumban koncentrálnuk. 4,9 g fehér, szilárd anyagot kapunk. 2,0 g (12,0 mmol) fenti szilárd anyag és 10,5 g (120,4 mmol, 10,0 ekvivalens) MnO_2 75 ml dietil-éterrel alkotott elegyét 48 órán keresztül intenzíven keverjük. A reakcióelegyet ezután először szilikagél rétegen átszűrjük, majd 0,46 μm -es zsugorúveg szűrőn szűrjük, és vákuumban koncentrálnuk. 2,1 g törtfehér, szilárd anyagot kapunk. A tisztítást MPLC-vel (Biotage) végezzük, eluensként hexán/etil-acetát grádienszt alkalmazunk. 1,47 g (74%) 1-(benzo[1,3]dioxol-4-il)etanont kapunk törtfehér, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,35 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6,97 (dm, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6,87 (dd, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6,08 (s, 2 H), 2,59 (s, 3H);

25 TLC $R_f = 0,18$, (25% etil-acetát/hexánok).

2) lépés: 1-(benzo[1,3]dioxol-4-il)-2-brómetanon köztitermék előállítása [(6) képletű vegyület]

A cím szerinti vegyületet 2,15 g (13,1 mmol) 1-(benzo[1,3]dioxol-4-il)etanonból állítjuk elő a 2-bróm-1-(2,5-diklórfenil)etanon előállítására ismertetett eljárással (I-2 példa). 1,54 g (48%) 1-(benzo[1,3]dioxol-4-il)-2-brómetanont kapunk törtfehér, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2) δ : 7,41 (dd, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,94 (dd, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,55 (s, 2H);
TLC $R_f = 0,28$ (15% etil-acetát/hexánok).

7. példa (A-6 eljárás)

5 **2-Bróm-1-{3-[(terc-butil)-difenilszilaniloxi]fenil}etanon kiindulási anyag előállítása [(7) képletű vegyület]**

1) lépés: **1-{3-[(terc-butil)-difenilszilaniloxi]fenil}etanon előállítása [(7-1) képletű vegyület]**

3,3 g (24,2 mmol) 1-(3-hidroxifenil)etanon és 7,3 g (26,7 mmol, 1,1 ekvivalens) (terc-butil)-klór-difenilszilán 50 ml vízmentes diklórmetánnal készült elegyéhez 0 °C-on 296 mg (2,42 mmol, 0,1 ekvivalens) dimetilaminopiridint és 2,69 g (26,7 mmol, 1,1 ekvivalens) trietil-amint adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten, argon alatt 16 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal és vízzel hígítjuk. A szerves fázist vízzel, sóoldattal mossuk, és
10
15 vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatva 8,7 g (95,8%) nyersteget kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (aceton- d_6) δ : 7,78 (m, 5H), 7,56 to 7,38 (m, 7H), 7,22 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,12 (s, 9H);
MS ES ($\text{MH}^+ = 375$);

20 $R_f = 0,90$ (30% etil-acetát/hexán).

2) lépés: 2-bróm-1-{3-[(terc-butil)-difenilszilaniloxi]fenil}etanon előállítása [(7) képletű vegyület]

A cím szerinti vegyületet 8,7 g (23,23 mmol) 1-{3-[(terc-butil)-difenilszilaniloxi]fenil}etanonból állítjuk elő a 2-bróm-1-(2,5-diklórfenil)etanon előállítására ismertetett módon. 10,2 g (96,8%) tiszta olajat kapunk.
25

$^1\text{H-NMR}$ (aceton- d_6) δ : 7,78 (m, 4H), 7,60 (m, 1H), 7,50 to 7,40 (m, 7H), 7,22 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 1,13 (s, 9H);
 $R_f = 0,92$ (30% etil-acetát/hexán).

A kapott anyagot védett formában alkalmazzuk a 104. példa szerinti szintézisben, a deszililezés a benzofurán-gyűrű kialakításának lépésében történik.
30

H) általános eljárás

(VI) és (VII) általános képletű köztitermékek előállítása

Az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek előállítására alkalmazott (VII) általános képletű aril-halogenidek és (VI) általános képletű arilboronsavak vagy arilboronátok (lásd B), C), D) és G) eljárásokat alább) vagy kereskedelmi forgalomból beszerezhetők, vagy az alábbi egy vagy több példában ismertetett eljárással állíthatók elő. Az alábbiakban ismertetett módon előállított (VII) általános képletű aril-halogenideket ezután vagy közvetlenül, kiindulási anyagként alkalmazzuk az alább ismertetett B), C-1), D-1) és D-3) eljárásokban, vagy a C-2) és D-2) példa 1) lépésében leírtak szerint megfelelő (VI) általános képletű boronátokká alakítjuk, és így alkalmazzuk azokat az általános eljárásban ismertetett módon.

8. példa (H-1 eljárás)

1-Bróm-3-metilszulfanilmetilbenzol előállítása [(8-1) képletű vegyület → (8) képletű vegyület]

8 ml DMF-hez 0,616 g (8,8 mmol) nátrium-tiometoxidot adunk, és 0 °C-ra hűtjük. A kapott oldathoz 2 g (8 mmol) 1-bróm-3-brómmetilbenzolt adunk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, és 18 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet ezután 50 ml hideg vízbe öntjük, és háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldatot vákuumban koncentrálna nyersterméket kapunk, amelyet gyorskromatográfiásan tisztítunk (5% etil-acetát/hexánok). 1,3 g (68,5%) 1-bróm-3-metilszulfanilmetilbenzolt kapunk tiszta termékként.

¹H-NMR (metilén-klorid-d₂) δ: 7,48-7,47 (m, 1H), 7,392 (dt, J=7,9,1,5 Hz, 1H), 7,28-7,207 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,99 (s, 3H);
LC-MS RT: 3,70, [M+H]⁺: 354,1.

9. példa (H-2 eljárás)

Alkil-aril-tioéterek előállítása

1-Bróm-3-izopropilszulfanilbenzol előállítása [(9) képletű vegyület]

1 g (5,3 mmol) 3-brómbenzoltiolat adunk 25 ml acetonhoz. Ezután hozzáadunk 1,46 g (10,58 mmol) kálium-karbonátot és 1,17 g (6,88 mmol) 2-jódpropánt.

A reakcióelegyet 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük, és Celite rétegen átszűrjük. A szerves fázist vákuumban koncentrálnak, és éterben felvesszük, ekkor fehér csapadék válik ki. A szerves fázist újra szűrjük ugyanazon a Celite rétegen, és vákuumban koncentrálnak. 1,14 g (93,17%) 1-bróm-3-izopropilszulfanilbenzolt kapunk olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (metilén-klorid- d_2) δ : 7,54 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,18 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 3,50-3,36 (m, 1H), 1,31 (d, $J=6,1$ Hz, 6H);

LC-MS RT: 4,15, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 233,2.

10. példa (H-3 eljárás)

1-Bróm-3-metilszulfonilbenzol előállítása [(10) képletű vegyület]

1) lépés: 1-bróm-3-metánszulfonilbenzol előállítása [(10-1) képletű vegyület]

0,5 g (2,46 mmol) 3-brómtioanizolt adunk 12 ml metilén-kloridhoz, és 0°C -ra hűtjük az elegyet. Ezután hozzáadunk 0,467 g (2,71 mmol) 3-klórperoxibenzoesavat. Az m-CPBA nem oldódik teljesen. A reakcióelegyet egy éjszakán keresztül keverjük. A reakciót ezután 30 ml telített nátrium-tioszulfát-oldat hozzáadásával leállítjuk. A terméket háromszor 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves frakciókat egyesítjük, 20 ml sóoldattal mossuk, és nátrium-szulfát felett szárítjuk. A szerves fázist ezután koncentrálnak. 0,912 g (81%) 1-bróm-3-metánszulfonilbenzolt kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (metilén-klorid- d_2) δ : 7,83 (t, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 2,77 (s, 3H);

LC-MS RT: 1,28, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 219,0.

2) lépés: 1-bróm-3-metánszulfonilbenzol előállítása [(10) képletű vegyület]

8,7 g (43 mmol) 3-brómtioanizolt adunk 125 ml 0°C -ra hűtött metilén-kloridhoz. Ezután hozzáadunk 22,2 g (129 mmol) 3-klórperoxibenzoesavat. Az m-CPBA nem oldódik tökéletesen. Az elegyet egy éjszakán keresztül keverjük. A reakciót 150 ml telített nátrium-tioszulfát-oldat hozzáadásával leállítjuk. A terméket háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves frakciókat egyesítjük, 75 ml sóoldattal mossuk, és nátrium-szulfát felett szárítjuk.

Ezután a szerves fázist koncentráljuk. 9,89 g (97%) 1-bróm-3-metánszulfonilbenzolt kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (metilén-klorid- d_2) δ : 8,09 (s, 1H), 7,85 (dd, $J=19,2$, 7,8 Hz, 2H), 7,50 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 3,06 (s, 3H);

5 GC-MS RT: 6,49, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 236,0.

11. példa (H-4 eljárás)

N-(3-Jódbenzil)metánszulfonamid előállítása [(11) képletű vegyület]

1,0 g (4,29 mmol) 3-jódbenzil-amin és 0,35 ml (4,51 mmol, 1,05 ekvivalens) metánszulfonil-klorid elegyét 2,1 ml vízmentes piridinben 50 °C-on, argon
10 alatt 3 napon keresztül keverjük. A lehűtött reakcióelegyhez 1 N sósavoldatot adunk, és etil-acetáttal hígítjuk. Az etil-acetátos fázist vízzel és sóoldattal mossuk, és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a nyersterméket MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 25% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. Diklórmetán/éter/hexán elegyből történő
15 kristályosítással 1,307 g (97,9%) terméket kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7,68 (s, 1H), 7,60 (ddd, $J = 7,8$ Hz, 1,8 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,09 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,85 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H);

LC-MS (ES $\text{MH}^+ = 264$, RT= 2,39 min);

20 $R_f = 0,48$ (50% etil-acetát/hexán).

12. példa (H-5 eljárás)

1-(3-Jódfenil)-3-metilkarbamid előállítása [(12) képletű vegyület]

1,0 g (4,57 mmol) 3-jódanilin és 0,29 ml (5,02 mmol, 1,1 ekvivalens) metil-izocianát elegyét 3,0 ml vízmentes N,N-dimetilformamidban 100 °C-on, ar-
25 gon alatt 16 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, sóoldattal mossuk, és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és az olaj nyersterméket éter/hexán elegyből kristályosítjuk. 732,5 mg (58,1%) terméket kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8,60 (s, 1H), 7,93 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,25 (ddd, $J =$
30 8,1 Hz, 2,1 Hz, 0,9 Hz, 1H), 7,20 (ddd, $J = 8,1$ Hz, 2,1 Hz, 0,9 Hz, 1H), 6,98

(t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,04 (széles d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,60 (d, $J = 5,4$ Hz, 3H);
 $R_f = 0,23$ (50% etil-acetát/hexán).

13. példa (H-6 eljárás)

(R)-3-(3-Brómfenoxi)propán-1,2-diol előállítása [(13) képletű vegyület]

5 1,0 g (5,78 mmol) 3-brómfenol és 428 mg (5,78 mmol, 1,0 ekvivalens) (R)-
 -(+)-glicidol elegyéhez 50 ml etanolban 29 mg (0,29 mmol, 0,05 ekvivalens)
 trietil-amint adunk, és a reakcióelegyet argon alatt 3 órán keresztül visszafo-
 lyatósító hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, és etil-acetát és víz ele-
 gyébe öntjük. A szerves fázist vízzel, sóoldattal mossuk, és nátrium-szulfát
 10 felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a nyersterméket
 MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 30% etil-acetát/hexán eleggyel vé-
 gezzük. 1,20 g (84%) cím szerinti diolt kapunk fehér, szilárd anyag formájá-
 ban.

$^1\text{H-NMR}$ (aceton- d_6) δ : ,23 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,11(m, 2H), 6,95 (m, 1H),
 15 4,12 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,65 (m, 2H);
 $R_f = 0,12$ (30% etil-acetát/hexán).

14. példa (H-7 eljárás)

2-Fluor-3-jódpiridin előállítása [(14) képletű vegyület]

40,14 ml 1,6 M koncentrációjú, hexános n-butillítium-oldathoz -78°C -on, ar-
 20 gon alatt 6,5 g (64,2 mmol, 1,0 ekvivalens) diizopropil-amint adunk. A reak-
 cióelegyet 30 percen keresztül keverjük -78°C -on, majd hozzáadunk 6,23 g
 (64,2 mmol, 1,0 ekvivalens) 2-fluorpiridint 50 ml vízmentes THF-ben oldva.
 A reakcióelegyet -78°C -on 4 órán keresztül keverjük. Az elegyhez ezután
 16,3 g (64,2 mmol, 1,0 ekvivalens) jódot adunk, és -78°C -on 30 percen ke-
 25 resztül tovább keverjük. A reakcióelegyet 10% víz/THF eleggyel hidrolizál-
 juk, és etil-acetáttal és vízzel hígítjuk. A szerves fázist vízzel és sóoldattal
 mossuk, és szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a nyersterméket
 MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 20/8020 térfogatarányú etil-ace-
 tát/hexán eleggyel végezzük. 8,50 g (59,4%) 2-fluor-3-jódpiridint kapunk
 30 sárga olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (aceton- d_6) δ : 8,14 (m, 2H), 6,94 (m, 1H);

GC-MS ($M^+ = 223$, $RT = 9,50$ min);

$R_f = 0,70$ (30% etil-acetát/hexán).

15. példa (H-8 eljárás)

3-Jód-2-metoxipiridin előállítása [(15) képletű vegyület]

- 5 8,0 ml (35,9 mmol, 4,0 ekvivalens) 25%-os metanolos nátrium-metoxid-oldathoz 60 ml metanolban 2,0 g (8,97 mmol) 2-fluor-3-jódpiridint adunk. A reakcióelegyet argon alatt 1 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet etil-acetáttal és vízzel hígítjuk. A szerves fázist vízzel, sóoldattal mossuk, és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban
- 10 eltávolítva 1,8 g (85,4%) nyersterméket kapunk sárga olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (aceton- d_6) δ : 8,16 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 3,93 (s, 3H);

LC-MS (ES $MH^+ = 236,2$);

$R_f = 0,75$ (30% etil-acetát/hexán).

16. példa (H-9 eljárás)

- 15 **(3-Jódpiridin-2-il)-metil-amin előállítása [(16) képletű vegyület]**

- 60 ml 40%-os vizes metil-amin-oldathoz 2,0 g (8,97 mmol) 2-fluor-3-jódpiridint adunk, és a reakcióelegyet argon alatt 4 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A lehűtött reakcióelegyet etil-acetáttal és vízzel hígítjuk. A szerves fázist vízzel, sóoldattal mossuk, és szárítjuk. Az oldószert vákuumban
- 20 eltávolítjuk. 1,70 g (81%) nyersterméket kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (aceton- d_6) δ : 8,06 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 7,2, 1,8$ Hz, 1H), 6,34 (m, 1 H), 5,60 (széles, s, 1H), 2,94 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H);

$R_f = 0,68$ (30% etil-acetát/hexán).

17. példa (H-10 eljárás)

- 25 **N-(3-brómfenil)ciklopropánkarboxamid előállítása [(17) képletű vegyület]**

1,0 g (5,81 mmol) 3-brómanilin, 0,61 g (5,81 mmol, 1,0 ekvivalens) ciklopropánkarbonil-klorid és 1,17 g (11,6 mmol, 2,0 ekvivalens) trietil-amin 20 ml vízmentes THF-fel készült elegyét szobahőmérsékleten, argon alatt 16 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal és vízzel hígítjuk. A szer-

ves fázist vízzel, sóoldattal mossuk, és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 1,05 g (75,2%) nyersterméket kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (aceton- d_6) δ : 8,60 (széles s, 1H), 8,07 (dd, $J = 3,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,52 (m, 1 H), 7,22 (m, 2H), 1,73 (m 1H), 0,90 (m, 2H), 0,80 (m, 2H);

5 MS ES ($\text{MH}^+ = 242$);

$R_f = 0,46$ (30% etil-acetát/hexán).

18. példa (H-11 eljárás)

3-Bróm-N-(2-metoxietil)benzolszulfonamid előállítása [(18) képletű vegyület]

- 10 1,0 g (3,72 mmol) 3-brómbenzolszulfonil-klorid, 0,84 g (11,15 mmol, 3,0 ekvivalens) 2-metoxietil-amin, 2,57 g (18,59 mmol, 5,0 ekvivalens) kálium-karbonát és 10,0 ml aceton oldatát 40 °C-on 4 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, sóoldattal mossuk, és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot
- 15 MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 20-25% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. 1,05 g (96%) cím szerinti terméket kapunk.

$R_f = 0,33$ (szilikagél, etil-acetát/hexánok = 3:7);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7,94 to 7,76 (m, 4H), 7,54 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,27 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,93 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H).

20 19. példa (H-12 eljárás)

Dietil-(3-jódbenzil)-amin előállítása [(19) képletű vegyület]

- 1,0 g (3,20 mmol) 3-brómfenacil-bromid, 0,70 g (9,60 mmol, 3,0 ekvivalens) dietil-amin, 1,33 g (9,60 mmol, 3,0 ekvivalens) kálium-karbonát és 10,0 ml aceton oldatát 40 °C-on 4 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, sóoldattal mossuk, és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 5-8% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük.
- 25 0,92 g (99%) cím szerinti terméket kapunk.

$R_f = 0,28$ (szilikagél, etil-acetát/hexánok = 1:9);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7,66 (bs, 1H), 7,59 to 7,55 (m, 1H), 7,33 to 7,29 (m, 1H), 7,10 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,42 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 0,95 (t, $J = 6,9$, 6H).

20. példa (H-13 eljárás)

5 3-Bróm-N-metilbenzamid előállítása [(20) képletű vegyület]

0,9 g (13,40 mmol, 3,0 ekvivalens) metil-amin—hidroklorid és 2,26 g (22,33 mmol, 5,0 ekvivalens) trietil-amin 10 ml vízmentes metilén-kloriddal készült szuszpenzióját 0°C -ra hűtjük. A lehűtött szuszpenziót 1,0 g (4,47 mmol) 3-brómbenzoil-kloriddal kezeljük, majd szobahőmérsékleten 4 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, sóoldattal mossuk, és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 35-45% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. 0,60 g (63%) cím szerinti terméket kapunk.

$R_f = 0,28$ (szilikagél, etil-acetát/hexánok = 2:3);

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8,55 (bs, 1H), 7,99 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,83 to 7,79 (m, 1H), 7,73 to 7,69 (m, 1H), 7,42 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,77 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H).

21. példa (H-14 eljárás)

20 2-(3-Brómfenil)acetamid előállítása [(21) képletű vegyület]

1,0 g (5,10 mmol) 3-brómfenilacetonitril 25 ml acetonnal és 15 ml vízzel készült oldatát nátrium-perkarbonáttal kezeljük. A reakcióelegyet 60°C -on egy éjszakán keresztül keverjük. A szerves oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot etil-acetáttal és vízzel hígítjuk. A fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist sóoldattal mossuk, és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot dietil-éter/hexánok 1:1 térfogatarányú eleggyel mossuk. 0,65 g (60%) terméket kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

$R_f = 0,18$ (szilikagél, etil-acetát/hexánok = 3:2);

30 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7,50 (bs, 1H), 7,46 to 7,39 (m, 2H), 7,26 to 7,22 (m, 2H), 6,93 (bs, 1H), 3,37 (s, 2H).

22. példa (H-15 eljárás)**2-(3-Brómfenil)propán-2-ol előállítása [(22) képletű vegyület]**

6,53 ml (19,59 mmol, 3 ekvivalens) 3 N dietil-éteres metilmagnézium-bromid-oldatot 0 °C-ra hűtünk, és 1,3 g (6,53 mmol) 3-brómacetofenonnal kezeljük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal és vízzel hígítjuk. A fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 2 N sósavoldattal, sóoldattal mossuk, és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 5-10% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. 1,2 g (90%) cím szerinti terméket kapunk.

$R_f = 0,22$ (szilikagél, etil-acetát/hexánok = 1:9);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7,63 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,45 to 7,35 (m, 2H), 7,25 (t, $J = 7,7$, 1H), 5,15 (s, 1H), 1,39 (s, 6H).

15 B) általános eljárás**Cianofenolok és cianotiofenolok előállítása, és (I) általános képletű vegyületté történő átalakítása**

A fenti eljárással (II) általános képletű cianofenolokat vagy -tiofenolokat állítunk elő könnyen hozzáférhető fenolokból vagy tiofenolokból, majd (III) általános képletű vegyületekkel végzett kapcsolással (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő a B) általános eljárást szemléltető reakcióvázlat és a fenti eljárásra közölt specifikus példák szerint, ahol $X = O$.

A B-1 általános eljárást a (B-1) reakcióvázlat szemlélteti.

23. példa (B-1 eljárás)25 **(3-Amino-6-fenil-1-benzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanon előállítása [(23) képletű vegyület]****1) lépés: 2-ciano-5-fenilfenol előállítása [(23-1) képletű vegyület]**

10,0 g (58,75 mmol) 3-fenilfenol 50 ml vízmentes tetrahydrofuránnal és 50 ml vízmentes diklóretánnal készült, kevert oldatához 0 °C-on 64,6 ml (64,6 mmol, 1,1 ekvivalens) 1,0 M koncentrációjú diklórmétános bór-triklorid-ol-

datot, majd 4,4 ml (64,6 mmol, 1,1 ekvivalens) metil-tiocianátot és 7,83 g (58,75 mmol, 1,0 ekvivalens) alumínium-kloridot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 napon keresztül keverjük, majd 0 °C-ra hűtjük. A sötétbarna reakcióelegyhez 150 ml 50%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, amellyel a pH-értéket nagyobb, mint 10-re állítjuk be. A kapott sárga, kétfázisú rendszert keverés közben 1 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A két fázist szétválasztjuk, és a vizes fázist pH 3 értékre állítjuk 2,0 N sósavoldattal (körülbelül 300 ml) 0 °C-on. A megsavanyított vizes elegyet háromszor 400 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban koncentrálnak. 150 ml éter/hexán elegyből végzett kristályosítás után 5,81 g (47,2%) 2-ciano-5-fenilfenolt kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 11,20 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 to 7,59 (m, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 3H), 7,22 to 7,19 (m, 2H);
R_f = 0,08, 25% (etil-acetát/hexán).

2) lépés: (3-Amino-6-fenil-1-benzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanon előállítás

5,71 g (29,25 mmol) 1) lépés szerint előállított 2-ciano-5-fenilfenol és 7,19 g (32,17 mmol, 1,1 ekvivalens) 2-klór-1-(2,4-diklórfenil)etanon 50 ml vízmentes N,N-dimetilformamiddal készült, kevert oldatához 4,85 g (35,1 mmol, 1,2 ekvivalens) kálium-karbonátot adunk, és a narancssárga reakcióelegyet 90 °C-on 17 órán keresztül keverjük. A kapott sötét borvörös elegyet 500 ml etil-acetát és 300 ml víz elegyébe öntjük. Az etil-acetátos fázist telített, vizes ammónium-klorid-oldattal, vízzel és sóoldattal mossuk. A szerves fázist ezután magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket szilikagélen, gyorskromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 10% etil-acetát/hexán eleggyel, majd 20% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. Éter/hexán elegyből végzett kristályosítással 7,56 g (67,6%) benzofurán terméket kapunk sárga, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 7,71 (m, 2H), 7,62 to 7,53 (m, 5H), 7,47 to 7,35 (m, 3H);

MS LC-MS ($\text{MH}^+ = 382$);

5 Elemanalízis eredmények a $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ összeképlet alapján:

számított: C = 65,99%, H = 3,43%, N = 3,66%;

talált: C = 65,70%, H = 3,40%, N = 3,72%;

olvadáspont (nem korrigált): 144-146,5 °C.

A B-2 általános eljárást a (B-2) reakcióvázlattal szemléltetjük.

10 24. példa (B-2a eljárás)

[3-Amino-6-(2-metiloxazol-4-il)benzofurán-2-il]-(2-metoxifenil)metanon előállítása [(24) képletű vegyület]

1) lépés: 4-(3-metoxifenil)-2-metiloxazol köztitermék előállítása [(24-1) képletű vegyület]

15 1,9 g (8,1 mmol) 2-bróm-3'-metoxiacetofenon 15 ml toluollal készült oldatához 1,2 g (20,3 mmol, 2,5 ekvivalens) acetamidot adunk. A reakcióelegyet 110 °C-on 40 órán keresztül keverjük. A fehér, szilárd anyagot leszűrjük, és etil-acetáttal mossuk. A szűrletet (amelyhez a forráspont csökkentése érdekében kevés metanolt adunk) és a mosófolyadékokat vákuumban bepároljuk.

20 MPLC (Biotage) alkalmazásával történő tisztítással 1,1 g (72%) 4-(3-metoxifenil)-2-metiloxazolt kapunk halványsárga folyadék formájában.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CH}_3\text{OH-d}_4$) δ : 8,11 (s, 1H), 7,25 to 7,28 (m, 3H), 6,83 to 6,86 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,49 (s, 3H);

$R_f = 0,36$ (25% etil-acetát/hexán).

25 **2) lépés: 3-(2-metiloxazol-4-il)fenol köztitermék előállítása [(24-2) képletű vegyület]**

1,1 g (5,8 mmol) 1) lépés szerint előállított 4-(3-metoxifenil)-2-metiloxazol 5 ml vízmentes DCM-mel készült oldatához jeges fürdőn 18 ml (17,4 mmol, 3 ekvivalens) 1 M koncentrációjú, DCM-mel készült bór-tribromid-oldatot

30 adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. Az

elegyet jég és etil-acetát elegyébe öntjük. Hozzáadunk körülbelül 50 ml 1 N nátrium-hidroxid-oldatot, majd pH 8 értékre állítjuk telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vákuumban bepároljuk. 0,88 g (87%) 3-(2-metiloxazol-4-il)fenolt kapunk sárga, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CH}_3\text{OH-d}_4$) δ : 8,07 (s, 1H), 7,22 to 7,15 (m, 3H), 6,78 to 6,75 (m, 1H), 2,52 (s, 3H);

MS LC-MS ($\text{MH}^+ = 176,3$);

10 TLC $R_f = 0,15$ (25% EtOAc-HEX).

3) lépés: 2-hidroxi-4-(2-metiloxazol-4-il)benzaldehyd közttitermék előállítása [(24-3) képletű vegyület]

0,88 g (5,0 mmol) 2) lépés szerint előállított 3-(2-metiloxazol-4-il)fenol 20 ml vízmentes acetonitrillel készült oldatához 1,4 g (15 mmol, 3 ekvivalens) magnézium-kloridot, 2,8 ml (20 mmol, 4 ekvivalens) trietil-amint és 0,6 g (20 mmol, 4 ekvivalens) paraformaldehidet adunk. A reakcióelegyet 17 órán keresztül visszafolyatató hűtő alatt forraljuk. A kiindulási anyag teljesen elfogy. A reakcióelegyhez kevés vizet adunk és pH 7 értékre állítjuk telített, vizes ammónium-klorid-oldattal. Ekkor kevés vörös, szilárd anyag csapódik ki. A vörös, szilárd anyagot leszűrjük, és a szűrletet etil-acetáttal háromszor extraháljuk. A vörös, szilárd anyag nagy részét metanolban oldjuk. Az etil-acetátos extraktumot és a metanolos szűrletet egyesítjük, és magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. 1,0 g (98%) 2-hidroxi-4-(2-metiloxazol-4-il)benzaldehydet kapunk sárga, szilárd anyag formájában.

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CH}_3\text{OH-d}_4$) δ : 10,0 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,73 (d, $J=8$ Hz 1H), 7,4 (dd, $J=8$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 2,54 (s, 3H);

TLC $R_f = 0,24$ (25% EtOAc/HEX).

4) lépés: 2-hidroxi-4-(2-metiloxazol-4-il)benzonitril közttitermék előállítása [(24-4) képletű vegyület]

30 1 g (4,9 mmol) 3) lépés szerint előállított 2-hidroxi-4-(2-metiloxazol-4-il)benzaldehyd 5 ml ecetsavval készült oldatához 0,74 g (9,8 mmol, 2 ekvivalens) nitroetánt és 0,8 g (9,8 mmol, 2 ekvivalens) nátrium-acetátot adunk. A

reakcióelegyet 17 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A kiindulási anyag teljesen elfogy. Az elegyhez kevés vizet adunk, és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal pH 7 értékre semlegesítjük. Az elegyet etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumot vákuumban bepároljuk. MPLC-vel (Biotage) végzett tisztítással 0,2 g (20%) 2-hidroxi-4-(2-metiloxazol-4-il)benzonitrilt kapunk halványsárga, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CH}_3\text{OH-d}_4$) δ : 8,2 (s, 1H), 7,51 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J=8$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H).

10 **5) lépés: [3-amino-6-(2-metiloxazol-4-il)benzofurán-2-il]-(2-metoxifenil)-metanon előállítása [(24) képletű vegyület]**

25 mg (0,12 mmol) 4) lépés szerint előállított 2-hidroxi-4-(2-metiloxazol-4-il)benzonitril és 31 mg (0,14 mmol, 1,1 ekvivalens) 2-metoxifenacil-bromid 2 ml vízmentes N,N-dimetilformamiddal készült oldatához 34 mg (0,25 mmol, 2 ekvivalens) kálium-karbonátot adunk. A reakcióelegyet 90 °C-on 17 órán keresztül rázatjuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és etil-acetát és víz elegyébe öntjük. A vizes fázist etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vákuumban bepároljuk. HPLC-vel végzett tisztítással 19 mg (43%) [3-amino-6-(2-metiloxazol-4-il)benzofurán-2-il]-(2-metoxifenil)metanont kapunk sárga, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CH}_3\text{OH-d}_4$) δ : 8,23 (s, 1H), 7,86 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,65 to 7,39 (m, 4H), 7,13 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,51 (s, 3H);

MS LC-MS ($\text{MH}^+ = 349,2$);

$R_f = 0,33$ (50% EtOAc/HEX).

25 **25. példa (B-2b eljárás)**

[3-Amino-6-(2-metil-tiazol-4-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon előállítása [(25) képletű vegyület]

1) lépés: 4-(3-metoxifenil)-2-metiltiazol köztitermék előállítása [(25-1) képletű vegyület]

30 1,0 g (4,4 mmol, 1,2 ekvivalens) 2-bróm-3'-metoxiacetofenon 10 ml vízmentes etanollal készült oldatához 0,27 g (3,6 mmol, 1 ekvivalens) tioacetamidot

adunk. Azonnal kevés, szilárd anyag képződik. A reakcióelegyet 80 °C-on 1 órán keresztül keverjük. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd rövid időn át jeges fürdőn tartjuk. A fehér, szilárd anyagot szűrjük, hexánnal mosuk, és vákuumban szárítjuk. 0,67 g (90%) 4-(3-metoxifenil)-2-metiltiazolt kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CH}_3\text{OH-d}_4$ és egy kevés DMSO-d_6) δ : 7,53 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,29 to 7,26 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,91 (s, 3H);
MS LC-MS $\text{MH}^+=206,3$;
 $R_f = 0,13$ (2% EtOAc/HEX).

10 **2) lépés: 3-(2-metiltiazol-4-il)fenol köztttermék előállítása [(25-2) képletű vegyület]**

A cím szerinti vegyületet a 24. példában a 3-(2-metiloxazol-4-il)fenol előállítására leírtak szerint állítjuk elő. A hozam 74%.

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CH}_3\text{OH-d}_4$) δ : 7,54 (s, 1H), 7,32 to 7,19 (m, 3H), 6,77 to 6,74 (m, 1H), 2,76 (s, 3H);
TLC $R_f = 0,57$ (50% EtOAc/HEX).

3) lépés: 2-hidroxi-4-(2-metiltiazol-4-il)benzaldehyd köztttermék előállítása [(25-3) képletű vegyület]

20 A cím szerinti vegyületet a 2-hidroxi-4-(2-metiloxazol-4-il)benzaldehyd előállítására ismertetett eljárással állítjuk elő.

TLC $R_f = 0,71$ (50% EtOAc/HEX).

A nyerterméket a 4) lépésben további tisztítás nélkül használjuk fel.

4) lépés: 2-hidroxi-4-(2-metiltiazol-4-il)benzonitril köztttermék előállítása [(25-4) képletű vegyület]

25 A cím szerinti vegyületet a 2-hidroxi-4-(2-metiloxazol-4-il)benzonitril köztttermék előállítására ismertetett eljárással állítjuk elő. A két lépés összhozama 83%.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CH}_3\text{OH-d}_4$) δ : 7,75 (s, 1H), 7,52 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J=8,2$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H);

30 MS LC-MS $\text{MH}^+=217,2$;

$R_f = 0,18$ (30% EtOAc/HEX).

5) lépés: 2-[3-amino-6-(2-metiltiazol-4-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon [(25) képletű vegyület]

A cím szerinti vegyületet a 24. példa 5) lépésében leírtak szerint állítjuk elő.

5 A hozam 33%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8,09 (s, 1H), 8,06 (dd, $J=8,2$ Hz, 0,8Hz, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,89 (dd, $J=8,2$ Hz, 1,2Hz, 1H), 7,75 (dd, $J=2$ Hz, 0,4Hz, 1H), 7,59 (dd, 8,2Hz, 0,4Hz, 1H), 7,55 (dd, $J=8,2$ Hz, 1,6Hz, 1H), 2,71 (s, 3H);

MS LC-MS ($\text{MH}^+ = 403,2/405,2$);

10 $R_f = 0,57$ (50% EtOAc/HEX).

26. példa (B-2c eljárás)

[3-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)-metanon előállítása [(26) képletű vegyület]

1) lépés: 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenol köztitermék előállítása [(26-1) képletű vegyület]

15

1 g (7,3 mmol) 3-hidroxi-acetofenon és 2,6 g (22 mmol, 3 ekvivalens) N,N-dimetilformamid-dimetil-acetál elegyét 40 ml-es fiolában szobahőmérsékleten 17 órán keresztül rázatjuk. Az elegyet vákuumban bepárolva mind fenol terméket, mind metil-fenol-étert kapunk. A termékelegy 10 ml vízmentes etanollal készült oldatához 1 g (22 mmol, 3 ekvivalens) metil-hidrazint adunk. A reakcióelegyet 80 °C-on 2 órán keresztül rázatjuk. Az elegyet vákuumban bepároljuk. A metil-étert diklórmétánban, 3 ekvivalens bór-tribromid alkalmazásával a 24. példa 2) lépésében ismertetett eljárással demetilezzük. Kevés metil-éter még mindig van az elegyben, a reakcióelegyet a 2) lépésben további tisztítás nélkül használjuk fel.

20

25

2) lépés: 2-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzonitril köztitermék előállítása [(26-2) képletű vegyület]

A 24. példa 3) és 4) lépésében ismertetett eljárást alkalmazzuk: 250 mg 2-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzonitrilt és annak 2-hidroxi-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzonitril izomerjét kapjuk sárga, szilárd anyag formájában. A termékelegyet a 3) lépésben további tisztítás nélkül használjuk fel.

30

MS LC-MS $MH^+ = 200,1$;

TLC $R_f = 0,16$ (50% EtOAc/HEX).

3) lépés: [3-amino-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon előállítása [(26) képletű vegyület]

5 A 24. példa 5) lépésében leírtak szerint járunk el. [3-Amino-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanont kapunk halványsárga, szilárd anyag formájában. A hozam 12%.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7,7 to 7,8 (m, 2H), 7,60 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 7,51 to 7,48 (m, 2H), 7,38 to 7,33 (m, 2H), 6,55 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 5,99 (széles s, 2H),
10 3,94 (s, 3H);

MS LC-MS $MH^+ = 386,2/388,2$;

TLC $R_f = 0,3$ (50% EtOAc/HEX).

A B-3) általános eljárást a (B-3) reakcióvázlattal szemléltetjük.

27. példa (B-3 eljárás)

15 **[3-Amino-6-(piridin-3-il)benzofurán-2-il]-(2-metoxifenil)metanon előállítása [(27) képletű vegyület]**

1) lépés: 2-benziloxi-4-(piridin-3-il)benzonitril kiindulási anyag előállítás [(27-1) képletű vegyület]

A cím szerinti vegyületet 2,0 g (5,97 mmol) 2-benziloxi-4-jódbenzonitrilből
20 állítjuk elő a [3-amino-6-(piridin-3-il)-1-benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)-metanon előállítására ismertetett eljárás szerint. 1,42 g (83%) sárgásbarna, szilárd anyagot kapunk.

^1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 8,98 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,64 (dd, $J = 5,1$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 8,18 (dt, $J = 8,0$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 8,86 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J =$
25 1,2 Hz, 1H), 7,56 to 7,32 (m, 7H), 5,42 (s, 2H);

LC-MS (ES $MH^+ = 287$, RT = 2,39 min);

$R_f = 0,08$ (25% etil-acetát/hexán).

2) lépés: 2-hidroxi-4-(piridin-3-il)benzonitril kiindulási anyag előállítása
[(27-2) képletű vegyület]

160,0 mg (0,56 mmol, 0,2 ekvivalens) 10% Pd/C katalizátorral ellátott, száraz lombikba beadagoljuk 800,0 mg (2,79 mmol) 2-benziloxi-4-(piridin-3-il)benzonitril 28,0 ml 1/1 térfogatarányú etil-acetát/etanol eleggyel készült oldatát. A reakcióelegyet hidrogénatmoszférában 16 órán keresztül hidrogénezzük, a hidrogént egy ballonból biztosítjuk. A reakcióelegyet celit rétegen szűrjük, és a szűrletet koncentráljuk. 536,4 mg (97,8%) fehér, szilárd anyagot kapunk.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 11,21 (széles s, 1H), 8,82 (dd, J = 2,4 Hz, 0,6Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 5,1 Hz, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (ddd, J = 7,8 Hz, 2,1 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 8,1 Hz, 4,5 Hz, 0,6 Hz, 1H), 7,27 to 7,22 (m, 2H);

LC-MS (ES MH⁺ = 197, RT= 0,97 min);

R_f = 0,16 (75% etil-acetát/hexán).

3) lépés: cím szerinti [3-amino-6-(piridin-3-il)-benzofurán-2-il]-(2-metoxifenil)metanon előállítása [(27) képletű vegyület]

60,0 mg (0,31 mmol) 2-hidroxi-4-(piridin-3-il)benzonitril és 70,1 mg (0,31 mmol, 1,0 ekvivalens) 2-bróm-2'-metoxiacetofenon 5,0 ml vízmentes N,N-dimetilformamiddal készült, kevert oldatához 84,5 mg (0,62 mmol, 2,0 ekvivalens) kálium-karbonátot adunk, és a narancssárga reakcióelegyet 80 °C-on 17 órán keresztül keverjük. A kapott sötét borvörös reakcióelegyet 100 ml etil-acetát és 50 ml víz elegyébe öntjük. Az etil-acetátos fázist telített, vizes ammónium-klorid-oldattal, vízzel és sóoldattal mossuk. A szerves fázist ezután nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 50% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. Éter/hexán elegyből történő kristályosítással 24,4 mg (23,2%) benzofuránt kapunk sárga, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (acetone-d₆) δ: 8,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 7,2,1,5 Hz, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 6,3, 0,9 Hz, 1H), 7,52 to 7,41 (m, 3H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,84 (széles s, 2H), 2,85 (s, 3H);

LC-MS (ES MH⁺ = 345, RT = 1,97 min).

28. példa (B-4 eljárás)

N-{3-[3-Amino-2-(2,4-diklórbenzoil)benzofuran-6-il]piridin-1-il}propionamid előállítása [(28) képletű vegyület]

1) lépés: 3'-amino-3-benziloxibifenil-4-karbonitril előállítása [(28-1) képletű vegyület]

5 6,20 g (18,5 mmol) 2-(benziloxi)-4-jódbenzonitril 1,2-dimetoxietánnal készült oldatát argonnal 30 percen keresztül légtelenítjük. Ezután hozzáadunk 2,13 g (1,85 mmol, 0,1 ekvivalens) tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0)-t, majd 2,53 mg (18,5 mmol, 1,0 ekvivalens) 3-aminofenilboronsavat és 4,0 ml
10 2 M vizes nátrium-karbonát-oldatot. A reakcióelegybe további 10 percen keresztül argont fúvatunk, majd 80 °C-on egy éjszakán (18 órán) keresztül melegítjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, sóoldattal mossuk, és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 30% etil-acetát/hexán
15 eleggyel végezzük. 3,33 g (59,9%) sárga, szilárd terméket kapunk.
¹H-NMR (acetone) δ: 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,48 to 7,30 (m, 5 H), 7,18 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,81 (széles s, 2H);
R_f = 0,32 (30% etil-acetát/hexán).

20 **2) lépés: N-(3'-benziloxi-4'-cianobifenil-3-il)-N-propionilpropionamid előállítása [(28-2) képletű vegyület]**

800 mg (2,66 mmol) 3'-amino-3-benziloxibifenil-4-karbonitril 100 ml diklórmétánnal készült oldatához 0 °C-on cseppenként 370 mg (4,00 mmol, 1,5 ekvivalens) propionil-kloridot, majd 405 mg (4,00 mmol, 1,5 ekvivalens)
25 trietil-amint adunk. A reakcióelegyet 0 °C-on, argon alatt 1 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet koncentrálnak, és a maradékot etil-acetátban oldjuk. A szerves fázist vízzel, sóoldattal mossuk, és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 30% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. 980
30 mg (89,2%) terméket kapunk sárga, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (aceton-d₆) δ: 7,76 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,64 to 7,55 (m, 4H), 7,48 to 7,36 (m, 5H), 5,45 (s, 2H), 2,61 (q, J = 6,9 Hz, 4H), 1,05 (t, J = 6,6 Hz, 6H); R_f = 0,42 (30% etil-acetát/hexán).

3) lépés: N-(4'-ciano-3'-hidroxibifenil-3-il)-N-propionilpropionamid [(28-3) képletű vegyület]

Egy kiszáritott lombikba 124,0 mg (0,13 ekvivalens) 10% Pd/C katalizátort helyezünk, és hozzáadunk 980 mg (2,38 mmol) N-(3'-benziloxi-4'-cianobifenil-3-il)-N-propionilpropionamidot 10 ml 1/1 térfogatarányú etil-acetát/etanol elegyben oldva. A reakcióelegyet hidrogénatmoszférában 24 órán keresztül hidrogénezzük, amelyet egy csatlakozó ballonból biztosítunk. A reakcióelegyet celit rétegen átszűrjük, és a szűrletet koncentráljuk. A maradékot MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 30% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. 332 mg (43,4%) terméket kapunk.

¹H-NMR (aceton-d₆) δ: 9,95 (széles s, 1H), 7,75 to 7,58 (m, 4H), 7,35 (m, 3H), 2,61 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 6H);
LC-MS (ES MH⁺ = 323);
R_f = 0,20 (30% etil-acetát/hexán).

4) lépés: N-{3-[3-amino-2-(2,4-diklórbenzoil)benzofurán-6-il]fenil}-N-propionilpropionamid előállítás [(28-4) képletű vegyület]

70,0 mg (0,22 mmol) N-(4'-ciano-3'-hidroxibifenil-3-il)-N-propionilpropionamid és 48,5 mg (0,22 mmol, 1,0 ekvivalens) 2,2',4'-triklóracetofenon elegyéhez 5 ml vízmentes N,N-dimetilformamidban 60,0 mg (0,43 mmol, 2,0 ekvivalens) kálium-karbonátot adunk. A reakcióelegyet argon alatt, 80 °C-on 16 órán keresztül keverjük. A barna reakcióelegyet lehűtjük, és etil-acetáttal és vízzel hígítjuk. A szerves fázist telített, vizes ammónium-klorid-oldattal, vízzel, sóoldattal mossuk, és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és a nyersterméket MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 20% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. 39,6 mg (35,8%) terméket kapunk.

¹H-NMR (aceton-d₆) δ: 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,72 to 7,53 (m, 7 H), 7,30 (m, 1H), 7,08 (széles s, 2H), 2,63 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 6H);

MS ES ($MH^+ = 509$);

$R_f = 0,25$ (30% etil-acetát/hexán).

5) lépés: N-{3-[3-amino-2-(2,4-diklórbenzoil)benzofurán-6-il]piridin-1-il}propionamid előállítása [(28) képletű vegyület]

- 5 230 mg (0,45 mmol) N-{3-[3-amino-2-(2,4-diklórbenzoil)benzofurán-6-il]-fenil}-N-propionilpropionamid 5 ml vízmentes THF-fel készült elegyéhez 0,46 ml (0,90 mmol, 2,0 ekvivalens) 2 N vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 16 órán keresztül keverés közben, visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet etil-acetáttal és vízzel hígítjuk. A szerves fázist telített, vizes ammónium-klorid-oldattal, vízzel, sóoldattal mossuk, és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és a nyersterméket MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 20% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. 161 mg (78,4%) sárga, szilárd anyagot kapunk.
- 10 ^1H -NMR (aceton- d_6) δ : 9,02 (széles s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,95 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 7,53 to 7,40 (m, 6H), 7,28 (m, 2H), 6,96 (széles s, 2H), 2,26 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,04 (t, $J = 4,5$ Hz, 3H);
- MS ES ($MH^+ = 453$);
- $R_f = 0,28$ (30% etil-acetát/hexán).

29. példa (B-5 eljárás)

- 20 **[3-Amino-(4-metiltiofén-3-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon előállítása [(29) képletű vegyület]**

1) lépés: 2-hidroxi-4-(4-metiltiofén-3-il)benzonitril előállítása [(29-1) képletű vegyület]

- 2,4 g (11,32 mmol) 4-bróm-2-metoxi-benzonitrilt 25 ml DMF-ben oldunk. Az oldathoz 3 g (11,88 mmol) bisz(pinakolato)dibórt, 0,76 g (0,34 mmol) palládium(II)-acetátot és 3,3 g (34 mmol) kálium-acetátot adunk. A kapott elegyet argon átfúvatással légtelenítjük 15 percen keresztül, és 80 °C-on 5 percen keresztül melegítjük. Az elegyhez ezután 1,8 g (10,2 mmol) 3-bróm-4-metiltiofént, 5,53 g (17 mmol) cézium-karbonátot és tetrakis(trifenilfoszfin)-palládium(0)-t adunk. Az oldatot 18 órán keresztül keverjük 80 °C-on. A reakcióelegyet 200 ml etil-acetát és 200 ml víz elegyébe öntjük. A szerves fázist
- 25
- 30

zist elválasztjuk, és további terméket háromszor 200 ml etil-acetáttal extrahálunk. A szerves fázisokat egyesítjük, 100 ml sóoldattal mossuk, és nátrium-szulfáttal szárítjuk. A szerves fázist vákuumban koncentrálnak, a nyers-
5 méket 2,5 ml metilén-kloridban oldjuk, és 0 °C-ra hűtjük. Hozzáadunk 0,726 g (5,45 mmol) alumínium-kloridot, és az oldatot 5 percen keresztül keverjük. Ezután hozzáadunk 0,339 g (5,45 mmol) etántiolt, és az oldatot szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. A reakciót 10 ml víz hozzáadásával kioltjuk, és a terméket a vizes fázisból háromszor 20 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, és nátrium-szulfát felett szá-
10 rítjuk. A szerves oldatot ezután vákuumban koncentrálnak. Gyorskromatográfiás tisztítással (10% etil-acetát/hexán → 30% EtOAc/Hex) 0,231 g (9,75%) 2-hidroxi-4-(4-metiltiofén-3-il)benzonitrilt kapunk.

¹H-NMR (metilén-klorid-d₂) δ: 7,56 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J=4,2 Hz, 1H), 7,25-7,03 (m, 4H), 2,29 (s, 3H);

15 LC-MS RT = 3,34 min, [M+H]⁺ = 216,1.

2) lépés: [3-amino-6-(4-metiltiofén-3-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)-metanon [(29) képletű vegyület]

0,050 g (0,23 mmol) 1) lépés szerint előállított 2-hidroxi-4-(4-metiltiofén-3-il)benzonitril és 0,071 g (0,28 mmol, 1,2 ekvivalens) 2-bróm-1-(2-klór-4-fluorfenil)etanon 2 ml vízmentes N,N-dimetilformamiddal készült, kevert olda-
20 tához 0,048 g (0,35 mmol, 1,5 ekvivalens) kálium-karbonátot adunk, és a narancssárga reakcióelegyet 80 °C-on 18 órán keresztül keverjük. A kapott sötét borvörös színű reakcióelegyet 5 ml etil-acetátba és 5 ml vízbe öntjük. Az etil-acetátos fázist vízzel és sóoldattal mossuk. A szerves fázist ezután magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepárooljuk. A nyers-
25 terméket 2 ml acetonitrilben felvesszük, és HPLC-vel tisztítjuk (10% acetonitril/víz → 90% acetonitril/víz). 0,066 g (40,0%) benzofurán terméket kapunk sárga, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (CD₂Cl₂) δ: 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63-7,584 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 4 H), 7,18-7,09 (m, 2H), 6,05 (s, 2 H), 2,30 (s, 3 H);

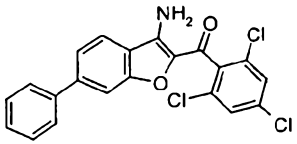
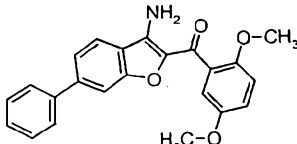
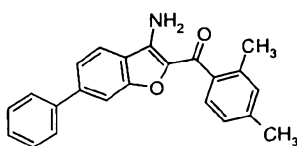
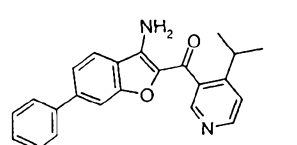
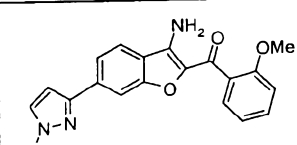
30 MS LC-MS (MH⁺ = 386,2), RT = 4,12 min.

A fentiek szerint eljárva, a megfelelő kiindulási anyagok alkalmazásával, amelyek vagy egyszerűen beszerezhetők és/vagy az ismertett eljárásokkal szintetizálhatók, és az A) és/vagy B) eljárásokat vagy egyéb standard kémiai eljárásokat alkalmazva állítjuk elő az 1. táblázatban összefoglalt további vegyületeket.

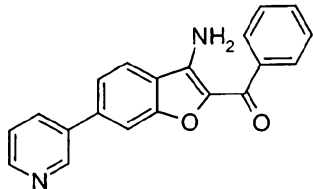
1. táblázat

B) eljárással előállított vegyületek

10

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldószere) vagy RT (perc)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III) általános képletű vegyületek szintézise**	(I) általános képletű vegyületek szintézise
30.		R _f = 0,41 (25% EtOAc/HEX)	416,0	A-1	B-1
31.		R _f = 0,50 (30% EtOAc/HEX)	374,0	ker.	B-1
32.		R _f = 0,45 (30% EtOAc/HEX)	342,0	ker.	B-1
33.		R _f = 0,30 (30% EtOAc/HEX)	357,0	A-4	B-1
34.		R _f = 0,14 (EtOAc/HEX = 50/50)	348,2	ker.	B-2

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldószere) vagy RT (perc)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III) általános képletű vegyületek szintézise**	(I) általános képletű vegyületek szintézise
35.		R _f = 0,43 (HEX/EtOAc = 70/30)	525,0	ker.	B-4
36.		R _f = 0,42 (HEX/EtOAc = 70/30)	509,0	ker.	B-4
37.		R _f = 0,28 (HEX/EtOAc = 70/30)	505,0	ker.	B-4
38.		RT = 3,91	378,2	A-5	B-5
39.		RT = 4,09	430/432	A-2	B-5
40.		R _f =0,51 (50% EtOAc/HEX)	380	ker.	B-2
41.		R _f =0,4 (50% EtOAc/HEX)	344	ker.	B-2
42.		R _f = 0,34 (25% EtOAc/Hex)	450	A-2	B-1

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldószere) vagy RT (perc)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III) általános képletű vegyületek szintézise**	(I) általános képletű vegyületek szintézise
43.		RT = 2,81	315,0	ker.	B-3

Lábjegyzet:

- * LCMS körülmények: HPLC-elektrospray tömegspektrum (HPLC ES-MS) meghatározása Gilson HPLC rendszerrel, amely két Gilson 306 szivattyúval, egy Gilson 215 automata mintavevővel, egy Gilson dióda rendszer detektorral, egy YMC Pro C-18 oszloppal (2 x 23 mm, 120 Å), és z-spray elektrospray ionizációs Micromass LCZ egyetlen négypólusú tömeg-spektrométerrel van ellátva. A spektrumokat 120 - 1000 amu-val szkenneltük 2 másodpercen keresztül. Az ELSD (párologtató fényszórás detektor) adatokat is meghatároztuk egy analóg csatornán. Grádiens elúciót alkalmaztunk, A pufferként 0,02% TFA-t tartalmazó 2% acetonitril/víz elegyet, és B pufferként 0,02% TFA-t tartalmazó 2% víz/acetonitril elegyet és 1,5 ml/perc átfolyási sebességet alkalmazva. A mintákat az alábbiak szerint eluáltuk: 90% A 0,5 percen át, amelyet 95% B-ig növeltünk 3,5 perc alatt, és a 95% B értéket tartottuk 0,5 percen át, majd az oszlopot a kiindulási körülményekre állítottuk vissza 0,1 perc alatt. A teljes futtatási idő 4,8 perc.

** ker. jelentése kereskedelmi forgalomból beszerezhető.

C) általános eljárás

(I) általános képletű vegyületek előállítása (IV) általános képletű 6-jód-benzofurán köztitermékeken keresztül

A (C) reakcióvázlattal szemléltetett C) általános eljárás egy általánosan alkalmazható módszer az (I) általános képletű vegyületek előállítására (IV) és (V) általános képletű köztitermékeken keresztül. A megfelelően szubsztituált (II) általános képletű 2-ciano-5-jód-fenol és (III) általános képletű 1-aryl-2-

-halogénetanon bázikus körülmények között (például cézium-karbonát, kálium-karbonát, nátrium-karbonát, DBU jelenlétében), oldószerben (például DMF-ben, MeCN-ben), szobahőmérséklet és 100 °C közötti hőmérsékleten történő kondenzálásával (IV) általános képletű 6-jód-benzofuránt kapunk. A (IV) általános képletű vegyületek és a (VI) általános képletű arilboronsavak vagy boronátok palládium jelenlétében végzett kapcsolási reakciójával kapjuk a kívánt vegyületeket. Alternatív módon a (IV) általános képletű 6-jód-benzofuránt (V) általános képletű boronáttá alakítjuk, amelyet ezután (VII) általános képletű aril-halogenidekkel palládium-mediálta kapcsolással alakítunk át a kívánt vegyületekké.

44. példa (C-1a eljárás)

[3-Amino-6-(3-piridinil)-1-benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon előállítás [(44) képletű vegyület]

1) lépés: Kiindulási anyag előállítása: 2-ciano-5-jódfenol [(44-1) képletű vegyület]

20,0 g (90,9 mmol) 3-jódfenol 60 ml vízmentes diklóretánnal készült, kevert oldatához 0 °C-on 100 ml (100,0 mmol, 1,1 ekvivalens) 1,0 M koncentrációjú, diklórmétános bór-triklorid-oldatot, majd 6,85 ml (100,0 mmol, 1,1 ekvivalens) metil-tiocianátot és 12,1 g (90,9 mmol, 1,0 ekvivalens) alumínium-kloridot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 napon keresztül keverjük, majd 0 °C-ra hűtjük. A sötétbarna reakcióelegyhez 150 ml 50%-os, vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, amellyel az elegyet pH 11 értékre állítjuk. A kapott sárga, kétfázisú rendszert keverés közben 3 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A kétfázisú elegyet szétválasztjuk, és a vizes fázist 0 °C-on pH 1 értékre állítjuk 50%-os vizes sósavoldattal. A megsavanyított vizes elegyet háromszor 400 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban koncentrálnak. 200 ml éter/hexán elegyből végzett kristályosítással 14,8 g (66,4%) 2-ciano-5-jódfenolt kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 11,43 (s, 1H), 7,38 to 7,36 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H);

MS GC-MS ($M^+ = 245$; RT = 7,45 min);

$R_f = 0,16$ (25% etil-acetát/hexán).

2) lépés: Köztitermék előállítása: (3-amino-6-jód-1-benzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanon [(44-2) képletű vegyület]

5 3,68 g (15,0 mmol) 2-ciano-5-jódfenol és 4,02 g (18,0 mmol, 1,2 ekvivalens) 2,2',4'-triklóracetofenon 15 ml vízmentes N,N-dimetilformamiddal készült, kevert oldatához 3,11 g (22,5 mmol, 1,5 ekvivalens) kálium-karbonátot adunk, és a narancssárga reakcióelegyet 80 °C-on 16 órán keresztül keverjük. A kapott sötét, bór színű reakcióelegyet 500 ml etil-acetátba és 300 ml vízbe
10 öntjük. Az etil-acetátos fázist telített, vizes ammónium-klorid-oldattal, vízzel és sóoldattal mossuk. A szerves fázist ezután nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 20% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. Diklórmetán/hexán elegyből történő kristályosítással 6,16 g (95,0%) kívánt benzofuránt kapunk sárga, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7,88 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 1,5, 0,9$ Hz, 1 H), 7,61 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,55 to 7,51 (m, 4H);

LC-MS (ES $MH^+ = 432/434$).

20 3) lépés: Cím szerinti vegyület előállítása: [3-amino-6-(3-piridinil)-1-benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon [(44) képletű vegyület]

2,0 g (4,63 mmol) (3-amino-6-jód-1-benzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanon 10 ml toluollal és 10 ml etanollal készült oldatát argonnal 10 percen keresztül gázmentesítjük. Ekkor hozzáadunk 740 mg (6,02 mmol, 1,3 ekvivalens) piridin-3-boronsavat, majd 378 mg (0,46 mmol, 0,1 ekvivalens) [1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén]diklór-palládium(II)—diklórmétán (1:1) komplexet, és 11,6 ml 2 M vizes nátrium-karbonát-oldatot. A reakcióelegybe további 10 percen keresztül argont buborékoltatunk, majd 80 °C-on egy éjszaka
25 n keresztül melegítjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, sóoldattal mossuk, és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást
30

45-65% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. 1,69 g (95,3%) terméket kapunk sárga, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 4H), 7,47 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 1H);
LC-MS (ES MH⁺ = 383/385, RT = 2,58 min);

Elemanalízis eredmények a C₂₀H₁₂Cl₂N₂O₂ összegképlet alapján:

számított: C = 62,68%, H = 3,16%, N = 7,31%;

talált: C = 62,41%, H = 3,18%, N = 7,23%.

10 45a példa (C-1b eljárás)

[3-Amino-5-fluor-6-(piridin-3-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon előállítása [(45a) képletű vegyület]

1) lépés: Kiindulási anyag előállítása: 4-amino-2-benziloxi-5-fluorbenzonitril [(45a-1) képletű vegyület]

15 500 mg (3,24 mmol) 4-amino-2,5-difluorbenzonitril, 385,9 mg (3,57 mmol, 1,1 ekvivalens) benzil-alkohol, 896,2 mg (6,49 mmol, 2,0 ekvivalens) kálium-karbonát és 500 mg 4 Å molekulaszita elegyét 6,5 ml vízmentes N,N-dimetilformamidban 100 °C-on, argon alatt 24 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, sóoldattal mossuk, és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a nyersterméket
20 MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 15% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. 155,0 mg (19,7%) terméket kapunk.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7,42 to 7,32 (m, 6H), 6,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,27 (széles s, 2H), 5,09 (s, 2H);

25 LC-MS (ES MH⁺ = 243, RT= 2,75 min);

R_f = 0,27 (25% etil-acetát/hexán).

2) lépés: Kiindulási anyag előállítása: 5-fluor-2-hidroxi-4-jódbenzonitril [(45a-2) képletű vegyület]

155,0 mg (0,64 mmol) 4-amino-2-benziloxi-5-fluorbenzonitril 2,6 ml tömény, 30 vizes sósavoldattal készült szuszpenziójához 0 °C-on 66,2 mg (0,96 mmol, 1,5 ekvivalens) nátrium-nitritet adunk 1,0 ml vízben oldva. A reakcióelegyet 0

°C-on 1 órán keresztül keverjük, majd hozzáadjuk 159,3 mg (0,96 mmol, 1,5 ekvivalens) kálium-jodid 5,1 ml vízzel készült oldatát, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 napon keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, sóoldattal mossuk, és nátrium-szulfát felett szárítjuk.

5 Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a nyersterméket MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 25% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. 63,0 mg (37,4%) terméket kapunk.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10,20 (széles s, 1H), 7,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H);

10 R_f = 0,16 (25% etil-acetát/hexán).

3) lépés: Kiindulási anyag előállítása: (3-amino-6-jód-1-benzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanon [(45a-3) képletű vegyület]

60 mg (0,23 mmol) 5-fluor-2-hidroxi-4-jódbenzonitril és 76,5 mg (0,34 mmol, 1,5 ekvivalens) 2,2',4'-triklóracetofenon 3,3 ml vízmentes N,N-dimetilformamid-dal készült, kevert oldatához 47,3 mg (0,34 mmol, 1,5 ekvivalens) kálium-karbonátot adunk, és a narancssárga reakcióelegyet 80 °C-on 16 órán keresztül keverjük. A sötét, borvörös reakcióelegyet 100 ml etil-acetát és 50 ml víz elegyébe öntjük. Az etil-acetátos fázist telített, vizes ammónium-klorid-oldattal, vízzel és sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 15% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. 41,0 mg (39,9%) terméket kapunk.

25 ¹H-NMR (acetone-d₆) δ: 7,95 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,00 (széles s, 2H);

LC-MS (ES MH⁺ = 450, RT = 3,78 min);

R_f = 0,39 (25% etil-acetát/hexán).

4) lépés: Cím szerinti vegyület előállítása: [3-amino-5-fluor-6-(piridin-3-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon [(45a) képletű vegyület]

30

A cím szerinti vegyületet 38,0 mg (0,08 mmol) (3-amino-6-jód-1-benzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanonból állítjuk elő a [3-amino-6-(piridin-3-il)-1-

-benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon előállítására leírtak szerint. 13,0 mg (38,4%) terméket kapunk.

¹H-NMR (aceton-d₆) δ: 8,84 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 4,8 Hz, 1,5 Hz, 1H), 8,06 to 8,01 (m, 1H), 7,92 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H),
5 7,63 (s, 1H), 7,62 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,1 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 7,2 Hz, 4,8 Hz, 0,9 Hz, 1H), 7,05 (széles s, 2H);
LC-MS (ES MH⁺ = 401, RT = 2,66 min).

A fenti 3) lépésben kisebb változtatásokat végezhetünk a palládium-mediálta kapcsolási reakciókban alkalmazott palládiumkatalizátor tekintetében, amelyet az alábbi példával szemléltetünk.

45b példa

[3-Amino-6-(2-metilfenil)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon előállítása [(45b) képletű vegyület]

7 ml-es kémcsőbe 75 mg (0,17 mmol, 1 ekvivalens) (3-amino-6-jód-1-benzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanont és argonnal légtelenített 2,5 ml DME-t helyezünk keverés közben. Az elegyhez 10 mg (0,01 mmol, 0,05 ekvivalens) Pd(PPh₃)₄-et adunk, és a kémcsövet 5 percen keresztül rázatjuk. Ekkor hozzáadunk 29,1 mg (0,21 mmol, 1,2 ekvivalens) 2-metilfenil-boronsavat és 0,43 ml (0,43 mmol, 2,5 ekvivalens) 1 M nátrium-karbonát-oldatot, és a reakció-
20 elegyet 80 °C-on, argon alatt egy éjszakán keresztül rázatjuk. Az illékony anyagokat ezután eltávolítjuk, és a maradékot preparatív TLC-vel (25% EtOAc/Hex) tisztítjuk. 42,9 mg (62%) kívánt terméket kapunk sárga, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7,91 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H),
25 7,34-7,24 (m, 8H), 2,28 (s, 3H);

LC-MS (+esi MH⁺ = 396,3, RT = 3,86 min);

TLC R_f = 0,48 (25% EtOAc/Hex).

46. példa (C-2 eljárás)

[3-Amino-6-(2-metil-3-piridinil)-1-benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon előállítása [(46) képletű vegyület]

1) lépés: Kiindulási anyag előállítása: [3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1-benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon [(46-1) képletű vegyület]

225 mg (0,52 mmol) 3-amino-6-jód-1-benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon 2,6 ml 1,4-dioxánnal készült oldatát argonnal 30 percen keresztül légtelenítjük. Ezután hozzáadunk 12,8 mg (0,02 mmol, 0,03 ekvivalens) [1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén]diklór-palládium(II)—diklórmétán (1:1) komplexet, majd 0,22 ml (1,56 mmol, 3,0 ekvivalens) trietil-amint és 0,13 ml (0,89 mmol, 1,7 ekvivalens) pinakolboránt. A reakcióelegyen további 10 percen keresztül argont fúvatunk át, majd 80 °C-on egy éjszakán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, sóoldattal mossuk, és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 15% etil-acetát/hexán eleggyel végzzük. 154,5 mg (68,7%) terméket kapunk narancssárga hab formájában.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 6 H), 1,28 (s, 12H);

LC-MS (ES MH⁺ = 432/434, RT = 3,97 min).

2) lépés: Cím szerinti vegyület előállítása: [3-amino-6-(2-metil-3-piridinil)-1-benzofuran-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon [(46) képletű vegyület]

65 mg (0,15 mmol) [3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)-1-benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon 1,0 ml toluollal és 1,0 ml etanollal készült oldatát argonnal 30 percen keresztül légtelenítjük. Ekkor hozzáadunk 33,6 mg (0,20 mmol, 1,3 ekvivalens) 3-bróm-2-metilpiridint, majd 12,3 mg (0,02 mmol, 0,1 ekvivalens) [1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén]diklór-palládium(II)—diklórmétán (1:1) komplexet és 0,38 ml 2 M vizes nátrium-karbonát-oldatot. A reakcióelegyen további 15 percen keresztül argont fúvatunk át, majd 80 °C-on egy éjszakán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet etil-ace-

táttal hígítjuk, vízzel, sóoldattal mossuk, és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 45-65% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. 23 mg (38,5%) terméket kapunk sárga, szilárd anyag formájában.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8,46 (dd, $J = 4,5, 1,5$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,64 to 7,56 (m, 5H), 7,46 (s, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 2,41 (s, 3H);
LC-MS ($\text{ES MH}^+ = 397/399$, $\text{RT} = 2,34$ min).

- 10 A fentiek szerint eljárva állítjuk elő a 2. táblázatban ismertetett vegyületeket is a megfelelő kiindulási anyagok alkalmazásával, amelyek kereskedelmi forgalomból beszerezhetők és/vagy a leírásban ismertetett módon előállíthatók, az előállítást a fentiek szerint vagy egyéb standard kémiai eljárásokkal végezzük.

15

2. táblázat

C) általános eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek

Példa száma	Szerkezet	R_f (TLC oldószere) vagy RT (perc)*	LCMS ($[\text{M}+\text{H}]^+$)	(III) általános képletű vegyületek szintézise**	(VI) vagy (VII) általános képletű vegyületek szintézise**	(I) általános képletű vegyületek szintézise
47.		$R_f = 0,213$ (50% EtOAc/HEX)	359,0	A-3	ker.	C-1
48.		$R_f = 0,14$ (25% EtOAc/HEX)	401/403	ker.	ker.	C-1

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldósze- re) vagy RT (perc)*	LCMS ([M+H] ⁺)	(III) álta- lános kép- letű ve- gyületek szintézi- se**	(VI) vagy (VII) ál- talános képletű vegyületek szintézi- se**	(I) álta- lános képletű vegyüle- tek szin- tézise
49.		R _f = 0,14 (25% EtOAc/HEX)	427/429	ker.	ker.	C-1
50.		R _f = 0,35 (25% EtOAc/HEX)	388/390	ker.	ker.	C-1
51.		R _f = 0,245 (25% EtOAc/HEX)	426,0	ker.	ker.	C-1
52.		R _f = 0,34 (50% EtOAc/HEX)	397,0	ker.	ker.	C-1
53.		R _f = 0,25 (25% EtOAc/HEX)	388/390	ker.	ker.	C-1
54.		R _f = 0,13 (25% EtOAc/HEX)	430/432	ker.	ker.	C-1
55.		R _f = 0,30 (25% EtOAc/HEX)	412/414	ker.	ker.	C-1
56.		R _f = 0,08 (25% EtOAc/HEX)	407/409	ker.	ker.	C-1

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldósze- re) vagy RT (perc)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III) álta- lános kép- letű ve- gyületek szintézi- se**	(VI) vagy (VII) ál- talános képletű vegyületek szintézi- se**	(I) álta- lános képletű vegyüle- tek szin- tézise
57.		R _f = 0,10 (HEX/EtOAc = 50/50)	347,0	A-3	ker.	C-1
58.		R _f = 0,21 (25% EtOAc/HEX) RT = 3,45	424,3	ker.	ker.	C-1
59.		R _f = 0,15 (25% EtOAc/HEX) RT = 3,25	397,3	ker.	ker.	C-1
60.		R _f = 0,48 (25% EtOAc/HEX) RT = 3,86	396,3	ker.	ker.	C-1
61.		R _f = 0,35 (25% EtOAc/HEX) RT = 3,69	412,3	ker.		C-1
62.		R _f = 0,75 (50% EtOAc/HEX)	400/402	ker.	ker.	C-1
63.		R _f = 0,65 (50% EtOAc/HEX)	424/426	ker.	ker.	C-1
64.		R _f = 0,35 (50% EtOAc/HEX)	475/477	ker.	ker.	C-1

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldósze- re) vagy RT (perc)*	LCMS ([M+H] ⁺)	(III) álta- lános kép- letű ve- gyületek szintézi- se**	(VI) vagy (VII) ál- talános képletű vegyületek szintézi- se**	(I) álta- lános képletű vegyüle- tek szinté- zise
65.		R _f = 0,75 (50% EtOAc/HEX)	418/420	ker.	ker.	C-1
66.		R _f = 0,75 (50% EtOAc/HEX)	416/418	ker.	ker.	C-1
67.		R _f = 0,75 (50% EtOAc/HEX)	396/398	ker.	ker.	C-1
68.		R _f = 0,75 (50% EtOAc/HEX)	426/428	ker.	ker.	C-1
69.		R _f = 0,27 (50% EtOAc/HEX) RT = 2,13	398,0	A-4	ker.	C-1
70.		R _f = 0,33 (30% EtOAc/HEX)	375,0	ker.	ker.	C-1
71.		R _f = 0,25 (HEX/EtOAc = 70/30)	392,0	ker.	ker.	C-1
72.		R _f = 0,33 (HEX/EtOAc = 70/30)	380,0	ker.	ker.	C-1

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldósze- re) vagy RT (perc)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III) álta- lános kép- letű ve- gyületek szintézi- se**	(VI) vagy (VII) ál- talános képletű vegyületek szintézi- se**	(I) álta- lános képletű vegyüle- tek szín- tézise
73.		R _f = 0,40 (30% EtOAc/HEX)	364,0	ker.	ker.	C-1
74.		R _f = 0,46 (50% EtOAc/HEX) RT = 3,12	373,4	A-4	ker.	C-1
75.		R _f = 0,51 (50% EtOAc/HEX) RT = 3,25	389,4	A-4	ker.	C-1
76.		R _f = 0,46 (50% EtOAc/HEX) RT = 3,26	389,4	A-4	ker.	C-1
77.		R _f = 0,15 (HEX/EtOAc = 50/50)	443,0	ker.	ker.	C-1
78.		R _f = 0,14 (50% EtOAc/HEX)	439/441	ker.	ker.	C-1
79.		R _f = 0,43 (75% EtOAc/HEX) RT = 2,26	374,1	A-4	ker.	C-1
80.		R _f = 0,10 (30% EtOAc/HEX)	343,0	ker.	ker.	C-1

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldósze- re) vagy RT (perc)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III) álta- lános kép- letű ve- gyületek szintézi- se**	(VI) vagy (VII) ál- talános képletű vegyületek szintézi- se**	(I) álta- lános képletű vegyüle- tek szin- tézise
81.		R _f = 0,45 (30% EtOAc/HEX)	387,0	ker.	ker.	C-1
82.		R _f = 0,43 (30% EtOAc/HEX)	367,0	ker.	ker.	C-1
83.		R _f = 0,10 (30% EtOAc/HEX)	399,0	ker.	ker.	C-1
84.		R _f = 0,15 (30% EtOAc/HEX)	435,0	ker.	ker.	C-1
85.		R _f = 0,50 (30% EtOAc/HEX)	360,0	ker.	ker.	C-1
86.		R _f = 0,50 (30% EtOAc/HEX)	376,0	ker.	ker.	C-1
87.		R _f = 0,35 (30% EtOAc/HEX)	384,0	ker.	ker.	C-1
88.		R _f = 0,46 (30% EtOAc/HEX)	410,0	ker.	ker.	C-1

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldósze- re) vagy RT (perc)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III) álta- lános kép- letű ve- gyületek szintézi- se**	(VI) vagy (VII) ál- talános képletű vegyületek szintézi- se**	(I) álta- lános képletű vegyüle- tek szín- tézise
89.		R _f = 0,40 (30% EtOAc/HEX)	372,0	ker.	ker.	C-1
90.		R _f = 0,45 (30% EtOAc/HEX)	426,0	ker.	ker.	C-1
91.		R _f = 0,05 (HEX/EtOAc = 70/30)	367,0	A-4	ker.	C-1
92.		R _f = 0,28 (HEX/EtOAc = 70/30)	411,0	A-4	ker.	C-1
93.		R _f = 0,28 (HEX/EtOAc = 70/30)	391,0	A-4	ker.	C-1
94.		R _f = 0,10 (HEX/EtOAc = 70/30)	423,0	A-4	ker.	C-1
95.		R _f = 0,08 (HEX/EtOAc = 70/30)	349,0	A-2	ker.	C-1
96.		R _f = 0,05 (HEX/EtOAc = 70/30)	459,0	A-4	ker.	C-1

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldósze- re) vagy RT (perc)*	LCMS ([M+H] ⁺)	(III) álta- lános kép- letű ve- gyületek szintézi- se**	(VI) vagy (VII) ál- talános képletű vegyületek szintézi- se**	(I) álta- lános képletű vegyüle- tek szin- tézise
97.		R _f = 0,30 (HEX/EtOAc = 70/30)	384,0	A-4	ker.	C-1
98.		R _f = 0,08 (HEX/EtOAc = 70/30)	381,0	A-4	ker.	C-1
99.		R _f = 0,30 (HEX/EtOAc = 70/30)	373,0	A-2	ker.	C-1
100.		R _f = 0,05 (HEX/EtOAc = 70/30)	405,0	A-2	ker.	C-1
101.		R _f = 0,05 (HEX/EtOAc = 70/30)	441,0	A-2	ker.	C-1
102.		R _f = 0,10 (HEX/EtOAc = 70/30)	363,0	A-2	ker.	C-1
103.		R _f = 0,14 (50% EtOAc/HEX) RT = 2,50	363,4	A-2	ker.	C-1
104.		R _f = 0,10 (HEX/EtOAc = 50/50)	423,0	A-6	ker.	C-1

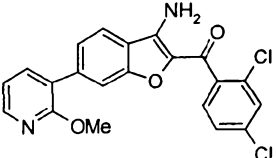
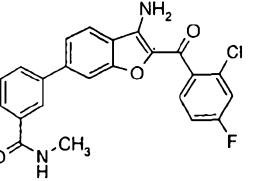
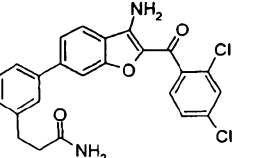
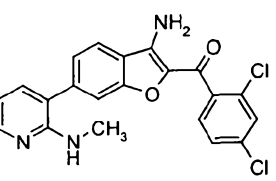
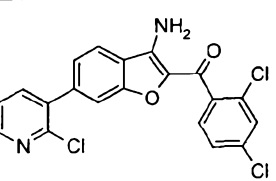
Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldósze- re) vagy RT (perc)*	LCMS ([M+H] ⁺)	(III) álta- lános kép- letű ve- gyületek szintézi- se**	(VI) vagy (VII) ál- talános képletű vegyületek szintézi- se**	(I) álta- lános képletű vegyüle- tek szin- tézise
105.		R _f = 0,11 (100% EtOAc)	426,0	ker.	ker.	C-2
106.		R _f = 0,10 (25% EtOAc/HEX)	383,0	ker.	ker.	C-2
107.		R _f = 0,15 (szili- kagél, EtOAc:HEX = 4:6)	461,0	ker.	ker.	C-2
108.		R _f = 0,13 (szili- kagél, EtOAc/HEX = 3/7)	412,0	ker.	ker.	C-2
109.		R _f = 0,11 (szili- kagél, MeOH/CH ₂ Cl ₂ = 6/94)	435	ker.	ker.	C-2
110.		R _f = 0,09 (szili- kagél, EtOAc/HEX = 3/7)	426,0	ker.	ker.	C-2
111.		R _f = 0,26 (szili- kagél, EtOAc/HEX = 3/7)	426,0	ker.	ker.	C-2

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldósze- re) vagy RT (perc)*	LCMS ([M+H] ⁺)	(III) álta- lános kép- letű ve- gyületek szintézi- se**	(VI) vagy (VII) ál- talános képletű vegyületek szintézi- se**	(I) álta- lános képletű vegyüle- tek szín- tézise
112.		R _f = 0,23 (szili- kagél, EtOAc/HEX = 3/7)	421,0	ker.	ker.	C-2
113.		R _f = 0,29 (szili- kagél, EtOAc/HEX = 3/7)	519,0	ker.	H-11	C-2
114.		R _f = 0,55 (100% EtOAc)	472 / 474	ker.	H-6	C-2
115.		R _f = 0,18 (szili- kagél, EtOAc/HEX = 6/4)	505,0	ker.	H-11	C-2
116.		R _f = 0,15 (10% MeOH/EtOAc)	399,0	ker.	ker.	C-2
117.		R _f = 0,23 (HEX/EtOAc = 70/30)	465 / 467	ker.	H-10	f
118.		R _f = 0,14 (szili- kagél, EtOAc/HEX = 1/1)	467,0	ker.	H-12	C-2

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldósze-re) vagy RT (perc)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III) álta-lános kép-letű ve-gyületek szintézi-se**	(VI) vagy (VII) ál-talános képletű vegyületek szintézi-se**	(I) álta-lános képletű vegyüle-tek szinté-zise
119.		R _f = 0,24 (szili-kagél, EtOAc/HEX = 3/2)	439,0	ker.	H-13	C-2
120.		R _f = 0,33 (100% EtOAc)	386,0	ker.	ker.	C-2
121.		R _f = 0,32 (100% EtOAc)	386,0	ker.	ker.	C-2
122.		R _f = 0,12 (HEX/EtOAc = 70/30)	382,0	A-4	ker.	C-2
123.		R _f = 0,14 (HEX/EtOAc = 70/30)	398/ 400	ker.	ker.	C-2
124.		R _f = 0,30 (szili-kagél, MeOH/CH ₂ Cl ₂ = 8/92)	494,0	ker.	H-12	C-2
125.		R _f = 0,17 (szili-kagél, EtOAc/HEX = 4/1)	439,0	ker.	H-14	C-2
126.		R _f = 0,07 (szili-kagél, EtOAc/HEX = 7/3)	465,0	ker.	H-12	C-2

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldósze- re) vagy RT (perc)*	LCMS ([M+H] ⁺)	(III) álta- lános kép- letű ve- gyületek szintézi- se**	(VI) vagy (VII) ál- talános képletű vegyületek szintézi- se**	(I) álta- lános képletű vegyüle- tek szin- tézise
127.		R _f = 0,30 (szili- kagél, MeOH/CH ₂ Cl ₂ = 6/94)	462,0	ker.	H-12	C-2
128.		R _f = 0,32 (HEX/EtOAc = 70/30)	425 / 427	ker.	ker.	C-2
129.		R _f = 0,13 (szili- kagél, EtOAc/HEX = 4/6)	465,0	ker.	H-13	C-2
130.		R _f = 0,24 (szili- kagél, EtOAc/HEX = 4/6)	453,0	ker.	H-13	C-2
131.		R _f = 0,10 (szili- kagél, EtOAc/HEX = 6/4)	453,0	ker.	H-4	C-2
132.		R _f = 0,35 (szili- kagél, EtOAc/HEX = 4/6)	440,0	ker.	H-15	C-2
133.		R _f = 0,17 (szili- kagél, EtOAc/HEX = 8/1)	469,0	ker.	H-13	C-2

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldósze-re) vagy RT (perc)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III) általános képletű vegyületek szintézise**	(VI) vagy (VII) általános képletű vegyületek szintézise**	(I) általános képletű vegyületek szintézise
134.		R _f = 0,55 (100% EtOAc)	472 / 474	ker.	H-6	C-2
135.		R _f = 0,45 (HEX/EtOAc = 70/30)	445 / 447	ker.	ker.	C-2
136.		R _f = 0,14 (szilikagél, EtOAc/HEX = 1/1)	483,0	ker.	H-13	C-2
137.		R _f = 0,17 (szilikagél, EtOAc/HEX = 7/3)	453,0	ker.	H-13	C-2
138.		R _f = 0,10 (szilikagél, EtOAc/HEX = 3/7)	475,0	ker.	H-11	C-2
139.		R _f = 0,15 (szilikagél, EtOAc/HEX = 3/7)	489,0	ker.	H-11	C-2
140.		R _f = 0,23 (HEX/EtOAc = 70/30)	401 / 403	ker.	H-7	C-2

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldószerre) vagy RT (perc)*	LCMS ([M+H] ⁺)	(III) általános képletű vegyületek szintézise**	(VI) vagy (VII) általános képletű vegyületek szintézise**	(I) általános képletű vegyületek szintézise
141.		R _f = 0,30 (HEX/EtOAc = 70/30)	413,0	ker.	H-8	C-2
142.		R _f = 0,26 (szilikagél, EtOAc/HEX = 3/2)	423,0	A-2	H-13	C-2
143.		R _f = 0,12 (szilikagél, EtOAc/HEX = 4/1)	453,0	Ker.	H-14	C-2
144.		R _f = 0,33 (HEX/EtOAc = 70/30)	412 / 414	ker.	H-9	C-2
145.		R _f = 0,29 (40% EtOAc/HEX)	419,0	ker.	ker.	C-2

Lábjegyzet:

- * LCMS körülmények: HPLC-elektrospray tömegspektrum (HPLC ES-MS) meghatározása Gilson HPLC rendszerrel, amely két Gilson 306 szivattyúval, egy Gilson 215 automata mintavevővel, egy Gilson dióda rendszer detektorral, egy YMC Pro C-18 oszloppal (2 x 23 mm, 120 Å), és z-spray elektrospray ionizációs Micromass LCZ egyetlen négypólusú tömeg-spektrométerrel van ellátva. A spektrumokat 120 - 1000 amu-val szkenneltük 2 másodpercen keresztül. Az ELSD (párologtató fényszórás detektor) adatokat is meghatároztuk egy analóg csatornán. Grádiens elúciót alkalmaztunk, A pufferként 0,02% TFA-t tartalmazó 2% aceto-

5 nitril/víz elegyet, és B pufferként 0,02% TFA-t tartalmazó 2%
víz/acetonitril elegyet és 1,5 ml/perc átfolyási sebességet alkalmazva. A
mintákat az alábbiak szerint eluáltuk: 90% A 0,5 percen át, amelyet 95%
B-ig növeltünk 3,5 perc alatt, és a 95% B értéket tartottuk 0,5 percen át,
majd az oszlopot a kiindulási körülményekre állítottuk vissza 0,1 perc
alatt. A teljes futtatási idő 4,8 perc.

** ker. jelentése kereskedelmi forgalomból beszerezhető.

D) általános eljárás

10 **(I) általános képletű vegyületek előállítása (VIII) általános képletű 6-
-brómbenzofurán és (V) és (VI) általános képletű boronát köztiterméke-
ken keresztül**

Az (I) általános képletű vegyületeket a (D-1,2) és a (D-3) reakcióvázlaton
szemléltetett D-1 és D-2, illetve D-3 eljárásokkal is előállíthatjuk.

15 A D-1 és D-2 eljárásban egy közös köztiterméket, (VIII) képletű [(3-amino-
-6-brómbenzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanont alkalmazunk az (I) általá-
nos képletű 6-szubsztituált benzofurán analógok előállítására. A (VIII) általá-
nos képletű vegyületeket 4-bróm-2-fluorbenzonitrilből állítjuk elő három egy-
szerű kémiai átalakítás alkalmazásával (lásd a kísérleti részt), amelyeket a
(D-1,2) reakcióvázlattal szemléltetünk. A (VIII) általános képletű vegyületek
20 (VI) általános képletű arilboronsavakkal vagy boronátokkal történő palládi-
um-mediálta kapcsolási reakciójával kapjuk a kívánt (I) általános képletű ve-
gyületeket. Alternatív módon a (VIII) általános képletű 6-brómbenzofuránt
(V) általános képletű boronáttá alakítjuk át, amelyet azután a kívánt vegyüle-
tek előállítására alkalmazunk (VII) általános képletű aril-halogeniddel történő
25 palládium-mediálta kapcsolással.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R¹ jelentése rövid
szénláncú alkilcsoport, a D-3 általános eljárás szerint állítjuk elő [(D-3 reak-
cióvázlat]. A (IX) általános képletű vegyületek és (VI) általános képletű aril-
boronsavak vagy boronátok közötti palládium-mediálta kapcsolási reakcióval
30 kapjuk a kívánt (I) általános képletű vegyületeket.

146. példa

**[(3-Amino-6-brómbenzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanon előállítása
[(146) képletű vegyület]**

**1) lépés: Kiindulási anyag előállítása: 4-bróm-2-metoxibenzonitril
[(146-1) képletű vegyület]**

15,0 g (75,0 mmol) 4-bróm-2-fluorbenzonitril, 30,4 ml (350 mmol) metanol és 31,1 g (225 mmol) kálium-karbonát elegyét 150 ml DMF-ben, argon alatt, 55 °C-on egy éjszakán keresztül keverjük. Ezen a ponton TLC-vel (100% metilén-klorid) nem találunk kiindulási anyagot, és a reakcióelegyet 300 mléter és 150 ml víz elegyébe öntjük. A fázisokat szétválasztjuk, és a szerves fázist 150 ml vízzel és 50 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban koncentrálnak. 15,2 g (95,5%) 4-bróm-2-metoxibenzonitrilt kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H);
MS GC-MS (M⁺ = 211; RT= 6,15 min).

2) lépés: Köztitermék előállítása: 4-bróm-2-hidroxibenzonitril [(146-2) képletű vegyület]

4,60 g (21,7 mmol) 4-bróm-2-metoxibenzonitril 20 ml metilén-kloriddal készült, kevert oldatához 14,5 g (108 mmol) alumínium-kloridot adunk. A reakcióelegyet argonatmoszférában 10 percen keresztül keverjük, majd további 30 ml metilén-kloridot adunk hozzá, és az elegyet argon alatt egy éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet ezután etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, sóoldattal mossuk, és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 4,09 g (95,2%) 4-bróm-2-hidroxibenzonitrilt kapunk halványszürke termék formájában.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H);
TLC R_f = 0,78 (50% etil-acetát/hexán).

3) lépés: (3-amino-6-bróm-benzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanon [(146) képletű vegyület]

A fenti vegyületet 4,0 g (20,3 mmol) 4-bróm-2-hidroxibenzonitrilből állítjuk elő a (3-amino-6-jódbenzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanon előállítására ismertetett eljárással [C-1. példa, 2) lépés]. 6,1 g (78%) (3-amino-6-bróm-benzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanont kapunk sárga, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,7 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,56-7,49 (m, 4H), 7,44, (dd, J = 8,5 Hz, 1,7 Hz, 1H);

MS LC-MS (MH⁺ = 386,1), LC MS RT: 3,68 min.

147. példa (D-1 eljárás)

(3-Amino-6-brómbenzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanon és aril-boronsavak vagy boronátok palládium-mediálta kapcsolása

A C-1 példa 3) lépésében ismertetett eljárást követjük azzal az eltéréssel, hogy (3-amino-6-jód-benzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanon [(IV) általános képletű vegyület] helyett [(3-amino-6-brómbenzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanont [(VIII) általános képletű vegyület] alkalmazunk. Hasonló reakciót ismertetünk a D-3 példa 2) lépésében is.

148. példa (D-2 eljárás)

[3-Amino-6-(3-etilfenil)benzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanon [(148) képletű vegyület]

1) lépés: [3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)benzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanon [(148-1) képletű vegyület]

2,5 g (6,5 mmol) (3-amino-6-brómbenzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanon, 1,97 g (19,5 mmol) kálium-acetát és 1,99 g (7,79 mmol) bisz(pinakolato)dibór vízmentes DMSO-val készült elegyét argonnal gázmentesítjük 30 percen keresztül. Ezután hozzáadunk 0,53 g (0,65 mmol) Pd(dppf)₂Cl₂-t, és az elegyet további 10 percen keresztül gázmentesítjük. A reakcióelegyet ezután 100 °C-on 3,5 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet etil-acetát és víz elegyébe

öntjük. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban koncentrálnak. A nyers maradékot szilikagél-oszlopon tisztítjuk, az eluálást 25% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. 1,2 g (43%) [3-amino-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolán-2-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanont kapunk barna, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (CDCl₂) δ: 7,81 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,34, (dd, J = 8,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 5,93 (bs, 2H), 1,33 (3, 12 H);

MS LC-MS (MH⁺ = 432,3, 434,2), LC MS RT: 3,95 min.

10 **2) lépés: [3-amino-6-(3-etilfenil)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon előállítása [(148) képletű vegyület]**

A cím szerinti vegyületet 0,06 g (0,30 mmol) 1-bróm-3-etilbenzolból állítjuk elő a [3-amino-6-(2-metilpiridinil)-1-benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon előállítására ismertetett eljárással [C-2 példa, 2) lépés]. 35,1 mg (37%) [3-amino-6-(3-etilfenil)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanont kapunk sárga, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,67 (dd, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,45-7,34 (m, 4H), 7,25-7,21 (dm, J = 4 Hz, 1H), 6,04 (bs, 2H), 2,72 (q, J = 6 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 6 Hz, 3H);

20 MS LC-MS (MH⁺ = 410,3, 412,1), LC MS RT: 4,17 min.

149. példa (D-3 eljárás)

N-{3-[2-(2,4-Diklórbenzoil)-3-metilaminobenzofurán-6-il]fenil}acetamid előállítása [(149) képletű vegyület]

25 **1) lépés: Köztitermék előállítása: (6-bróm-3-metilaminobenzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanon [(149-1) képletű vegyület]**

Ecetsav-hangyasav-anhidridet állítunk elő az alábbiak szerint. 250 ml-es lombikban, jeges fürdőn 3 ml (32 mmol) ecetsav-anhidridhez cseppenként hozzáadunk 1,5 ml (39 mmol) hangyasavat, majd az elegyet 60 °C-on 2 órán keresztül enyhén melegítjük. A 2,5 ekvivalens ecetsav-hangyasav-anhidridet tartalmazó lehűtött lombikba ezután beadagolunk 5 g (13 mmol, 1 ekvivalens) D) eljárás szerint előállított (3-amino-6-brómbenzofurán-2-il)-(2,4-diklór-

fenil)metanont 20 ml vízmentes THF-ben. A reakcióelegyet 70 °C-on 4 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyből lehülés közben sok szilárd anyag csapódik ki. A fehér, szilárd anyagot szűrjük, THF-fel mosuk és vákuum-száritószekrényben szárítjuk. Az így kapott terméket 40 ml
 5 THF-ben szuszpendáljuk, és a szuszpenzióhoz jeges fürdőn 3 ml (32 mmol, 2,5 ekvivalens) borán—metil-szulfidot adunk. A reakcióelegyet jeges fürdőn 3 órán keresztül keverjük, hozzáadunk 10 ml metanolt, és további 30 percen keresztül keverjük. A reakcióelegyet bepárolva zöld, ragadós anyagot kapunk. Az elegyhez etil-acetátot adva fehér, szilárd anyag képződik, amelyet szűrés-
 10 sel elválasztunk. A szűrletet koncentrálnak, és a maradékot MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk. 700 mg (14%) (6-bróm-3-metilaminobenzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanont kapunk sárga, szilárd anyag formájában.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,98 (széles m, 1H), 7,82 (d, J=8 Hz, 1H), 7,52 (d, J=2 Hz, 1H), 7,48 (d, J=2 Hz, 1H), 7,44 (d, J=8 Hz, 1H), 7,35 (t, J=2 Hz, 1H),
 15 7,33(t, J=2 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H);
 MS LC-MS MH⁺=398/400/402;
 R_f=0,72, 50% EtOAc - HEX.

2) lépés: N-{3-[2-(2,4-diklórbenzoil)-3-metilaminobenzofurán-6-il]fenil}-acetamid [(149) képletű vegyület]

20 100 mg (0,25 mmol) (6-bróm-3-metilaminobenzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanon 1 ml etilén-glikol-dimetil-éterrel készült oldatát argonnal 10 percen keresztül gázmentesítjük. Ezután hozzáadunk 49 mg (0,28 mmol, 1,1 ekvivalens) gázmentesített 3-acetamidobenzol-boronsavat 4 ml etilén-glikol-dimetil-éterben, majd 20 mg (0,03 mmol, 0,1 ekvivalens) [1,1'-bisz(difenilfosz-
 25 fino)ferrocén]diklór-palládium(II) komplexet és 0,63 ml (1,25 mmol, 5 ekvivalens) 2 M vizes nátrium-karbonát-oldatot. A reakcióelegyet argonnal 10 percen keresztül átfűvátjuk, majd 80 °C-on 5 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, vízzel és sóoldattal mossuk. A szerves fázist vákuumban szárítjuk. A tisztítást preparatív TLC-vel végezzük. 66,4 mg
 30 (59%) N-{3-[2-(2,4-diklórbenzoil)-3-metilaminobenzofurán-6-il]fenil}acetamidot kapunk sárga, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,0 (széles q, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,63 (széles s, 1H), 7,50 to 7,33 (m, 8H), 3,42 (d, $J=5,6$ Hz, 3H), 2,21 (s, 3H);
 $\text{MS LC-MS MH}^+=453,2/455,2$;
 $R_f=0,13$ (50% EtOAc/HEX).

5

A fentiek szerint eljárva, megfelelő kiindulási anyagokból, amelyek vagy kereskedelmi forgalomból beszerezhetők és/vagy a leírásban ismertetett szintézissel előállíthatók, és a fentiekben ismertetett eljárással vagy egyéb standard kémiai eljárással állítjuk elő a 3. táblázatban összefoglalt további vegyületeket is.

10

3. táblázat

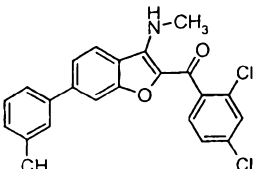
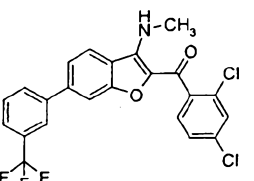
D) eljárással előállított vegyületek

Példa száma	Szerkezet	R_f (TLC oldószere) vagy RT (perc)*	LC/MS ($[\text{M}+\text{H}]^+$)	(III) általános képletű vegyületek szintézise**	(VI) vagy (VII) általános képletű vegyületek szintézise**	(I) általános képletű vegyületek szintézise
150.		RT = 4,17	410,3	ker.	ker.	D-2
151.		$R_f=0,13$ (EtOAc/HEX = 50/50)	453,2/455,2	ker.	ker.	D-3
152.		RT = 3,94	416,1	ker.	ker.	D-1

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldószere) vagy RT (perc)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III) általános képletű vegyületek szintézise**	(VI) vagy (VII) általános képletű vegyületek szintézise**	(I) általános képletű vegyületek szintézise
153.		R _f = 0,09 (50% EtOAc/HEX)	489,0	ker.	H-4	D-2
154.		R _f = 0,19 (75% EtOAc/HEX)	454,0	ker.	H-5	D-2
155.		RT = 4,33	402,1	ker.	ker.	D-2
156.		RT = 3,54	444,1	ker.	H-3	D-2
157.		RT = 4,41	428,2	ker.	ker.	D-2
158.		RT = 3,78	460,1	ker.	H-3	D-2
159.		RT = 2,96	445,1	A-2	ker.	D-2

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldószere) vagy RT (perc)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III) általános képletű vegyületek szintézise**	(VI) vagy (VII) általános képletű vegyületek szintézise**	(I) általános képletű vegyületek szintézise
160.		RT = 3,58	437,2	A-2	ker.	D-2
161.		RT = 2,89	423,2	A-2	ker.	D-2
162.		RT = 3,00	437,2	A-2	ker.	D-2
163.		RT = 3,82	405,2	A-2	ker.	D-2
164.		R _f = 0,21 (50% EtOAc/HEX); ~5% szennyeződést (bisz-adduktum D) tartalmaz	489,0	ker.	H-4	D-2
165.		R _f = 0,3 (50% EtOAc/HEX); ~5% bisz-adduktum D-t tartalmaz	504,0	ker.	H-4	D-2
166.		RT = 4,37	402,1	ker.	ker.	D-2

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldószere) vagy RT (perc)*	LC/MS ([M+H]⁺)	(III) általános képletű vegyületek szintézise**	(VI) vagy (VII) általános képletű vegyületek szintézise**	(I) általános képletű vegyületek szintézise
167.		RT = 3,06	458,0	ker.	H-1, H-3	D-2
168.		R _f = 0,08 (50% EtOAc/HEX)	473,0	A-2	H-4	D-2
169.		RT = 4,03	488,2	ker.	H-2, H-3	D-2
170.		RT = 3,91	474,1	ker.	H-2, H-3	D-2
171.		R _f 0,59 (EtOAc/HEX = 50/50)	441,1/443,1	ker.	ker.	D-3
172.		R _f 0,70 (EtOAc/HEX = 50/50)	426,2/428,2	ker.	ker.	D-3
173.		R _f = 0,28 (EtOAc/HEX = 50/50)	489,1/491,1	ker.	ker.	D-3

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldószere) vagy RT (perc)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III) általános képletű vegyületek szintézise**	(VI) vagy (VII) általános képletű vegyületek szintézise**	(I) általános képletű vegyületek szintézise
174.		R _f =0,76 (EtOAc/HEX = 50/50)	410,1/412,1	ker.	ker.	D-3
175.		R _f =0,74 (EtOAc/HEX = 50/50)	464,1/466,1	ker.	ker.	D-3

Lábjegyzet:

- * LCMS körülmények: HPLC-elektrospray tömegspektrum (HPLC ES-MS) meghatározása Gilson HPLC rendszerrel, amely két Gilson 306 szivattyúval, egy Gilson 215 automata mintavevővel, egy Gilson dióda rendszer detektorral, egy YMC Pro C-18 oszloppal (2 x 23 mm, 120 Å), és z-spray elektrospray ionizációs Micromass LCZ egyetlen négypólusú tömeg-spektrométerrel van ellátva. A spektrumokat 120 - 1000 amu-val szkenneltük 2 másodpercen keresztül. Az ELSD (párologtató fényszórás detektor) adatokat is meghatároztuk egy analóg csatornán. Grádiens elúciót alkalmaztunk, A pufferként 0,02% TFA-t tartalmazó 2% acetonitril/víz elegyet, és B pufferként 0,02% TFA-t tartalmazó 2% víz/acetonitril elegyet és 1,5 ml/perc átfolyási sebességet alkalmazva. A mintákat az alábbiak szerint eluáltuk: 90% A 0,5 percen át, amelyet 95% B-ig növeltünk 3,5 perc alatt, és a 95% B értéket tartottuk 0,5 percen át, majd az oszlopot a kiindulási körülményekre állítottuk vissza 0,1 perc alatt. A teljes futtatási idő 4,8 perc.

** ker. jelentése kereskedelmi forgalomból beszerezhető.

E) általános eljárás

N-heterociklus-szubsztituált benzofuránok

Az (E-1,2,4) és (E-3) reakcióvázlaton ismertetett E-1 - E-4 eljárásokat alkalmazzuk az olyan találmány szerinti vegyületek előállítására, ahol az R⁴ szubsztituens a benzofurán maghoz egy nitrogénatomon keresztül kapcsolódik. Az E-1 - E-4 példákban különféle eljárásokat ismertetünk a megfelelően szubsztituált 2-cianofenolok [(XI) vagy (XIII) általános képletű köztitermékek] előállítására. A (XI) vagy (XIII) általános képletű vegyületeket (III) általános képletű 1-aril-2-halogén-etanonnal bázikus körülmények között (például cézium-karbonát, kálium-karbonát, nátrium-karbonát, DBU jelenlétében), oldószerben (például DMF-ben, MeCN-ben), szobahőmérséklet és 100 °C közötti hőmérsékleten kondenzálva kapjuk a kívánt (I) általános képletű vegyületeket.

176. példa (E-1 eljárás)

3-[3-Amino-2-(2,4-diklórbenzoil)-1-benzofurán-6-il]-1,3-oxazolidin-2-on előállítása [(176) képletű vegyület]

1) lépés: Kiindulási anyag előállítása: 2-(benziloxi)-4-jódbenzonitril [(176-1) képletű vegyület]

963 mg (3,93 mmol) 2-ciano-5-jódfenol, 0,51 ml (4,32 mmol, 1,1 ekvivalens) benzil-bromid és 597,5 mg (4,32 mmol, 1,1 ekvivalens) kálium-karbonát elegyét vízmentes acetonitrilben, argon alatt 17 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A kapott reakcióelegyet 300 ml etil-acetátba és 150 ml vízbe öntjük. Az etil-acetátos fázist telített, vizes ammónium-klorid-oldattal, vízzel és sóoldattal mossuk. A szerves fázist ezután nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. 1,31 g (99,5%) fehér, szilárd anyagot kapunk.

GC-MS (ES MH⁺ = 336);

TLC R_f = 0,27 (5% etil-acetát/hexán).

2) lépés: Kiindulási anyag előállítása: 2-(benziloxi)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)benzonitril [(176-2) képletű vegyület]

400 mg (1,19 mmol) 2-(benziloxi)-4-jódbenzonitril, 519,6 mg (5,97 mmol, 5,0 ekvivalens) 2-oxazolidon, 140,3 mg (2,21 mmol, 1,85 ekvivalens) réz, 5 240,8 mg (1,74 mmol, 1,46 ekvivalens) kálium-karbonát és 309,1 mg (1,86 mmol, 1,56 ekvivalens) kálium-jodid 4,8 ml vízmentes N,N-dimetilformamid-dal készült oldatát 150 °C-on 19 órán keresztül keverjük. A kapott narancs-sárga reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, sóoldattal mossuk, és mag-nézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a ma-
10 radékot MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk. Az eluálást 4:1:5 térfogatarányú etil-acetát/diklórmetán/hexán eleggyel végezzük. 142,6 mg (40,6%) terméket ka-punk.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7,73 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,49 to 7,34 (m, 5 H), 7,25 (dd, J = 8,7 Hz, 2,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,45 (t, J =
15 8,1 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 8,7 Hz, 2H); .

LC-MS (ES MH⁺ = 294,9, RT= 2,82 min).

3) lépés: 2-hidroxi-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)benzonitril előállítása [(176-3) képletű vegyület]

Kiszárított lombikban lévő 14,0 mg (0,05 mmol, 0,1 ekvivalens) 10% Pd/C
20 katalizátorhoz hozzáadjuk 140 mg (0,48 mmol) 2-(benziloxi)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)benzonitril 16 ml 1:1 térfogatarányú tetrahidrofurán/etanol eleggyel készült oldatát. A reakcióelegyet hidrogénatmoszférában 16 órán ke-resztül hidrogénezzük, a hidrogént egy csatlakozó ballonból biztosítjuk. A re-akcióelegyet celit rétegen átszűrjük, és a szűrletet koncentrálnak. 90,5 mg
25 (93%) fehér, szilárd anyagot kapunk.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,95 (dd, J = 8,7 Hz, 1,8 Hz, 1 H), 4,40 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,25 (széles s, 1H);

TLC R_f = 0,14 (75% etil-acetát/hexán).

4) lépés: 3-[3-amino-2-(2,4-diklórbenzoil)-1-benzofurán-6-il]-1,3-oxazolidin-2-on előállítása [(176) képletű vegyület]

62 mg (0,30 mmol) 2-hidroxi-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)benzonitril és 101,8 mg (0,46 mmol, 1,5 ekvivalens) 2,2',4'-triklóracetofenon 3,0 ml víz-
 5 mentes N,N-dimetilformamiddal készült, kevert oldatához 63,0 mg (0,46 mmol, 1,5 ekvivalens) kálium-karbonátot adunk, és a narancssárga reakcióelegyet 80 °C-on 16 órán keresztül keverjük. A kapott sötét borvörös reakcióelegyet 100 ml etil-acetát és 50 ml víz elegyében öntjük. Az etil-acetátos fázist telített, vizes ammónium-klorid-oldattal, vízzel és sóoldattal mossuk. A szerves fázist ezután nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 60% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. Diklórmétán/hexán elegyből történő kristályosítással 43 mg (36,2%) kívánt benzofuránt kapunk narancssárga, szilárd anyag formájában.

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,01 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,55 to 7,52 (m, 4H), 4,43 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 8,7 Hz, 2H);
 LC-MS (ES MH⁺ = 391/393, RT = 3,00 min).

177. példa (E-2 eljárás)

20 [3-Amino-6-(morfolin-4-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon előállítása [(177) képletű vegyület]

1) lépés: 2-(benziloxi)-4-(morfolin-4-il)benzonitril [(177-1) képletű vegyület]

350 mg (1,0 mmol) 2-(benziloxi)-4-jódbenzonitril, 95,6 mg (0,10 mmol, 0,1 ekvivalens) trisz(dibenzilidénaceton)dipalládium(0), 95,3 mg (0,31 mmol, 0,3 ekvivalens) tritolil-foszfát és 281,0 mg (2,92 mmol, 2,8 ekvivalens) kálium-terc-butoxid 5,2 ml vízmentes dioxánnal készült oldatát argon alatt gázmentesítjük. 20 perc elteltével hozzáadunk 0,22 ml (2,51 mmol, 2,4 ekvivalens) morfolint, és a reakcióelegyet 90 °C-on 4 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, sóoldattal mossuk, és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a nyersterméket

MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk. Az eluálást 30% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. 220,5 mg (71,7%) terméket kapunk.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7,48 to 7,33 (m, 6H), 6,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,7 Hz, 2,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,70 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,29 (t, J = 5,1 Hz, 4H);

LC-MS (ES MH⁺ = 295, RT= 3,09 min);

R_f = 0,17 (30% etil-acetát/hexán).

2) lépés: 2-hidroxi-4-(morfolin-4-il)benzonitril előállítása [(177-2) képletű vegyület]

10 Kiszáritott lombikban lévő 25,0 mg (0,08 mmol, 0,1 ekvivalens) 10% Pd/C katalizátorhoz hozzáadjuk 250 mg (0,85 mmol) 2-(benziloxi)-4-(morfolin-4-il)benzonitril 8,5 ml 1:1 térfogatarányú etil-acetát/etanol eleggyel készült oldatát. A reakcióelegyet hidrogénatmoszférában hidrogénezzük 16 órán keresztül, a hidrogént egy csatlakozó ballonból biztosítjuk. A reakcióelegyet
15 celit rétegen átszűrjük, és a szűrletet koncentráljuk. Diklórmetán/hexánok elegyből történő kristályosítással 164,2 mg (94,7%) fehér, szilárd anyagot kapunk.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10,64 (széles s, 1H), 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 9,0 Hz, 2,1 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,68 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,15 (t, J = 5,1 H, 4H);

LC-MS (ES MH⁺ = 205, RT= 2,01 min);

R_f = 0,21 (50% etil-acetát/hexán).

3) lépés: [3-amino-6-(morfolin-4-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon előállítása [(177) képletű vegyület]

25 75 mg (0,37 mmol) 2-hidroxi-4-(morfolin-4-il)benzonitril és 123,1 mg (0,55 mmol, 1,5 ekvivalens) 2,2',4'-triklóracetofenon 3,7 ml vízmentes N,N-dimetilformamiddal készült, kevert oldatához 76,1 mg (0,46 mmol, 1,5 ekvivalens) kálium-karbonátot adunk, és a narancssárga reakcióelegyet 80 °C-on 17 órán keresztül keverjük. A kapott sötét borvörös reakcióelegyet 100 ml etil-acetát
30 és 50 ml víz elegyében öntjük. Az etil-acetátos fázist telített, vizes ammónium-klorid-oldattal, vízzel és sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket MPLC-

-vel (Biotage) tisztítjuk. Az eluálást 30% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. Éter/hexán elegyből történő kristályosítás után 37 mg (25,8%) cím szerinti benzofuránt kapunk sárga, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7,80 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,75 (m, 2 H),
 5 7,43 (széles s, 2H), 6,98 (dd, J = 9 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H),
 3,69 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,18 (t, J = 4,5 Hz, 4H);
 LC-MS (ES MH⁺ = 391/393, RT = 3,11 min).

178. példa (E-3 eljárás)

10 **[3-Amino-6-(pirrol-1-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon előállítása [(178) képletű vegyület]**

1) eljárás: Kiindulási anyag előállítása: 2-hidroxi-4-(1H-pirrol-1-il)benzonitril [(178-1) képletű vegyület]

960 mg (4,42 mmol) metil-2-hidroxi-4-(1H-pirrol-1-il)benzolkarboxilát, 7,1 ml (7,1 mmol, 1,6 ekvivalens) 1 M koncentrációjú, tetrahydrofurános nátrium-
 15 -bisz(trimetilszilil)amid és 1,77 ml 1,3-dimetilimidazolinon elegyét leforrasztott bombacsőben 185 °C-on 17 órán keresztül melegítjük. A lehűtött reakcióelegyet 10%-os, vizes sósavoldattal hígítjuk, és 200 ml etil-acetát és 100 ml víz elegyébe öntjük. Az etil-acetátos fázist vízzel és sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A nyerster-
 20 méket MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 25% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. 585 mg (71,9%) fehér, szilárd anyagot kapunk.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 11,36 (s, 1H), 7,66 (d, = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 7,16 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,29 (t, J = 2,4 Hz, 2H);

25 R_f = 0,18 (25% etil-acetát/hexán).

2) lépés: Cím szerinti vegyület előállítása: [3-amino-6-(pirrol-1-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon [(178) képletű vegyület]

60 mg (0,33 mmol) 2-hidroxi-4-(1H-pirrol-1-il)benzonitril és 109,2 mg (0,49 mmol, 1,5 ekvivalens) 2,2',4'-triklóracetofenon 3,2 ml vízmentes N,N-dimetilformamiddal készült, kevert oldatához 67,5 mg (0,49 mmol, 1,5 ekvivalens)
 30 kálium-karbonátot adunk, és a narancssárga reakcióelegyet 80 °C-on 16 órán

keresztül keverjük. A kapott sötét borvörös reakcióelegyet 100 ml etil-acetát és 50 ml víz elegyében öntjük. Az etil-acetátos fázist telített, vizes ammónium-klorid-oldattal, vízzel és sóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepárooljuk. A nyersterméket MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 25% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. Diklórmétán/hexán elegyből történő kristályosítással 89,0 mg (73,6%) cím szerinti benzofuránt kapunk sárga, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 7,60 - 7,53 (m, 5H), 7,48 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 6,26 (t, J = 2,1 Hz, 2H);

10 LC-MS (ES MH⁺ = 371, RT = 3,74 min).

179. példa (E-4 eljárás)

[3-Amino-6-(imidazol-1-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon előállítás [(179) képletű vegyület]

1) lépés: Kiindulási anyag előállítása: 2-benziloxi-4-(imidazol-1-il)benzonitril [(179-1) képletű vegyület]

500 mg (1,49 mmol) 2-benziloxi-4-jódbenzonitril, 152,3 mg (2,24 mmol, 1,5 ekvivalens) imidazol, 534,7 mg (1,64 mmol, 1,1 ekvivalens) cézium-karbonát, 75,0 mg (0,15 mmol, 0,1 ekvivalens) réz(II)-triflát, 269 mg (1,49 mmol, 1,0 ekvivalens) 1,10-fenantrolin és 95,6 mg (0,10 mmol, 0,1 ekvivalens) transz-dibenzilidénacetonelegyet 6,0 ml xilolokban 2 órán keresztül ultrahanggal kezeljük, majd a reakcióelegyet 110 °C-on 19 órán keresztül melegítjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, sóoldattal mossuk, és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a nyersterméket MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 60%, majd 100% etil-acetáttal végezzük. Etil-acetát/hexán elegyből történő kristályosítással 240 mg (58,4%) terméket kapunk.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,47 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 1,93 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,52 to 7,36 (m, 6H), 7,15 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H);

30 LC-MS (ES MH⁺ = 276, RT = 2,07 min);

R_f = 0,13 (75% etil-acetát/hexán).

2) lépés: Kiindulási anyag előállítása: 2-hidroxi-4-(imidazol-1-il)benzonitril [(179-2) képletű vegyület]

Kiszárított lombikban lévő 20,0 mg (0,07 mmol, 0,1 ekvivalens) 10% Pd/C katalizátorhoz hozzáadjuk 200 mg (0,73 mmol) 2-benziloxi-4-(imidazol-1-il)-benzonitril 7,3 ml 1:1 térfogatarányú etil-acetát/etanol eleggyel készült oldatát. A reakcióelegyet hidrogénatmoszférában 16 órán keresztül hidrogénez-
 zük, a hidrogént egy csatlakozó ballonból biztosítjuk. A reakcióelegyet celit rétegen átszűrjük, és a szűrletet koncentrálnak. Etil-acetát/hexán elegyből történő átkristályosítással 120 mg (89,2%) fehér, szilárd anyagot kapunk.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,23 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,06 to 6,98 (m, 3H);
 R_f = 0,13 (20% metanol/etil-acetát).

3) lépés: Cím szerinti vegyület előállítása: [3-amino-6-(imidazol-1-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon [(179) képletű vegyület]

60 mg (0,32 mmol) 2-hidroxi-4-(imidazol-1-il)benzonitril és 108,6 mg (0,49 mmol, 1,5 ekvivalens) 2,2',4'-triklóracetofenon 3,2 ml vízmentes N,N-dimetilformamiddal készült, kevert oldatához 67,2 mg (0,49 mmol, 1,5 ekvivalens) kálium-karbonátot adunk, és a narancssárga reakcióelegyet 80 °C-on 16 órán keresztül keverjük. A kapott sötét borvörös reakcióelegyet 100 ml etil-acetát és 50 ml víz elegyébe öntjük. Az etil-acetátos fázist telített, vizes ammónium-klorid-oldattal, vízzel és sóoldattal mossuk. Ezután a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A nyersterméket MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 75% etil-acetát/hexán eleggyel, majd 100% etil-acetáttal végezzük. Diklórmétán/hexán elegyből történő kristályosítással 32,5 mg (27,0%) cím szerinti benzofuránt kapunk narancssárga, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,37 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,57 (m, 4H), 7,11 (s, 1H);

LC-MS (ES MH⁺ = 372, RT = 2,37 min).

A fentiek szerint eljárva, megfelelő kiindulási anyagokból, amelyek könnyen hozzáférhetők és/vagy a leírásban ismertetett szintézissel előállíthatók, a fentiekben leírt eljárások vagy egyéb standard kémiai eljárások alkalmazásával állítjuk elő a 4. táblázatban ismertetett további vegyületeket.

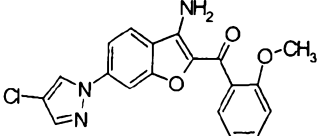
5

4. táblázat

E) eljárással előállított vegyületek

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldószere) vagy RT (perc)*	LCMS ([M+H] ⁺)	(III) általános képletű vegyületek szintézise**	R4-H általános képletű vegyületek szintézise**	(I) általános képletű vegyületek szintézise
180.		R _f = 0,41 (75% EtOAc/HEX)	355/357	A-2	ker.	E-1
181.		R _f = 0,14 (50% EtOAc/HEX)	389/391	ker.	ker.	E-1
182.		R _f = 0,18 (75% EtOAc/HEX)	390/392	ker.	ker.	E-1
183.		R _f = 0,16 (50% EtOAc/HEX)	404/406	ker.	ker.	E-1
184.		R _f = 0,23 (75% EtOAc/HEX)	384,0	A-2	ker.	E-1

185.		$R_f = 0,16$ (25% EtOAc/HEX)	375,0	ker.	ker.	E-2
186.		$R_f = 0,30$ (50% EtOAc/HEX)	337,0	ker.	ker.	E-2
187.		$R_f = 0,12$ (25% EtOAc/HEX)	333,0	ker.	ker.	E-3
188.		$R_f = 0,1$ (25% EtOAc/HEX)	333,0	ker.	ker.	E-3
189.		RT = 3,23	347,3	A-5	ker.	E-3
190.		$R_f = 0,26$ (5% MeOH/EtOAc)	332,0	ker.	ker.	E-4
191.		$R_f = 0,11$ (25% EtOAc/HEX)	332,0	ker.	ker.	E-4
192.		$R_f = 0,17$ (25% EtOAc/HEX)	334,0	ker.	ker.	E-4
193.		$R_f = 0,08$ (25% EtOAc/HEX)	334,0	ker.	ker.	E-4

194.		$R_f = 0,345$ (50% EtOAc/HEX)	368,0	ker.	ker.	E-4
------	---	-------------------------------	-------	------	------	-----

Lábjegyzet:

- * LCMS körülmények: HPLC-elektrospray tömegspektrum (HPLC ES-MS) meghatározása Gilson HPLC rendszerrel, amely két Gilson 306 szivattyúval, egy Gilson 215 automata mintavevővel, egy Gilson dióda rendszer detektorral, egy YMC Pro C-18 oszloppal (2 x 23 mm, 120 Å), és z-spray elektrospray ionizációs Micromass LCZ egyetlen négypólusú tömeg-spektrométerrel van ellátva. A spektrumokat 120 - 1000 amu-val szkenneltük 2 másodpercen keresztül. Az ELSD (párologtató fényszórás detektor) adatokat is meghatároztuk egy analóg csatornán. Grádiens elúciót alkalmaztunk, A pufferként 0,02% TFA-t tartalmazó 2% acetonitril/víz elegyet, és B pufferként 0,02% TFA-t tartalmazó 2% víz/acetonitril elegyet és 1,5 ml/perc átfolyási sebességet alkalmazva. A mintákat az alábbiak szerint eluáltuk: 90% A 0,5 percen át, amelyet 95% B-ig növeltünk 3,5 perc alatt, és a 95% B értéket tartottuk 0,5 percen át, majd az oszlopot a kiindulási körülményekre állítottuk vissza 0,1 perc alatt. A teljes futtatási idő 4,8 perc.

** ker. jelentése kereskedelmi forgalomból beszerezhető.

F) általános eljárás

20 (I) általános képletű vegyületek előállítása eltérő (I) általános képletű vegyületekből

A fentiek szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket az alábbiakban ismertetett különféle eljárásokkal alakíthatjuk át eltérő (I) általános képletű vegyületekké.

195. példa (F-1a eljárás)

**N-[2-(2,4-Diklórbenzoil)-6-fenilbenzofurán-3-il]acetamid előállítás
[(195) képletű vegyület]**

- 129 mg (0,337 mmol) (3-amino-6-fenil-1-benzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)-
5 metanon, 0,10 ml (1,41 mmol, 4,2 ekvivalens) acetyl-klorid, 100 mg diizopro-
pil-etil-amin-polisztirol gyanta (3,75 mmol/g terhelés, 1,1 ekvivalens) elegyét
vízmentes diklóretánban, 40 °C-on 4 napon keresztül melegítjük. A reakció-
elegyet szűrjük és a szűrletet koncentráljuk. A nyersterméket MPLC-vel
(Biotage) tisztítjuk, az eluálást 10% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük.
10 Éter/hexán elegyből történő kristályosítással 86,8 mg (60,6%) terméket ka-
punk.
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10,36 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J =
1,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,72 to 7,62
(m, 4H), 7,49 - 7,39 (m, 3H), 2,12 (s, 3H);
15 LC-MS (ES MH⁺ = 423, RT = 4,01 min).

196. példa (F-1b eljárás)

**N-[6-(3-Cianofenil)-2-(2,4-diklórbenzoil)benzofurán-3-il]acetamid előállí-
tása [(196) képletű vegyület]**

- 200 mg (0,5 mmol) 3-[3-amino-2-(2,4-diklórbenzoil)benzofurán-6-il]benzo-
20 nitril (amelyet a C-1 eljárással állítunk elő) 2 ml vízmentes THF-fel készült
oldatához 0,12 ml (1,2 mmol, 2,5 ekvivalens) ecetsav-anhidridet és 100 mg
(1,2 mmol, 2,5 ekvivalens) nátrium-acetátot adunk. A reakcióelegyet 60 °C-
on 40 órán keresztül keverjük. Szobahőmérsékletre való hűtés közben kevés
fehér, szilárd csapadék válik ki, amelyet leszűrünk. A szűrletet vákuumban
25 bepároljuk, és vízzel és etil-acetáttal mossuk. Nagyvákuum-szivattyúval tör-
ténő szárítással 120 mg (55%) N-[6-(3-cianofenil)-2-(2,4-diklórbenzoil)ben-
zofurán-3-il]acetamidot kapunk sárga, szilárd anyag formájában.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 10,36 (széles s, 1H), 8,67 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,89 - 7,83
(m, 2H), 7,67 - 7,49 (m, 6H), 7,40 (dd, J=8,8 Hz, 2 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H);
30 R_f=0,62 (50% EtOAc/HEX).

197. példa (F-2 eljárás)

**3-[3-Amino-2-(2,4-diklórbenzoil)benzofurán-6-il]benzamid előállítás
[(197) képletű vegyület]**

- 36 mg (0,09 mmol) [3-amino-6-(3'-cianofenil)-1-benzofurán-2-il]-(2,4-diklór-
5 fenil)metanon 1,7 ml acetonnal és 0,88 ml vízzel készült oldatához 69,4 mg
(0,44 mmol, 5 ekvivalens) nátrium-perkarbonátot adunk 25% hidrogén-per-
oxiddal. A reakcióelegyet 60 °C-on 7 órán keresztül keverjük. A reakcióele-
gyet lehűtjük, és az illékony oldószert elpárologtatjuk. A maradékot etil-ace-
táttal hígítjuk, vízzel, sóoldattal mossuk, és nátrium-szulfát felett szárítjuk.
10 Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a nyersterméket etil-acetát/hexán
elegyből átkristályosítjuk. 18,8 mg (50,0%) terméket kapunk.
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,22 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,7 Hz, 1H),
8,09 (s, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 3H), 7,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,1
Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 5H), 7,44 (s, 1H);
15 LC-MS (ES MH⁺ = 425, RT = 2,99 min).

198. példa (F-3 eljárás)

**N-{3-[3-Amino-2-(2,4-diklórbenzoil)benzofurán-6-il]fenil}-2-metoxiacet-
amid előállítása [(198) képletű vegyület]**

- 27,2 mg (0,30 mmol, 1,5 ekvivalens) metoxiecetsav, 57,9 mg (0,30 mmol, 1,5
20 ekvivalens) 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid—hidroklorid, 40,8 mg
(0,30 mmol, 1,5 ekvivalens) 1-hidroxibenzotriazol-hidrát és 698 mg (0,60
mmol, 3 ekvivalens) diizopropil-etil-amin 5 ml 1:1 térfogatarányú vízmentes
THF/acetonitril eleggyel készült oldatát szobahőmérsékleten, argon alatt 1
órán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez ezután 80 mg (0,20 mmol) [3-
25 -amino-6-(3-aminofenil)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanont adunk
5 ml vízmentes THF-ben oldva, és a reakcióelegyet 80 °C-on 18 órán keresz-
tül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal és vízzel hígítjuk, és a szerves fá-
zist vízzel, sóoldattal mossuk, és szárítjuk. A nyersterméket preparatív vé-
konyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 50% etil-ace-
30 táttal/hexán eleggyel végezzük. Éter/hexán elegyből történő kristályosítással
28,2 mg (29,9%) terméket kapunk.

¹H-NMR (aceton-d₆) δ: 9,10 (széles s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,10 (dd, J = 8,1 Hz, 1,8 Hz, 1 H), 7,83 (m, 1H), 7,65 - 7,41 (m, 7H), 7,11 (széles s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,47 (s, 3H); MS ES (MH⁺ = 496);
R_f = 0,28 (30% etil-acetát/hexán).

5 199. példa (F-4 eljárás)

2-Amino-N-{3-[3-amino-2-(2,4-diklórbenzoil)benzofurán-6-il]fenil}acetamid előállítás [(199) képletű vegyület]

80 mg (0,14 mmol) N-{3-[3-amino-2-(2,4-diklórbenzoil)benzofurán-6-il]-fenilkarbamoil}metilkarbaminsav-(terc-butyl)-észter (amelyet a 198. példa szerinti F-3 eljárással állítunk elő) 20 ml trifluorecetsavval és 40 ml vízmentes THF-fel alkotott elegyét argonatmoszférában, szobahőmérsékleten 18 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal és vízzel hígítjuk, és a szerves fázist telített, vizes nátrium-karbonát-oldattal, vízzel, sóoldattal mosuk, és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és a nyersterméket MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 10% diklórmétán/metanol eleggyel végezzük. 21,3 mg (32,5%) cím szerinti terméket kapunk.

¹H-NMR (aceton-d₆) δ: 9,96 (széles s, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,00 - 7,42 (m, 7H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (széles s, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,92 (széles s, 2H);
MS ES (MH⁺ = 454);
R_f = 0,33 (10% diklórmétán/metanol).

200. példa (F-5 eljárás)

(3-Amino-6-{3-[(R)-2,3-dihidroxi-propilamino]fenil}benzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanon előállítás [(200) képletű vegyület]

150,0 mg (0,38 mmol) [3-amino-6-(3'-aminofenil)-1-benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon és 0,03 ml (0,38 mmol, 1,0 ekvivalens) (S)-glicidol elegyét 2:1 térfogatarányú dioxán/víz elegyben, 80 °C-on 16 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, sóoldattal mossuk, és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a nyersterméket MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 5% metanol/etil-acetát eleggyel végezzük. 78,2 mg (43,9%) cím szerinti terméket kapunk.

¹H-NMR (acetone-d₆) δ: 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 to 7,53 (m, 5H), 7,20 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (széles s, 2H), 7,04 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 7,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,03 (széles s, 1H), 3,96 (széles s, 1H), 3,89 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,74 (széles s, 1H), 3,66 - 3,59 (m, 2H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 3,21 - 3,12 (m, 1H);
LC-MS (ES MH⁺ = 471, RT = 2,82 min).

201. példa (F-6a eljárás)

[3-Amino-6-(piperidin-3-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon előállítás [(201) képletű vegyület]

- 10 Egy kiszáritott lombikba 4,0 mg (0,018 mmol) PtO₂-t helyezünk. A lombikba 0,6 ml metanolt, 0,5 ml tetrahydrofuránt és 50 µl 2 N koncentrációjú, dioxános hidrogén-klorid-oldatot adagolunk, miután a lombikot argonnal átfúvattuk. A lombikba argonatmoszférában beadagolunk 40 mg (0,10 mmol) [3-amino-6-(piperidin-3-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanont. Az oldatot vákuumban gáztalanítjuk, és argonnal újból feltöltjük. A lombikba egy ballonnál hidrogéngázt vezetünk. Az elegyet hidrogénatmoszférában, szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. Az elegyet ezután szűrjük, és a szűrletet vákuumban koncentrálnak. A kapott maradékot HPLC-vel tisztítjuk. 15,5 mg (38,2%) cím szerinti vegyületet kapunk.
- 20 ¹H-NMR (CDOD₃) δ: 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 8,2 Hz, 1,7 Hz, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,08 (m, 3H), 2,07 (t, 2H), 1,86 (m, 2H);
MS LC-MS (MH⁺ = 389,6).

202. példa (F-6b eljárás)

- 25 **1-{3-[3-Amino-2-(2,4-diklórbenzoil)benzofurán-6-il]piperidin-1-il}-3-di-
etilaminopropán-1-on előállítás [(202) képletű vegyület]**

65 mg (0,17 mmol) [3-amino-6-(piperidin-3-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon, 35 mg (0,18 mmol) (3-dimetilaminopropil)-etil-karbodiimid—hidroklorid és 25 mg (0,18 mmol) 1-hidroxibenzotriazol elegyét 1,5 ml metilén-kloridban, szobahőmérsékleten 10 percen keresztül keverjük. A reakcióelegyhez 70 µl (0,50 mmol) trietil-amint és 24 mg (0,17 mmol) 3-dietil-

aminopropionsavat adunk. Az oldatot szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. Az oldatot vákuumban koncentráljuk, és a kapott maradékot HPLC-vel tisztítjuk. 31 mg (42%) cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,12 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,04 (d, 2H), 4,67 (t, J = 14,5 Hz, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,99 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,76 (m, 3H), 2,49 (m, 6H), 2,00 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 0,96 (m, 6H); MS LC-MS (MH⁺ = 516,9).

203. példa (F-6c eljárás)

10 **[3-Amino-6-(1-izopropilpiperidin-3-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklór-fenil)-metanon előállítása [(203) képletű vegyület]**

50 mg (0,13 mmol) [3-amino-6-(piperidin-3-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklór-fenil)metanon, 10 µl (0,13 mmol) aceton, 38 mg (0,18 mmol) nátrium-triacet-oxibórhidrid, 27 µl (0,19 mmol) trietil-amin és 7,0 µl (0,13 mmol) ecetsav elegyét 1,3 ml 1,2-diklóretánban, szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. Az oldatot koncentráljuk. A kapott maradékot HPLC-vel tisztítjuk. 18 mg (32%) cím szerinti vegyületet kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,48 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 2,94 (m, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,04 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 2,6 Hz, 3H);

MS LC-MS (MH⁺ = 431,7).

204. példa (F-6d eljárás)

25 **[3-Amino-6-(1-butilpiperidin-3-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon előállítása [(204) képletű vegyület]**

A cím szerinti vegyületet 50 mg (0,13 mmol) [3-amino-6-(piperidin-3-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanonból kiindulva állítjuk elő a [3-amino-6-(1-izopropilpiperidin-3-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon előállítására ismertetett eljárással. 27 mg (47%) cím szerinti terméket kapunk sárga, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 2,97 (m, 3H), 2,33 (m, 2H), 1,94 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,46 (m, 3H), 1,29 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H);

5 MS LC-MS (MH⁺ = 445,4).

205. példa (F-7a eljárás)

**2-{3-[3-Amino-2-(2,4-diklór-benzoil)benzofurán-6-il]fenil}acetamidin—
—trifluorecetsav előállítása [(205) képletű vegyület]**

160 mg (38,0 mmol) 3-[3-amino-2-(2,4-diklór-benzoil)-benzofurán-6-il]-
10 benzonitril 10 ml metanollal készült oldatát 0 °C-on, hidrogén-klorid gázzal
telítjük, és szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. Ezután az elegyet
még több hidrogén-klorid gázzal telítjük, és szobahőmérsékleten további
1 órán keresztül keverjük, amíg TLC szerint a kiindulási anyag elfogy. Az ol-
dószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékként kapott nyers 3-[3-amino-2-
15 -(2,4-diklór-benzoil)benzofurán-6-il]benzimidisav-metil-észtert 10 ml 7 N
metanolos ammóniaoldattal telítjük, és szobahőmérsékleten egy éjszakán ke-
resztül keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk. HPLC-vel végzett el-
választás után 34,4 mg (16,4%) 2-{3-[3-amino-2-(2,4-diklór-benzoil)benzofu-
rán-6-il]-fenil}acetamidin—trifluorecetsav terméket kapunk szilárd anyag
20 formájában.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 6,34 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,03 (d, J = 7,7
Hz, 1H), 5,94 (m, 3H), 5,86 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,77 (t, J = 7,4
Hz, 1H), 2,23 (s, 2H);

MS LC-MS (MH⁺ = 438,3), LC MS RT: 2,42 min.

25 206. példa (F-7b eljárás)

**3-[3-Amino-2-(2,4-diklór-benzoil)benzofurán-6-il]-N,N-dimetilbenzamidin
előállítása [(206) képletű vegyület]**

10 ml vízmentes metanolhoz 1,0 g (2,46 mmol) 3-[3-amino-2-(2,4-diklórben-
zoil)benzofurán-6-il]benzonitrilt adunk. Az oldatot ezután hidrogén-klorid
30 gázzal telítjük. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. Az
oldatot vákuumban koncentrálnak, és a maradék egy részét (0,070 g, 0,16

mmol) 2 ml vízmentes metanolban oldjuk inert atmoszférában. Az oldathoz 3,1 g (69 mmol) dimetil-amint adunk. Az elegyet ezután szobahőmérsékleten 72 órán keresztül keverjük. A kapott oldatot vákuumban koncentrálnak, és HPLC-vel tisztítjuk. 0,025 g (34,7%) 3-[3-amino-2-(2,4-diklór-benzoil)benzofurán-6-il]-N,N-dimetilbenzamidint kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH- d_4) δ : 7,99 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), d 7,78 (d, $J=8$ Hz 1H), d 7,69 (s, 1H), d 7,62-7,39 (m, 7H), d 2,98 (s, 6H);

LC-MS RT: 2,45 min, $M+H^+$: 452,3 / 454,2 / 456,2.

207. példa (F-8 eljárás)

10 [3-Amino-6-(3-metilaminofenil)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon előállítás [(207) képletű vegyület]

100 mg (0,25 mmol) [3-amino-6-(3-aminofenil)benzofurán-2-il]-(2,4-diklór-fenil)metanon, 7,5 μl (0,26 mmol) formaldehid, 75 mg (0,35 mmol) nátrium-triacetoxibórhidrid és 15 μl (0,25 mmol) ecetsav elegyét 1,2-diklóretánban szobahőmérsékleten egy éjszakán keresztül keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 5% - 30% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. 13,7 mg (13,2%) sárga, szilárd anyagot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,37 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,82 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,75 (dd, $J = 8,2$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 2,89 (s, 3H);

MS LC-MS ($MH^+ = 411,2$), RT = 3,47 min.

208. példa (F-9 eljárás)

25 [3-Amino-6-(piridin-3-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon—hidroklorid [(208) képletű vegyület]

80 mg (0,21 mmol) [3-amino-6-(piridin-3-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfe-nil)metanon 3 ml forró etanollal készült oldatához 0,16 ml (5,22 mmol, 25 ek-vivalens) tömény sósavoldatot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán keresztül, és 3 °C-on 24 órán keresztül tartjuk, amíg kristályos, szil-

lárd anyag képződik. A sárga csapadékot szűrjük, és hideg etanollal mossuk. 37,5 mg (42,8%) cím szerinti hidroklorid-sót kapunk.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,19 (s, 1H), 8,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,78 to 7,75 (m, 2H), 7,64 to 7,55 (m, 4H);

MS ES (MH⁺ = 383; retenciós idő = 2,48 min).

A fenti 195. F1 - 208. F9 példákban leírtak szerint eljárva, a megfelelő kiindulási anyagokból, amelyek könnyen beszerezhetők és/vagy a leírásban leírtak szerint előállíthatók, és a fentiekben ismertetett vagy egyéb, szakember számára ismert eljárásokkal állítjuk elő az 5. táblázatba foglalt további vegyületeket.

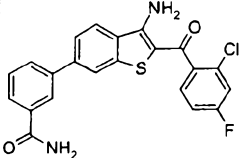
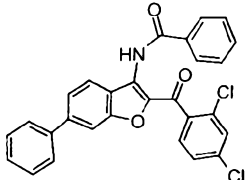
5. táblázat

15

F) eljárás alkalmazásával szintetizált vegyületek

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldószerre) vagy RT (perc)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III) általános képletű vegyületek szintézise**	(VI) vagy (VII) általános képletű vegyületek szintézise**	(I) általános képletű vegyületek szintézise
209.		R _f = 0,37 (75% EtOAc/HEX)	425,0	ker.	ker.	C-1, F-1
210.		R _f = 0,29 (100% EtOAc/HEX)	409,0	A-2	ker.	C-1, F-2
211.		R _f = 0,10 (HEX/EtOAc = 50/50)	496,0	ker.	ker.	C1, F-3

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldósze- re) vagy RT (perc)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III) ál- talános képletű vegyületek szintézi- se**	(VI) vagy (VII) álta- lános kép- letű ve- gyületek szintézise**	(I) általá- nos képle- tű vegyü- letek szin- tézise
212.		R _f = 0,08 (HEX/EtOAc = 50/50) 90% tisztaságú	519 / 521	ker.	ker.	C1, F-3
213.		R _f = 0,30 (CH ₂ Cl ₂ /MeOH = 90/10)	468,0	ker.	ker.	C-1, F-3, F-4
214.		R _f = 0,22 (50% EtOAc/HEX)	455,0	ker.	ker.	C-1, F-5
215.		R _f = 0,28 (100% EtOAc)	471,0	ker.	ker.	C-1, F-5
216.		R _f = 0,13 (50% EtOAc/HEX)	485,0	ker.	ker.	C-1, F-5
217.		RT = 2,55	452,3	ker.	ker.	C-1, F-7
218.		R _f = 0,10 (HEX/EtOAc = 50/50)	441	ker.	ker.	G, F-2

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldósze- re) vagy RT (perc)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III) ál- talanos képletű vegyületek szintézi- se**	(VI) vagy (VII) ál- talanos kép- letű ve- gyületek szintézise**	(I) általá- nos képle- tű vegyü- letek szin- tézise
219.		R _f = 0,08 (HEX/EtOAc = 50/50)	425	A-4	ker.	G, F-2
220.		RF = 0,75 (25% EA/Hex)	[Elemána- lízis ered- mények a C ₂₈ H ₁₇ Cl ₂ NO ₃ összegkép- let alapján: számított: 69,15 % C, 3,52 % H, 2,88 % N; talált: 69,01 %C, 3,57 %H, 2,84 %N]	ker.		B-1, F-1

Lábjegyzet:

- * LCMS körülmények: HPLC-elektrospray tömegspektrum (HPLC ES-MS) meghatározása Gilson HPLC rendszerrel, amely két Gilson 306 szivattyúval, egy Gilson 215 automata mintavevővel, egy Gilson dióda rendszer detektorral, egy YMC Pro C-18 oszloppal (2 x 23 mm, 120 Å), és z-spray elektrospray ionizációs Micromass LCZ egyetlen négypólusú tömeg-spektrométerrel van ellátva. A spektrumokat 120 - 1000 amu-val szkenneltük 2 másodpercen keresztül. Az ELSD (párologtató fényszórás detektor) adatokat is meghatároztuk egy analóg csatornán. Grádiens elúciót alkalmaztunk, A pufferként 0,02% TFA-t tartalmazó 2% acetonitril/víz elegyet, és B pufferként 0,02% TFA-t tartalmazó 2% víz/acetonitril elegyet és 1,5 ml/perc átfolyási sebességet alkalmazva. A mintákat az alábbiak szerint eluáltuk: 90% A 0,5 percen át, amelyet 95% B-ig növeltünk 3,5 perc alatt, és a 95% B értéket tartottuk 0,5 percen át, majd az oszlopot a kiindulási körülményekre állítottuk vissza 0,1 perc alatt. A teljes futtatási idő 4,8 perc.

** ker. jelentése kereskedelmi forgalomból beszerezhető.

G) általános eljárás

(I) általános képletű benzotiofének előállítása

A találmány szerinti benzotiofének előállítását az alábbi (G) reakcióvázlat szerinti eljárással szemléltetjük, és a 221. példában specifikusan ismertetjük.

5 221. példa (G eljárás)

**[3-Amino-6-(3-piridinil)-1-benzotiofén-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon
[(221) képletű vegyület]**

**1) lépés: (2-ciano-5-jódfenil)-dimetilaminometántioát előállítása [(221-1)
képletű vegyület]**

- 10 10,0 g (40,8 mmol) 2-ciano-5-jódfenol 100 ml acetonnal készült oldatához 0 °C-on, cseppenként hozzáadjuk 2,52 g (44,9 mmol, 1,1 ekvivalens) kálium-hidroxid 60 ml vízzel készült oldatát. A reakcióelegyet 45 percen keresztül keverjük, majd 30 perc alatt 0 °C-on hozzáadjuk 5,55 g (44,9 mmol, 1,1 ekvivalens) dimetiltiokarbamoil-klorid 60 ml acetonnal készült oldatát. A kapott
- 15 barna reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük, és etil-acetáttal és vízzel hígítjuk. A szerves fázist telített, vizes ammónium-klorid-oldattal, vízzel, és sóoldattal mossuk. Az egyesített vizes fázisokat etil-acetáttal újból extraháljuk, és a szerves fázist szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A nyerstermékként kapott olajat éter/hexán elegyből kristályosítva 10,3 g (76,0%) (2-ciano-5-jódfenil)-dimetilaminometántioátot ka-
- 20 punk bézs színű, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (aceton-d₆) δ: 7,89 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J = 8,1 Hz, 1 H), 3,44 (s, 6H);

MS ES (MH⁺ = 333);

- 25 R_f = 0,70 (30% etil-acetát/hexán).

**2) lépés: S-(2-ciano-5-jódfenil)dimetiltiokarbaminsav előállítása [(221-2)
képletű vegyület]**

- 10,0 g (30,1 mmol) (2-ciano-5-jódfenil)-dimetilaminometántioátot 200 °C-on, argon alatt melegítve 6 óra alatt megolvasztunk. A reakcióelegyet szobahő-
- 30 mérsékletre hűtjük, és a kapott barna, szilárd anyagot MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 20% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. 8,3 g (83,0%)

S-(2-ciano-5-jódifenil)dimetiltiokarbaminsavat kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (aceton-d₆). δ: 8,12 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,05 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,11 (széles s, 3H), 3,08 (széles s, 3H);

5 MS ES (MH⁺ = 333,0);

R_f = 0,53 (30% etil-acetát/hexán).

3) lépés: 2-ciano-5-jódtiofenol előállítása [(221-3) képletű vegyület]

3,0 g (9,0 mmol) S-(2-ciano-5-jódifenil)dimetiltiokarbaminsavhoz 30 ml vízmentes N,N-dimetilformamidban, argon alatt, 0 °C-on, cseppenként hozzáadunk 6,1 ml (27,1 mmol, 3,0 ekvivalens) 25%-os metanolos nátriummetoxid-oldatot. A kapott sárga reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet 100 ml 2 N sósavoldatba öntjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist szárítjuk, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. 2-ciano-5-jódtiofenol nyersterméket kapunk. A kapott
15 nyersterméket további tisztítás nélkül, közvetlenül felhasználjuk.

4) lépés: Köztitermék előállítása: 2-[(2',4'-diklórfenil)karbonil]-3-amino-6-jódbenzotiofén [(221-4) képletű vegyület]

3,0 mmol nyers 2-ciano-5-jódtiofenol és 673 mg (3,0 mmol) 2,2,4'-triklóracetofenon, valamint 10 ml vízmentes N,N-dimetilformamid elegyéhez 832
20 mg (6,0 mmol, 2,0 ekvivalens) kálium-hidroxidot adunk. A reakcióelegyet argon alatt, 80 °C-on 16 órán keresztül keverjük. A barna reakcióelegyet lehűtjük, és etil-acetáttal és vízzel hígítjuk. A szerves fázist telített, vizes ammónium-klorid-oldattal, vízzel, sóoldattal mossuk, és szárítjuk. Az oldószereket vákuumban elpárologtatjuk, és a nyersterméket MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 20% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük, majd hexánnal eldörzsöljük a terméket. 1,012 g (75,0%) cím szerinti benzotiofént kapunk.

¹H-NMR (aceton-d₆) δ: 8,24 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (széles s, 2H), 7,79 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J = 1,5, 0,9 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H);

30 MS ES (MH⁺ = 448/450);

R_f = 0,58 (30% etil-acetát/hexán).

5) lépés: Cím szerinti vegyület előállítása: [3-amino-6-(3-piridinil)-1-benzotiofén-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon [(221) képletű vegyület]

150 mg (0,33 mmol) (3-amino-6-jód-1-benzotiofén-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanon 1,2-dimetoxietánnal készült oldatát argonnal 30 percen keresztül gázmentesítjük. Ekkor hozzáadunk 39 mg (0,03 mmol, 0,1 ekvivalens) tetrakisz(trifenilfoszfin)palládium(0)-t, majd 41 mg (0,33 mmol, 1,0 ekvivalens) piridin-3-boronsavat és 4,0 ml 2 M vizes nátrium-karbonát-oldatot. A reakcióelegyet további 10 percen keresztül argonnal átfúvatjuk, majd 80 °C-on egy éjszakán (18 órán) keresztül melegítjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, vízzel, 10 sóoldattal mossuk, és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a nyersterméket MPLC-vel (Biotage) tisztítjuk, az eluálást 45 - 65% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. 37,5 mg (28,1%) cím szerinti terméket kapunk sárga, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (aceton-d₆) δ: 8,84 (dd, J = 2,7, 0,6 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,4, 0,6 Hz, 1 H), 8,00 (m, 2H), 7,87 (széles s, 2H), 7,68 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H); 7,44 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H);

LC-MS (ES MH⁺ = 399, RT = 2,71 min);

R_f = 0,08 (50% etil-acetát/hexán).

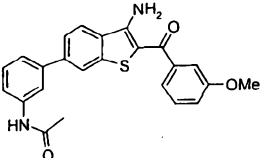
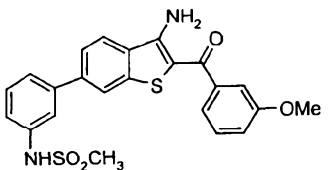
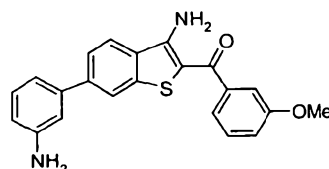
20

A fentiek szerint eljárva, megfelelő kiindulási anyagok alkalmazásával, amelyek könnyen hozzáférhetők és/vagy a leírásban ismertetett szintézissel előállíthatók, a fentiekben leírt eljárások vagy egyéb standard kémiai eljárások alkalmazásával állítjuk elő a 6. táblázatban ismertetett további vegyületeket.

6. táblázat

G) eljárás alkalmazásával szintetizált vegyületek

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldószere) vagy RT (perc)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III) általános képletű vegyületek szintézise**	(VI) vagy (VII) általános képletű vegyületek szintézise**	(I) általános képletű vegyületek szintézise
222		R _f = 0,08 (HEX/EtOAc = 50/50)	491/493	ker.	ker.	G
223		R _f = 0,58 (HEX/EtOAc = 70/30)	434	ker.	ker.	G
224		R _f = 0,08 (HEX/EtOAc = 50/50)	383	A-4	ker.	G
225		R _f = 0,45 (HEX/EtOAc = 70/30)	443/445	ker.	ker.	G
226		R _f = 0,08 (HEX/EtOAc = 60/40)	361	ker.	ker.	G
227		R _f = 0,32 (HEX/EtOAc = 70/30)	385	ker.	ker.	G

Példa száma	Szerkezet	R _f (TLC oldószere) vagy RT (perc)*	LC/MS ([M+H] ⁺)	(III) általános képletű vegyületek szintézise**	(VI) vagy (VII) általános képletű vegyületek szintézise**	(I) általános képletű vegyületek szintézise
228		R _f = 0,12 (HEX/EtOAc = 60/40)	417	ker.	ker.	G
229		R _f = 0,14 (HEX/EtOAc = 60/40)	453	ker.	ker.	G
230		R _f = 0,10 (HEX/EtOAc = 70/30)	375	ker.	ker.	G

Lábjegyzet:

* LCMS körülmények: HPLC-elektrospray tömegspektrum (HPLC ES-MS) meghatározása Gilson HPLC rendszerrel, amely két Gilson 306 szivattyúval, egy Gilson 215 automata mintavevővel, egy Gilson dióda rendszer detektorral, egy YMC Pro C-18 oszloppal (2 x 23 mm, 120 Å), és z-spray elektrospray ionizációs Micromass LCZ egyetlen négypólusú tömeg-spektrométerrel van ellátva. A spektrumokat 120 - 1000 amu-val szkenneltük 2 másodpercen keresztül. Az ELSD (párologtató fényszórás detektor) adatokat is meghatároztuk egy analóg csatornán. Grádiens elúciót alkalmaztunk, A pufferként 0,02% TFA-t tartalmazó 2% acetonitril/víz elegyet, és B pufferként 0,02% TFA-t tartalmazó 2% víz/acetonitril elegyet és 1,5 ml/perc átfolyási sebességet alkalmazva. A mintákat az alábbiak szerint eluáltuk: 90% A 0,5 percen át, amelyet 95% B-ig növeltünk 3,5 perc alatt, és a 95% B értéket tartottuk 0,5 percen át, majd az oszlopot a kiindulási körülményekre állítottuk vissza 0,1 perc alatt. A teljes futtatási idő 4,8 perc.

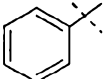
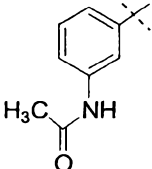
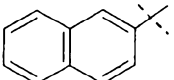
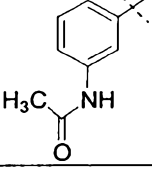
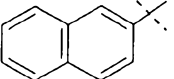
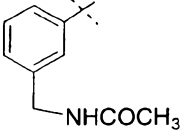
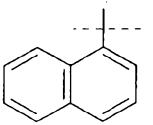
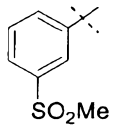
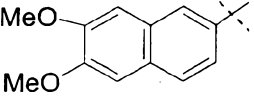
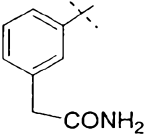
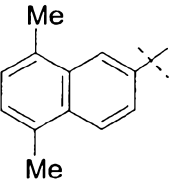
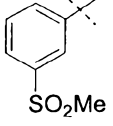
** ker. jelentése kereskedelmi forgalomból beszerezhető.

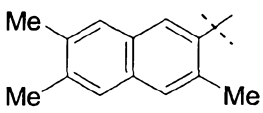
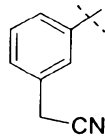
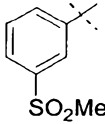
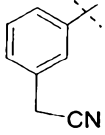
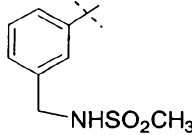
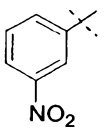
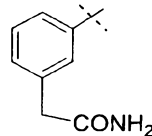
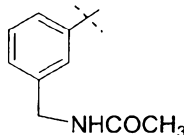
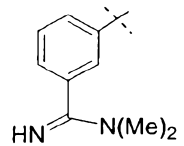
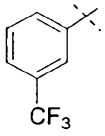
A leírásban ismertetett vagy szakember számára ismert egyéb eljárásokkal, megfelelő kiindulási anyagok és/vagy köztitermékek alkalmazásával, amelyek szakember számára nyilvánvalóak, előállíthatunk további (I) általános képletű vegyületeket is.

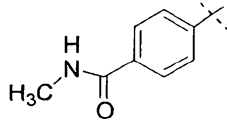
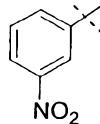
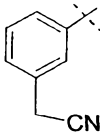
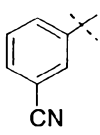
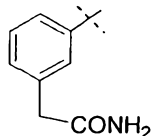
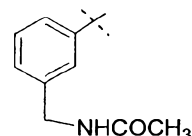
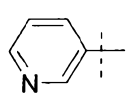
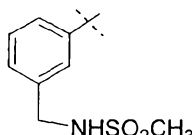
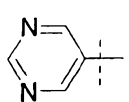
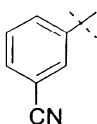
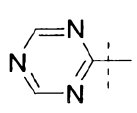
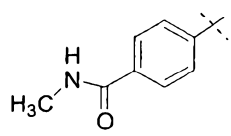
5

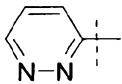
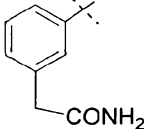
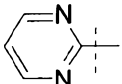
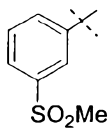
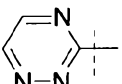
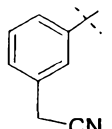
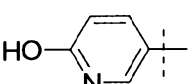
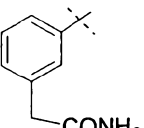
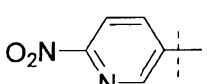
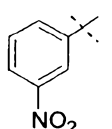
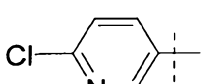
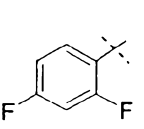
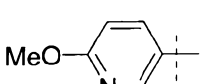
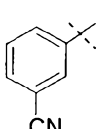
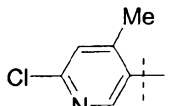
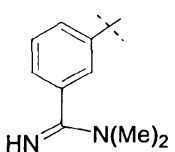
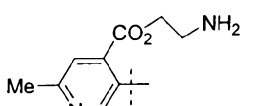
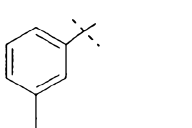
7. táblázat

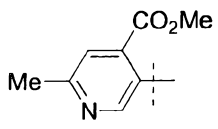
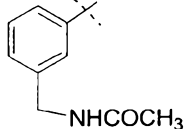
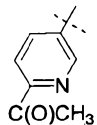
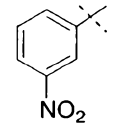
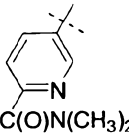
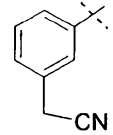
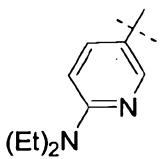
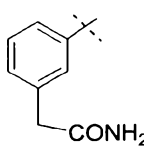
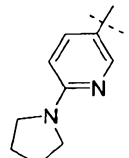
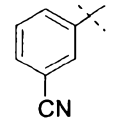
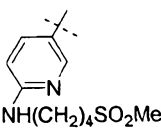
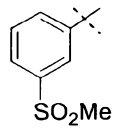
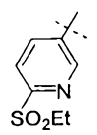
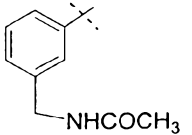
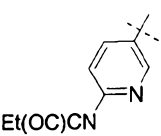
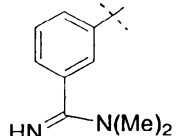
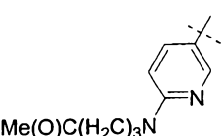
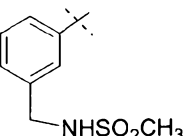
(I) általános képletű vegyületek

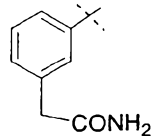
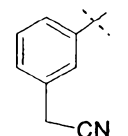
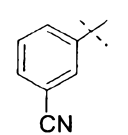
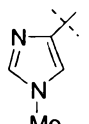
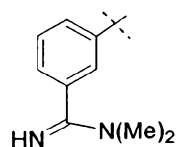
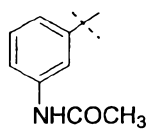
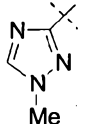
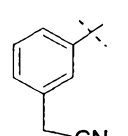
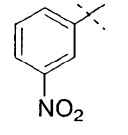
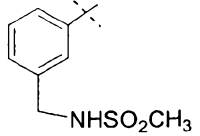
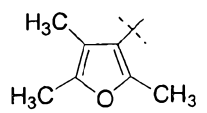
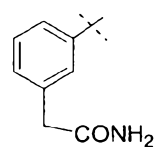
Példa száma	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
231	O	PhCO-		H		H	H
232	O	H		H		H	H
233	S	H		H		H	H
234	O	H		H		H	H
235	O	H		H		H	H
236	O	H		H		H	H

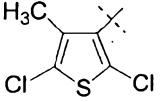
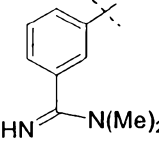
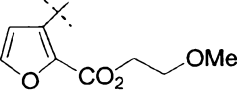
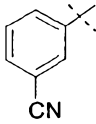
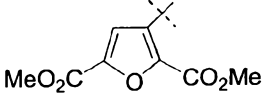
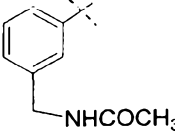
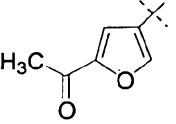
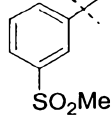
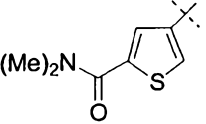
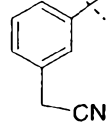
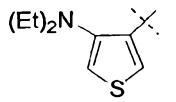
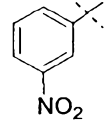
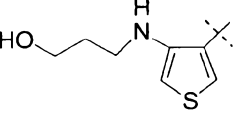
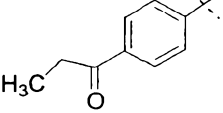
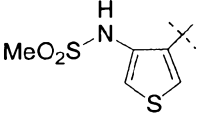
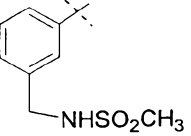
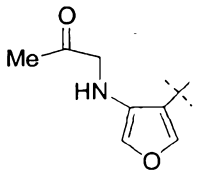
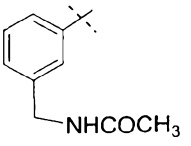
Példa száma	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
237	S	H		H		H	H
238	O	H	4-Cl-Ph-	H		H	H
239	O	H	3-NO ₂ Ph-	H		H	H
240	S	H	4-CN-Ph-	H		H	H
241	S	H	2,4,6-triCl-Ph-	H		H	H
242	O	H	3,4,5-triMe-Ph	H		OH	H
243	O	H	4-CF ₃ -Ph-	H		H	H
244	O	H	3-CH ₃ CO-Ph	H		H	H
245	O	H	4-(COOH)-Ph-	H		H	H

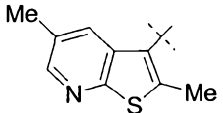
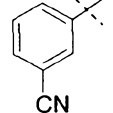
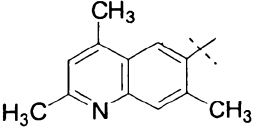
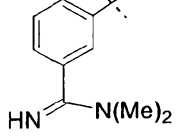
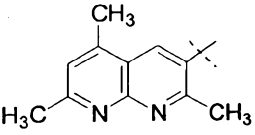
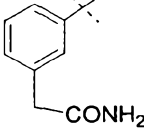
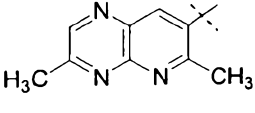
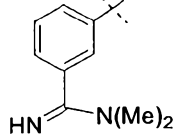
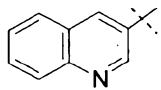
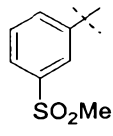
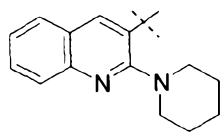
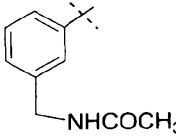
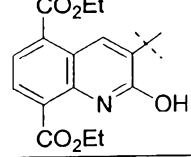
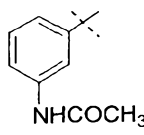
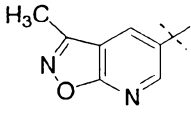
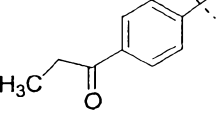
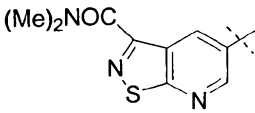
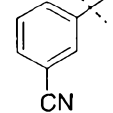
Példa száma	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
246	O	Et	3-(CO ₂ Et)-Ph-	H		H	H
247	O	H	4-[CON(Me) ₂]-Ph	H		H	H
248	O	H	3-(NHCH ₂ CH ₂ SO ₂ Me)-Ph	H		H	H
249	O	Me	4-(NHSO ₂ Me)-Ph	H		H	H
250	O	H	3-(NHCOEt)-Ph	H		H	H
251	O	H	4-(NH-(CH ₂) ₄ -COMe)-Ph	H		OMe	H
252	S	H		H		H	H
253	S	H		H		H	H
254	O	H		H		H	H

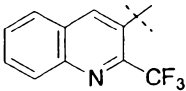
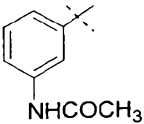
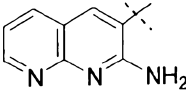
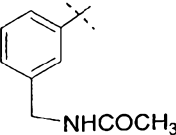
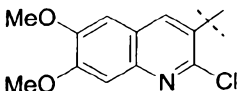
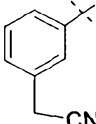
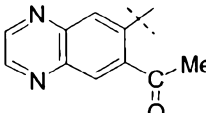
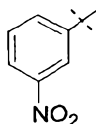
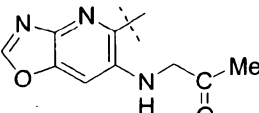
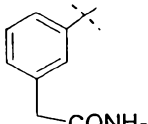
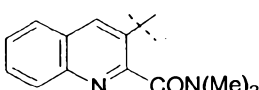
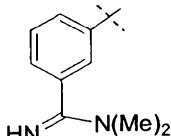
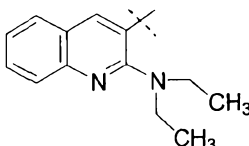
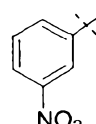
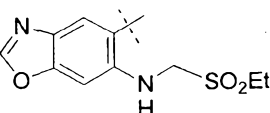
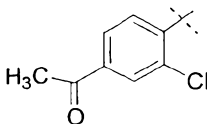
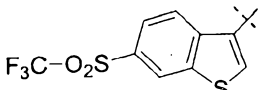
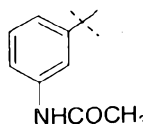
Példa száma	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
255	O	H		H		H	H
256	O	Ac		H		H	H
257	O	H		H		Me	H
258	O	H		H		H	H
259	O	H		H		H	H
260	O	H		H		H	H
261	S	H		H		Cl	H
262	S	H		H		H	H
263	O	H		H		H	OH

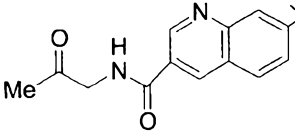
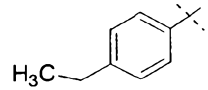
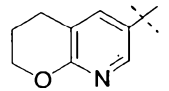
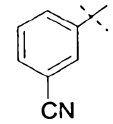
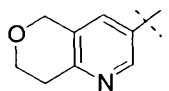
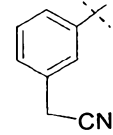
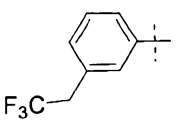
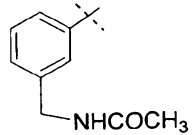
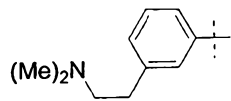
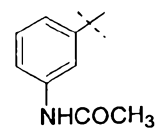
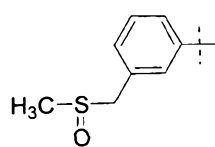
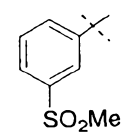
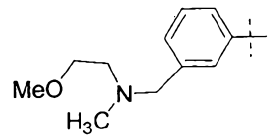
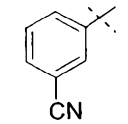
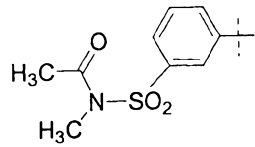
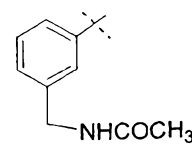
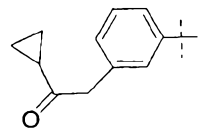
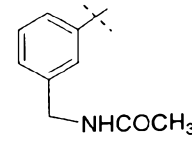
Példa száma	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
264	O	Me		H		H	H
265	O	H		H		Me	H
266	O	H		H		Cl	H
267	O	Et		H		CF ₃	H
268	O	H		H		OH	H
269	O	H		H		F	H
270	S	Et		H		EtO	H
271	O	Et		H		Cl	H
272	O	Me		H		CF ₃ O	H

Példa száma	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
273	O	H		H		CH ₃	H
274	O	H		H		H	H
275	O	H		H		H	H
276	S	H		H		H	H
277	S	H		H		H	H
278	O	H		H		H	H
279	S	H		H		H	
280	S	H		H		Cl	H
281	O	H		H		F	H

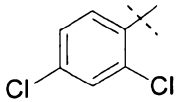
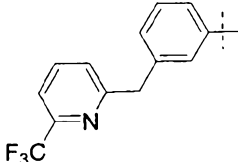
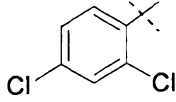
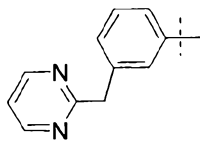
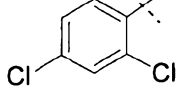
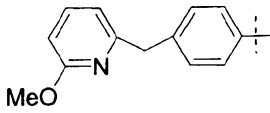
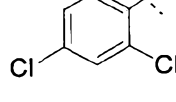
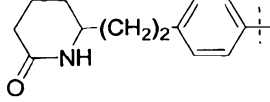
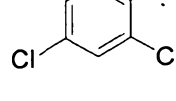
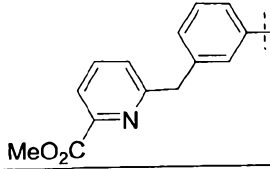
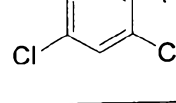
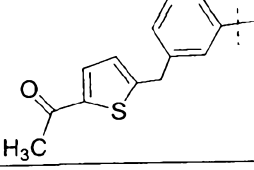
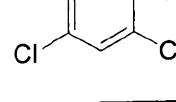
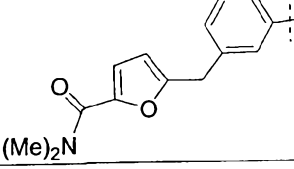
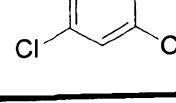
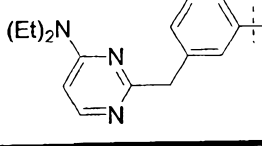
Példa száma	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
282	O	H		H		Me	H
283	O	H		H		H	OMe
284	S	Me		H		OH	H
285	O	H		H		H	H
286	O	H		H		H	H
287	O	Et		H		H	H
288	O	H		H		OH	H
289	O	Me		H		H	H
290	O	H		H		H	H

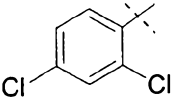
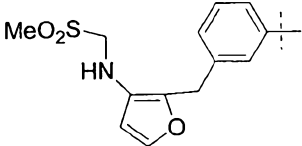
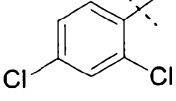
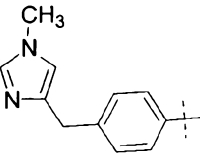
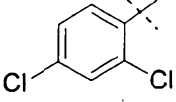
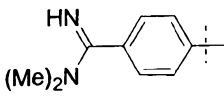
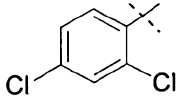
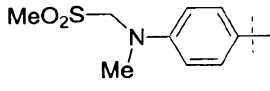
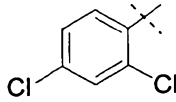
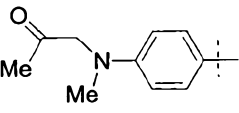
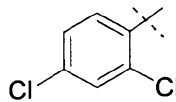
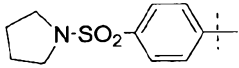
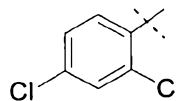
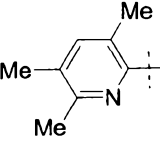
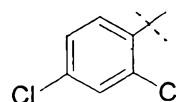
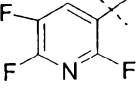
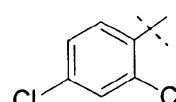
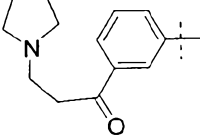
Példa száma	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
291	O	H		H		H	Cl
292	S	H		H		H	H
293	S	H		H		H	H
294	O	H		H		H	CF ₃
295	O	H		H		OMe	H
296	O	H		H		OH	H
297	O	Et		H		Me	H
298	O	H		H		Cl	H
299	O	H		H		F	H

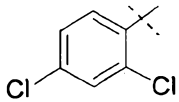
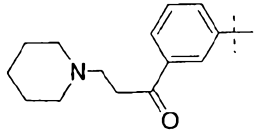
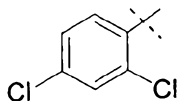
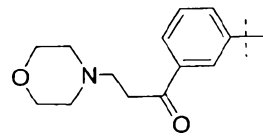
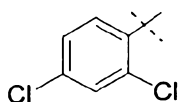
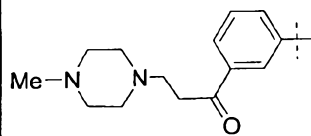
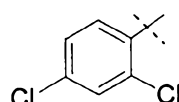
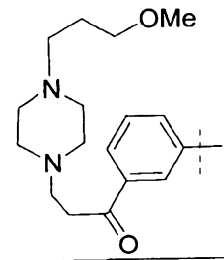
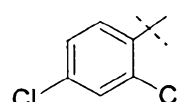
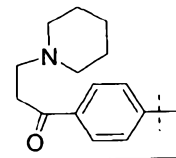
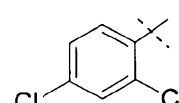
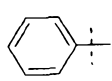
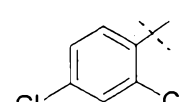
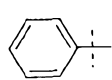
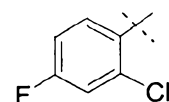
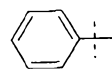
Példa száma	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
300	O	H		H		Et	H
301	S	H		H		CF ₃ O	H
302	S	Me		H		H	H
303	O	H		H		H	H
304	O	H		H		Me	H
305	O	H		H		OH	H
306	O	H		H		H	H
307	O	H		H		H	H
308	O	H		H		H	OH

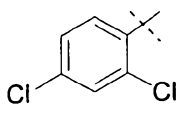
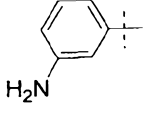
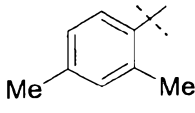
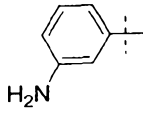
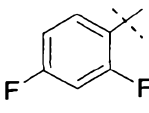
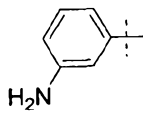
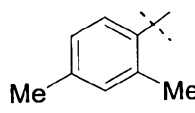
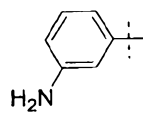
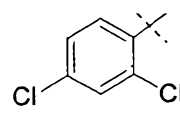
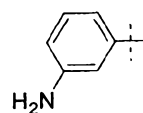
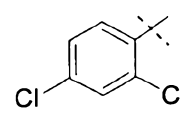
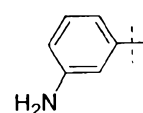
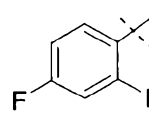
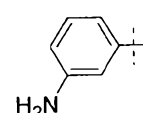
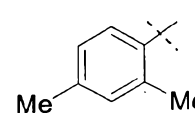
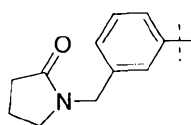
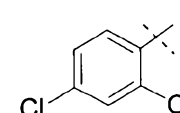
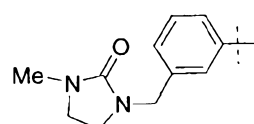
Példa száma	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
309	O	H		H		H	H
310	O	H		H		H	H
311	O	H		H		OH	H
312	S	H		Cl		H	F
313	O	H		Me		H	Cl
314	O	H		CF ₃		H	H
315	O	H		CF ₃ O		OMe	H
316	O	H		OH		H	OMe
317	O	H		OH		H	Me

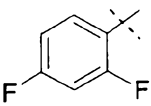
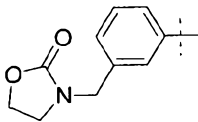
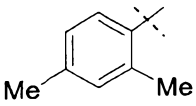
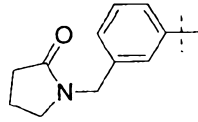
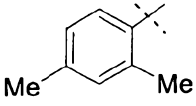
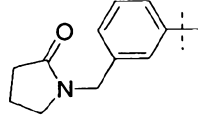
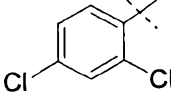
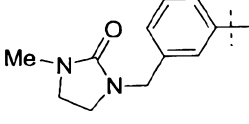
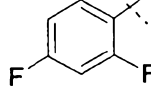
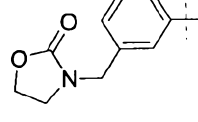
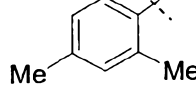
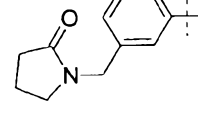
Példa száma	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
318	O	H		OMe		H	H
319	O	H		H		H	H
320	O	H		H		H	H
321	O	H		H		H	H
322	O	H		H		H	H
323	O	H		H		Me	H
324	O	H		H		H	H
325	O	H		H		H	H

Példa száma	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
326	O	H		H		H	H
327	O	H		H		H	Cl
328	O	H		H		H	H
329	O	H		H		H	H
330	O	H		H		H	H
331	O	H		H		H	OH
332	O	H		H		Me	H
333	O	H		H		H	H

Példa száma	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
334	O	H		H		H	H
335	O	H		H		H	MeO
336	O	H		H		H	H
337	O	H		H		MeO	H
338	O	H		H		H	H
339	O	H		H		H	H
340	O	H		H		H	Cl
341	O	H		H		H	H
342	O	H		H		H	H

Példa száma	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
343	O	H		H		OH	H
344	O	H		H		H	H
345	O	H		H		H	H
346	O	H		H		H	H
347	O	H		H		H	H
348	O	H		OH		H	H
349	O	H		H		H	OH
350	O	H		OH		H	H

Példa száma	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
351	O	H		OH		H	H
352	O	H		H		OH	H
353	S	H		H		H	OH
354	O	H		OH		OH	H
355	O	H		F		H	H
356	O	H		H		H	F
357	O	H		F		H	F
358	O	H		H		H	H
359	O	H		H		H	H

Példa száma	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
360	O	H		H		H	H
361	S	H		H		H	H
362	O	H		OH		H	H
363	O	H		H		OH	H
364	O	H		H		OH	H
365	S	H		H		H	OH

Találmány értelmében alkalmazható készítmények

5 Az (I) általános képletű vegyületeket gyógyászatilag elfogadható készítmények formájában alkalmazhatjuk az alábbiakban ismertetett állapotok kezelésére. A gyógyászatilag elfogadható készítmény egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaz gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal összekeverve. A gyógyászatilag elfogadható hordozóanyag bármely olyan hordozóanyag lehet, amely viszonylag nem toxikus és ártalmatlan a betegre nézve olyan koncentrációban, amely a hatóanyag hatékony mennyiségével összhangban van

úgy, hogy a hordozóanyagnak tulajdonítható bármely mellékhatás nem rontja le a hatóanyag előnyös hatását.

A találmány szerinti készítmények előállítására alkalmazható, szokásos gyógyászati segédanyagok az adagolás módjától függően az alábbiak lehetnek:

- 5 savasítószer (például ecetsav, citromsav, fumársav, sósav, salétromsav, stb.);
- lúgosítószer (például ammóniaoldat, ammónium-karbonát, dietanol-amin, monoetanol-amin, kálium-hidroxid, nátrium-borát, nátrium-karbonát, nátrium-hidroxid, trietanol-amin, trolamin, stb.);
- 10 adszorbensek (például porított cellulóz, aktív szén, stb.);
- aeroszol hajtóanyagok (például szén-dioxid, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ és CClF_3 , stb.);
- levegőkiszorító szer (például nitrogén és argon);
- antifungális konzerválószer (például benzoésav, butilparaben, metilparaben, propilparaben, nátrium-benzoát);
- 15 antimikrobás konzerválószer (például benzalkónium-klorid, benzetónium-klorid, benzil-alkohol, cetilpiridinium-klorid, klórbutanol, fenol, feniletil-alkohol, fenilhigany(II)-nitrát és timerozál);
- antioxidánsok (például aszkorbinsav, aszkorbil-palmitát, butilezett hidroxianizol, butilezett hidroxitoluol, hipofoszforsav, monotioglicerin, propilgalát, nátrium-aszkorbát, nátrium-biszulfit, nátrium-formaldehid-szulfoxilát, nátrium-metabiszulfit);
- 20 kötőanyagok (például blokk polimerek, természetes és szintetikus gumi, poliakrilátok, poliuretánok, szilikonok, polysziloxánok és sztirol-butadién kopolimerek);
- 25 pufferanyagok (például kálium-metafoszfát, dikálium-foszfát, nátrium-acetát, vízmentes nátrium-citrát és nátrium-citrát-dihidrát);
- hordozóanyagok (például akácszirup, aromás szirup, aromás elixír, cseresznyeszirup, kakaószirup, narancsszirup, szirup, kukoricaolaj, ásványolaj, fől-

dimogyoróolaj, szezámolaj, bakteriosztatikus nátrium-klorid injekció és bakteriosztatikus víz injekciókészítéshez);

kelátképzőszerek (például edetát-dinátrium és edetinsav);

- 5 színezőanyagok (például FD&C Vörös No. 3, FD&C Vörös No. 20, FD&C Sárga No. 6, FD&C Kék No. 2, FD&C Zöld No. 5, D&C Narancs No. 5, D&C Vörös No. 8., karamell és vas(III)-oxid vörös;

derítőanyagok (például bentonit);

emulgeálószer (például akácmézga, cetomakrogol, cetil-alkohol, gliceril-monosztearát, lecitin, szorbitán-monooleát, polioxietilén-50-monosztearát);

- 10 kapszulázószer (például zselatin és cellulóz-acetát-ftalát);

ízesítőanyagok (például ánizsolaj, fahéjolaj, kakaó, mentol, narancsolaj, borsmentaolaj és vanillin);

nedvesítőszerek (például glicerín, propilén-glikol és szorbit);

hígítószerek (például ásványolaj és glicerín);

- 15 olajok (például arachisizsolaj, ásványolaj, olivaj, földimogyoróolaj, szezámolaj és növényi olaj);

balzsam alapanyagok (például lanolin, hidrofil kenőcs, polietilén-glikol kenőcs, vazelin, hidrofil vazelin, fehér kenőcs, sárga kenőcs és rózsavíz kenőcs);

- 20 penetrációfokozók (transzdermális adagoláshoz) (például monohidroxi- vagy polihidroxi-alkoholok, egy- vagy többértékű alkoholok, telített vagy telítetlen zsíralkoholok, telített vagy telítetlen zsírsav-észterek, telített vagy telítetlen dikarbonsavak, esszenciális olajok, foszfatidil-származékok, cefalin, terpének, amidok, éterek, ketonok és karbamidok);

- 25 képlékenyítőszerek (például dietil-ftalát és glicerín);

oldószer (például etanol, kukoricaolaj, gyapotmagolaj, glicerín, izopropánol, ásványolaj, olajsav, földimogyoróolaj, tisztított víz, injekciókészítésre alkalmas víz, steril víz injektálásra és steril víz irrigálásra);

erősítőszer (például cetil-alkohol, cetil-észterek, viasz, mikrokristályos viasz, paraffin, sztearil-alkohol, fehér viasz és sárga viasz);

kúp-alapanyagok [például kakaóvaj és poli(etilén-glikol)-ok (elegyek)];

felületaktív szerek (például benzalkónium-klorid, nonoxinol 10, oxtoxinol-9, poliszorbát-80, nátrium-lauril-szulfát és szorbitán-monopalmitát);

szuszpendálószer (például agar, bentonit, karbomerek, karboximetilcellulóz-nátrium, hidroxietil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropil-metilcellulóz, kaolin, metilcellulóz, tragantgyanta és veegum);

édesítőszer (például aszpartám, dextróz, glicerin, mannit, propilén-glikol, szacharin-nátrium, szorbit és szacharóz);

tabletta tapadásgátlók (például magnézium-sztearát és talkum);

tabletta kötőanyagok (például akácmézga, alginsav, karboximetilcellulóz-nátrium, kompresszálnakó cukor, etilcellulóz, zselatin, cseppfolyós glükóz, metilcellulóz, nem-térhálós poli(vinil-pirrolidon) és előzselatinált keményítő);

tabletta és kapszula hígítóanyagok (például kétbázisos kalcium-foszfát, kaolin, laktóz, mannit, mikrokristályos cellulóz, porított cellulóz, kicsapott kalcium-karbonát, nátrium-karbonát, nátrium-foszfát, szorbit és keményítő);

tablettabevonó anyagok (például folyékony glükóz, hidroxietil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropil-metilcellulóz, metilcellulóz, etilcellulóz, cellulóz-acetát-ftalát és sellak);

segédanyagok tabletták közvetlen kompresszálnásához (például kétbázisos kalcium-foszfát);

tabletta dezintegrálószer (például alginsav, karboximetilcellulóz-kalcium, mikrokristályos cellulóz, polakrillin-kálium, térhálós poli(vinil-pirrolidon), nátrium-alginát, nátrium-keményítő-glikolát és keményítő);

tabletta csúsztatóanyagok (például kolloidális szilícium-dioxid, kukoricakeményítő és talkum);

tabletta kenőanyagok (például kalcium-sztearát, magnézium-sztearát, ásványolaj, sztearinsav és cink-sztearát);

tabletta/kapszula homályosító anyagok (például titán-dioxid);

tablettafényesítő szerek (például karnaubaviasz és fehér viasz);

5 sűrítőszerek (például méhviasz, cetil-alkohol és paraffin);

tonizálószer (például dextróz és nátrium-klorid);

viszkozitásnövelő szerek (például alginsav, bentonit, karbomerek, karboximetilcellulóz, nátrium-metilcellulóz, poli(vinil-pirrolidion), nátrium-alginát és tragantgyanta); és

10 nedvesítőszerek (például heptadekaetilén-oxacetanol, lecitinek, szorbit-monooleát, polioxietilén-szorbit-monooleát és polioxietilén-sztearát).

A találmány szerinti vegyületeket a gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagokkal szakember számára jól ismert módon adagolhatjuk, bármely hatékony, szokásos dózisegység forma alkalmazásával, amelyek azonnali, lassú vagy
15 időzített hatóanyagfelszabadulást biztosító készítmények lehetnek, például az alábbiak.

Orális adagolásra a vegyületeket szilárd vagy folyékony készítményekké, például kapszulává, pirulává, tablettává, pasztillává, gyógycukorkává, olvadékká, porrá, oldattá, szuszpenzióvá vagy emulzióvá formálhatjuk gyógyászati
20 készítmények előállítására szokásosan alkalmazott eljárásokkal. A szilárd egységdózis forma lehet egy kapszula, amely egy szokásos kemény- vagy lágyfalú zselatin kapszula lehet, amely például felületaktív szereket, csúsztatóanyagokat és inert töltőanyagokat, például laktózt, szacharózt, kalciumfoszfátot és kukoricakeményítőt tartalmaz.

25 Egy másik kiviteli alakban a találmány szerinti vegyületeket szokásos tablettalapanyagokkal, például laktózzal, szacharózzal vagy gabonakeményítővel, kötőanyagokkal, például akácmézzgával, kukoricakeményítővel vagy zselatinnal, dezintegrálószerekkel (amelyek feladata a beadás után a tablettá oldódásának és felbomlásának elősegítése), például burgonyakeményítővel, alginsavval, kukoricakeményítővel, és guárgyántával, tragantgyántával, akácméz-
30

gával, kenőanyagokkal (amelyek célja a tablettá granulátum folyóképességének javítása és a tablettáanyag tablettázó szerszámhoz és lyukasztó szerszám felületéhez való tapadásának megakadályozása), például talkummal, sztearinsavval vagy magnézium-, kalcium- vagy cink-sztearáttal, festékanyagokkal, 5 színezőanyagokkal és ízesítőanyagokkal, például borsmentával, gaulteriaolajjal vagy cseresznyearomával (amellyel a tabletták esztétikus minőségét javítjuk, és a beteg számára elfogadhatóbbá tesszük azokat) tablettázhatjuk. Megfelelő segédanyagok az orális folyékony dózisformákban való alkalmazásra használatos segédanyagok, például a dikalcium-foszfát és a hígítóanyagok, 10 például a víz és alkoholok, például etanol, benzil-alkohol és poli(etilén-alkohol)-ok, gyógyászati lag elfogadható felületaktív szerekkel, szuszpendálószerekkel vagy emulgeálószerekkel kombinációban, vagy anélkül. További különféle anyagok is jelen lehetnek bevonatként, vagy a dózisegység fizikai formájának egyéb módon történő módosítására. Például a tabletták, pirulák és 15 kapszulák sellakkal, cukorral vagy mindkettővel be lehetnek vonva.

A diszpergálható porok és granulák vizes szuszpenziók előállítására alkalmazhatók. Ezekben a hatóanyag egy diszpergáló- vagy nedvesítőszerrel, egy szuszpendálószerrel és egy vagy több konzerválószerrel van összekeverve. Megfelelő diszpergáló- vagy nedvesítő- és szuszpendálószerek például a fent 20 említettek. További segédanyagok, például a fent említett édesítőszer, ízesítőszer és színezőanyagok is lehetnek a készítményben.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények olaj-a-vízben emulziók is lehetnek. Az olajos fázis lehet egy növényi olaj, például folyékony paraffin, vagy növényi olajok elegye. Megfelelő emulgeálószer lehet például (1) 25 természetben előforduló gyanták, például akácmézga és tragantgyanta, (2) természetben előforduló foszfatidok, például szójabab és lecitin, (3) zsírsavakból és hexit-anhidridekből származó észterek vagy parciális észterek, például szorbitán-monooleát, (4) a fenti parciális észterek etilén-oxiddal alkotott kondenzációs termékei, például poli(oxi-etilén)-szorbitán-monooleát. Az 30 emulziók édesítő- és ízesítőszereket is tartalmazhatnak.

Az olajos szuszpenziókat úgy formálhatjuk, hogy a hatóanyagot egy növényi olajban, például arachiszolajban, olivaolajban, szezámolajban vagy kókusz-

olajban, vagy egy ásványi olajban, például folyékony paraffinban szuszpen-
dáljuk. Az olajos szuszpenziók tartalmazhatnak sűrítőanyagot, például méh-
viaszt, kemény paraffint vagy cetil-alkoholt. A szuszpenziók egy vagy több
konzerválószer, például etil- vagy n-propil-p-hidroxibenzoátot; egy vagy
5 több színezőanyagot; egy vagy több ízesítőanyagot; és egy vagy több édesítő-
anyagot, például szacharózt vagy szacharint is tartalmazhatnak.

A szirupokat és elixireket édesítőszerrel, például glicerinnel, propilénгли-
kollal, szorbittal vagy szacharózzal formálhatjuk. Az ilyen készítmények egy
lágyítószer és konzerválószer, például metil- és propil-parabeneket, és íze-
10 sítő- és színezőanyagokat is tartalmazhatnak.

A találmány szerinti vegyületeket parenterálisan, azaz szubkután módon,
intravénásan, intraokulárisan, intraszinoviálisan, intramuszkulárisan vagy
intraperitoneálisan is adagolhatjuk injektálható dózisformákban, fiziológiásan
elfogadható hígítóanyagban, gyógyászati hordozóanyaggal, amely lehet egy
15 steril folyadék vagy folyadékok elegye, például víz, sóoldat, vizes dextróz és
hasonló cukoroldatok, alkohol, például etanol, izopropanol vagy hexadecil-al-
kohol, glikolok, például propilénглиkol vagy poli(etilénглиkol), glicerín-ketá-
lok, például 2,2-dimetil-1,1-dioxolán-4-metanol, éterek, például poli(etilén-
глиkol)-400, olaj, zsírsav, zsírsav-észter vagy zsírsav-glicerid vagy egy ace-
20 tilezett zsírsav-glicerid, gyógyászati lag elfogadható felületaktív szerek, pél-
dával szappanok vagy detergensok, szuszpendálószerok, például pektin, karbo-
merek, metilcellulóz, hidroxipropil-cellulóz vagy karboximetil-cellulóz vagy
emulgeálószerok vagy egyéb gyógyászati adjuvánsok hozzáadásával vagy
anélkül.

25 A találmány szerinti parenterális készítményekben alkalmazható olajokra pél-
daként említhetők a kőolaj, állati, növényi vagy szintetikus eredetű olajok,
példával földimogyoróolaj, szójaolaj, szezámolaj, gyapotmagolaj, kukorica-
olaj, olívaolaj, petrolátum vagy ásványolaj.

Megfelelő zsírsavak közé tartoznak az olajsav, sztearinsav, izosztearinsav és
30 mirisztílsav. Megfelelő zsírsav-észterek például az etil-oleát és izopropil-mi-
risztát. Megfelelő szappanok például a zsírsavak alkálifémsói, ammóniumsói
és trietanol-amin-sói, és megfelelő detergensok például a kationos detergen-

sek, így például a dimetil-dialkil-ammónium-halogenidek, alkil-piridinium-halogenidek és alkilamin-acetátok; és az anionos detergenssek, például alkil-, aril- és olefin-szulfonátok, alkil-, olefin-, éter- és monoglicerid-szulfátok és szulfoszukcinátok; a nem-ionos detergenssek, például zsír-amin-oxidok, zsír-
5 sav-alkanol-amidok és poli(oxietilén-oxipropilén)-ek vagy etilén-oxid és propilén-oxid kopolimerek; és az amfoter detergenssek, például alkil-béta-amino-propionátok és 2-alkilimidazolin kvaterner ammóniumsók, valamint ezek elegyei.

10 A találmány szerinti parenterális készítmények rendszerint körülbelül 0,5 tömeg% - körülbelül 25 tömeg% hatóanyagot tartalmaznak oldott formában. Előnyösen konzerválószerket és puffereket is alkalmazhatunk. Az injekció helyén az irritáció minimalizálása vagy elkerülése érdekében az ilyen készítmények nem-ionos felületaktív szert tartalmazhatnak, amelynek hidrofíl-lipofil egyensúlya (HLB) körülbelül 12 - körülbelül 17. A felületaktív szer
15 mennyisége az ilyen készítményekben körülbelül 5 - körülbelül 15 tömeg% lehet. A felületaktív szer lehet egyetlen komponens, amelynek HLB értéke a fenti, vagy két vagy több komponens elegye, amely a kívánt HLB értékkel rendelkezik.

20 A parenterális készítményekben alkalmazott felületaktív szerekre példaként említhetők a polietilén-szorbitán-zsírsav-észterek, például a szorbitán-mono-oleát és az etilén-oxid hidrofób bázissal alkotott nagy móltömegű adduktumai, amelyet propilén-oxid és propilén-glikol kondenzálásával állítunk elő.

A gyógyászati készítmények steril, injektálható vizes szuszpenziók formájában lehetnek. Az ilyen szuszpenziókat ismert eljárásokkal formálhatjuk megfelelő diszpergáló- vagy nedvesítőszeres és szuszpendálószeres, például nátrium-karboximetilcellulóz, metilcellulóz, hidroxipropilmetil-cellulóz, nátrium-alginát, poli(vinilpirrolidon), tragantgyanta és akácmézga alkalmazásával; a diszpergáló- vagy nedvesítőszeres lehetnek természetben előforduló foszfatidok, például lecitin, alkilén-oxid zsírsavval alkotott kondenzációs termékei,
25 például poli(oxi-etilén)-sztearát, etilén-oxid és zsírsavból és hexitből származó parciális észter kondenzációs terméke, például polioxietilén-szorbit-mono-
30

oleát vagy etilén-oxid és zsírsavból és hexit-anhidridből származó parciális észter kondenzációs terméke, például polioxietilén-szorbitán-monooleát.

A steril, injektálható készítmény steril injektálható oldat vagy szuszpenzió is lehet egy nem-toxikus, parenterálisan elfogadható hígítóanyagban vagy oldó-
5 szerben. Az alkalmazható hígítóanyagok és oldószerek közé tartozik a víz, a Ringer-oldat, az izotóniás nátrium-klorid-oldatok és az izotóniás glükózolda-
tok. Ezenkívül steril, fixált olajokat is szokásosan alkalmazhatunk oldószer-
ként vagy szuszpendáló közegként. Erre a célra bármely enyhe fixált olaj al-
kalmazható, így például szintetikus mono- és digliceridek. Ezenkívül, az in-
10 jektálható készítmények előállítására alkalmazhatunk zsírsavakat, például olajsavat is.

A találmány szerinti vegyületeket kúp formájában is adagolhatjuk a ható-
anyag rektálisan bejuttatására. Ezeket a készítményeket úgy állíthatjuk elő,
hogy a hatóanyagot megfelelő, nem irritáló segédanyaggal összekeverjük,
15 amely szokásos hőmérsékleten szilárd, azonban a rektális hőmérsékleten fo-
lyékony, ezért a rektumban megolvadva a hatóanyag szabaddá válik. Ilyen
anyagok például a kakaóvaj és a poli(etilén-glikol).

A találmány szerinti készítmények lehetnek transzdermális adagolásra alkal-
mas eszközök (tapaszok) is. Az ilyen transzdermális tapaszokat a találmány
20 szerinti vegyületek szabályozott mennyiségben történő folyamatos vagy sza-
kaszos infúziója céljából alkalmazhatjuk. A hatóanyagok adagolására alkal-
mas transzdermális tapaszok előállítása és alkalmazása szakirodalomból jól
ismert [lásd például US 5023252 számú szabadalmi iratot (megadás napja
1991. június 11.), amelynek tartalma referenciaként leírásunk részét képezi].
25 Az ilyen tapaszokat a gyógyászati hatóanyagok folyamatos, pulzáló vagy
igény szerinti adagolására alkalmas formában állíthatjuk elő.

A parenterális adagolásra alkalmas, szabályozott hatóanyagleadású készítmé-
nyek közé tartoznak a liposzómás, polimer mikrogömbök és a polimer gél ké-
szítmények, amelyek szakember számára ismertek.

30 Előfordulhat, hogy a gyógyászati készítményt a betegnek egy mechanikus
adagoló eszközön keresztül kívánatos beadni. A mechanikus adagoló eszkö-
zök előállítása és alkalmazása gyógyászati hatóanyagok bejuttatására szak-

ember számára jól ismert. A direkt módszerek, például a hatóanyag közvetlenül agyba való adagolása rendszerint azzal jár, hogy egy, a hatóanyagot bejuttató katétert helyezünk a beteg ventrikuláris rendszerébe, hogy a vér-agy gátat megkerüljük. Egy ilyen implantálható adagolórendszer, amely a ható-
5 anyagok specifikus anatómiai régiókba való bejuttatására alkalmas, például az US 5011472 számú (1991. április 30-án megadott) szabadalmi leírásban került ismertetésre.

A találmány szerinti készítmények a kívánt mennyiségben egyéb szokásos, gyógyászatilag elfogadható formálási segédanyagokat is tartalmazhatnak,
10 amelyeket általánosságban hordozóanyagoknak vagy hígítóanyagoknak nevezünk. A készítmények megfelelő dózisformákban való előállítására szokásos eljárásokat alkalmazhatunk. Az ilyen komponenseket és eljárásokat például az alábbi irodalmi helyeken ismertetik, amelyek referenciaként leírásunk részét képezik: Powell, M. F. és munkatársai, "Compendium of Excipients for
15 Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 52(5), 238-311 (1998); Strickley R. G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States, Part-1" (1999), PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 53(6), 324-349 (1999); and Nema S. és munkatársai, "Excipients and Their Use in Injectable
20 Products", PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 51(4), 166-171 (1997).

Úgy véljük, hogy a fenti információk alkalmazásával szakember a találmányt teljes terjedelmében képes hasznosítani. Azonban az alábbiakban példákat közlünk a találmány szerinti gyógyászati készítményekre, amelyeket a találmány szerinti eljárásban alkalmazhatnak. Ezek a példák csupán illusztrálják a
25 találmányt, a korlátozás szándéka nélkül.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket az alábbi példákkal szemléltetjük.

Steril IV oldat

30 A találmány szerinti kívánt vegyületből 5 mg/ml koncentrációjú steril, injektálható oldatot készítünk, és a pH-t szükség szerint beállítjuk. Az oldatot az

adagoláshoz 1 - 2 mg/ml-re hígítjuk steril 5%-os dextrózzal, és IV infúzió formájában 60 percen keresztül adagoljuk.

Liofilizált por IV adagolásra

- 5 Steril készítményt állíthatunk elő (i) 100 - 1000 mg kívánt találmány szerinti vegyületből liofilizált por formájában, (ii) 32 - 327 mg/ml nátrium-citrátból és (iii) 300 - 3000 mg Dextrans 40-ből. A készítményt steril, injektálható sóoldattal vagy 5%-os dextrózzal 10 - 20 mg/ml koncentrációra hígítjuk, majd 5%-os dextrózzal vagy sóoldattal 0,2 - 0,4 mg/ml koncentrációra tovább hígítjuk, és vagy IV bólusz vagy IV infúzió formájában adagoljuk 15 - 60 per-
- 10 cen keresztül.

Intramuszkuláris szuszpenzió

Az alábbi oldatot vagy szuszpenziót állíthatjuk elő például intramuszkuláris injektálásra:

- 50 mg/ml kívánt, vízzoldható találmány szerinti vegyület,
- 15 5 mg/ml nátrium-karboximetilcellulóz,
- 5 mg/ml TWEEN 80,
- 9 mg/ml nátrium-klorid,
- 9 mg/ml benzil-alkohol.

Keményhéjú kapszulák

- 20 Egységdózis kapszulákat állíthatunk elő oly módon, hogy minden egyes standard, kétrészes, kemény zselatin kapszulába 100 mg porított hatóanyagot, 150 mg laktózt, 50 mg cellulózt és 6 mg magnézium-sztearátot töltünk.

Lágy zselatin kapszulák

- 25 A hatóanyagot emészthető olajjal, például szójaolajjal, gyapotmagolajjal vagy olívaolajjal elegyítjük, és térfogat-kiszorításos szivattyú segítségével megoldva zselatinba préseljük, így módon 100 mg hatóanyagot tartalmazó lágy zselatin kapszulákat formálunk. A kapszulákat mossuk és szárítjuk. A hatóanyagot poli(etilén-glikol), glicerín és szorbit elegyében is oldhatjuk, így módon vízzel elegendő gyógyszerkeveréket kapunk.

Tabletták

- Tablettákat állíthatunk elő szokásos módon úgy, hogy az egységdózis 100 mg hatóanyagot, 0,2 mg kolloidális szilícium-dioxidot, 5 mg magnézium-sztearátot, 275 mg mikrokristályos cellulózt, 11 mg keményítőt és 98,8 mg laktózt tartalmaz. Megfelelő vizes vagy nem-vizes bevonatokat alkalmazhatunk a kellemesebb íz, a megjelenés és a stabilitás javítása vagy az abszorpció késleltetése érdekében.

Azonnali hatóanyagleadású tabletták/kapszulák

- Ezeket a szilárd, orális dózisformákat szokásos vagy új eljárásokkal állítjuk elő. Ezek az egységek orálisan víz nélkül bevehetők, és a hatóanyag azonnali oldódását és bejutását biztosítják. A hatóanyagot egy folyadékkal elegyítjük, amely különféle komponenseket, például cukrot, zselatint, pektint és édesítőszereket tartalmaz. Ezekből a folyadékokból fagyasztva szárítással és szilárd fázisú extrakciós technikákkal szilárd tablettákat vagy kapszulákat alakítunk ki. A hatóanyagokat viszkoelasztikus és termoelasztikus cukrokkal és polimerekkel vagy pezsgő komponensekkel kompresszálnak, így módon porózus mátrixot kapunk, amelyből a hatóanyag azonnal felszabadul anélkül, hogy vízre lenne szükség.

Eljárás rák kezelésére

- A találmány szerinti vegyületek és készítmények hiperproliferatív rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyület vagy készítmény hatékony mennyiségét a kezelésre szoruló betegnek adagolhatjuk, hogy a kívánt farmakológiai hatást elérjük. A találmány értelmében betegnek tekintünk egy emlőt, beleértve az embert is, aki a leírásban az alábbiakban ismertetett specifikus rendellenességek kezelésére szorul (beleértve a profilaktikus kezelést is). A találmány szerinti vegyület vagy készítmény gyógyászati lagon hatékony mennyisége az a mennyiség, amely a kívánt hatást kifejti, vagy a kezelendő hiperproliferatív rendellenességre hatást fejt ki.
- A hiperproliferatív rendellenességek közé tartoznak - a korlátozás szándéka nélkül - a szolid tumorok, például a mell, a légzőrendszer, agy, reprodukív

szervek, emésztőrendszer, húgyutak, szem, máj, bőr, fej és nyak, pajzsmirigy, mellékpajzsmirigy daganatai, és ezek távoli áttételei. Az ilyen rendellenességek közé tartoznak a limfómák, szarkómák és leukémiák is.

5 A mellrákra példaként említhető az invazív vezetékes karcinóma, az invazív lebenykés karcinóma, a vezetékes karcinóma in situ, és a lebenykés karcinóma in situ.

A légzőszervi rákok közé tartozik a kissejtes és nem-kissejtes tüdőkarcinóma, valamint a hörgőadenóma és a tüdő- és mellhártya-blasztóma.

10 Az agyrákok közé tartozik például az agytörzsi és hipotalamikus glióma, a cerebelláris és cerebrális asztrocitóma, a medulloblasztóma, az ependymóma, valamint a neuroektodermális és pineális tumor.

15 A hím reprodukzív szervek tumorai közé tartozik például a prosztatata- és here-rák. A női reprodukzív szervek tumorai közé tartozik például a méhnyálkahártya-, méhnyak-, petefészek-, vagina- és vulvarák, valamint a petevezeték szarkómája.

Az emésztőrendszer tumorai közé tartozik például a végbél-, vastagbél-, vastag- és végbél-, nyelőcső-, epehólyag-, gyomor-, hasnyálmirigy-, rektális-, vékonybél- és nyálmirigy-rák.

20 A húgyuti tumorok közé tartozik például a hólyag-, pénisz-, vese-, vesemenede-, húgyvezeték- és húgycső-rák.

A szemrákok közé tartozik például az intraokuláris melanóma és a retinoblasztóma.

25 A májrákok közé tartozik például a hepatocelluláris karcinóma (májsejt karcinómák fibrolamelláris variánssal vagy anélkül), a kolangiokarcinóma (intrahepatikus epevezeték karcinóma) és a vegyes hepatocelluláris kolangiokarcinóma.

A bőr rákjai közé tartozik például a pikkelyes sejt karcinóma, a Kaposi-szarkóma, a rosszindulatú melanóma, a Merkel-sejt bőrrák, és a nem-melanómás bőrrák.

A fej- és nyakrákok közé tartozik például a laringeális/hipofaringeális/nazofaringeális/orofaringeális rák, és az ajak- és szájüreg-rák.

A limfómák közé tartozik például az AIDS-szel kapcsolatos limfóma, a nem-Hodgkin-limfóma, a bőr-T-sejt limfóma, a Hodgkin-betegség és a központi idegrendszer limfómája.

A szarkómák közé tartozik például a lágyyszövet-, csontszarkóma, rosszindulatú rostos hisztiocitóma, a nyirokszövet és a harántcsíkolt izom rosszindulatú daganata.

A leukémiák közé tartozik például az akut mieloid leukémia, az akut limfoblasztos leukémia, a krónikus limfocitás leukémia, a krónikus csontvelő-leukémia és a szőrös sejt leukémia.

A fent említett rendellenességek emberben jól ismertek, azonban hasonló etiológiával egyéb emlősökben is léteznek. Ennek megfelelően a találmány szerinti eljárás az arra szoruló emlősökben - beleértve az embert is -, angiogenezis és/vagy sejtburjánzással kapcsolatos rendellenességek kezelésére alkalmazható.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatóságát például az alábbiakban ismertetett in vitro tumorsejt proliferációs vizsgálatban mutatott aktivitásukkal illusztrálhatjuk. A tumorsejt proliferációs vizsgálatokban in vitro mutatott aktivitás és a klinikai vizsgálatokban mutatott tumorelles aktivitás közötti kapcsolat a szakirodalomban nagyon jól megalapozott. Például a taxol [Silvestrini és munkatársai, Stem Cells 11(6), 528-35 (1993)], a taxoter [Bissery és munkatársai, Anti Cancer Drugs 6(3), 339 (1995)] és a topoizomeráz inhibitorok [Edelman és munkatársai, Cancer Chemother. Pharmacol. 37(5), 385-93 (1996)] terápiás alkalmazhatóságát azok in vitro tumor proliferációs vizsgálatokban való alkalmazásával mutatták ki.

A találmány szerinti vegyületek és készítmények - beleértve azok sóit és észtereit is - antiproliferatív aktivitást mutatnak, és fenti aktivitásuk következtében a sejtburjánzással kapcsolatos betegségek megelőzésére vagy kezelésére alkalmazhatók. Az alábbi vizsgálat egyike azon vizsgálatoknak, amelyekkel

egy vegyület fent említett rendellenességek kezelésére való aktivitását kimutathatjuk.

In vitro tumorsejt proliferációs vizsgálat

5 A találmány szerinti vegyületek vizsgálatára alkalmazott adherens tumorsejt proliferációs vizsgálat a Promega által kifejlesztett ún. Cell Titre-Glo vizsgálat
10 gálattal jár [Gunningham, BA "A Growing Issue: Cell Proliferation Assays. Modern kits ease quantification of cell growth", The Scientist 15(13), 26 (2001) és Crouch SP és munkatársai, "The use of ATP bioluminescence as a measure of cell proliferation and cytotoxicity", Journal of Immunological Methods 160, 81-88 (1993)].

H460 sejteket (tüdőkarcinóma, az ATCC-től szereztük be) 96 rezervoáros lemezekre szélesztünk 3000 sejt/rezervoár mennyiségben 10% magzati borjúszérummal kiegészített komplett közegben, és 24 órán keresztül inkubáljuk 37 °C-on. A leoltás után 24 órával 10 nM - 20 µM végkoncentrációban hozzáadjuk a vizsgálandó vegyületeket sorozathígításban, 0,2% DMSO végkoncentrációban. A sejteket 37 °C-on 72 órán keresztül inkubáljuk komplett tenyésztőközegben a tesztvegyület hozzáadása után. A 4. napon egy Promega Cell Titer-Glo Luminescent® vizsgáló készlet alkalmazásával a sejteket lizáljuk és minden egyes rezervoárba bemérünk 100 µl szubsztrát/puffer elegyet,
20 összekeverjük, és szobahőmérsékleten 8 percen keresztül inkubáljuk. A mintákat egy luminométerrel leolvassuk, és így meghatározzuk az egyes rezervoárokból származó sejtlizátumokban jelen lévő ATP mennyiségét, amely a rezervoárban lévő élő sejtszámnak felel meg. A 24 órás inkubáláskor kapott értékeket mint 0. napot levonjuk. Az IC₅₀ értékek meghatározására lineáris regressziós analízist alkalmazhatunk azon hatóanyag-koncentráció meghatározására, amely a sejtszaporodás 50%-os gátlását eredményezi. A találmány szerinti vegyületek szignifikánsan gátolták a tumorsejt szaporodást ebben a vizsgálatban.

30 A fentiekben ismertetett és egyéb standard laboratóriumi módszerek alapján, amelyek a vegyületek fent említett betegségek vagy rendellenességek megelőzésére és/vagy kezelésére való alkalmazhatóságának kiértékelésére ismerten használhatók, standard toxicitási tesztekkel és a fent említett állapotok emelő-

sökben való megelőzésének és/vagy kezelésének kimutatására szolgáló standard farmakológiai vizsgálatokkal, és a kapott eredmények a fenti állapotok kezelésére alkalmazott ismert gyógyszerekkel kapott eredményekkel való összehasonlításával, könnyen meghatározható a találmány szerinti vegyületek hatékony dózisa, amely a kívánt indikáció megelőzésére és/vagy kezelésére szükséges. A fenti állapotok megelőzésére és/vagy kezelésére alkalmazott hatóanyag mennyisége tág határok között változhat különféle faktoroktól függően, mint például az alkalmazott vegyület és dózisegység, az adagolás módja, a kezelés időtartama (beleértve a profilaktikus kezelést is), a kezelt beteg életkora és neme, és a megelőzendő és/vagy kezelendő állapot természete és súlyossága.

A beadandó hatóanyag összes mennyisége általában körülbelül 0,001 mg/kg és körülbelül 300 mg/kg között változhat, előnyösen körülbelül 0,10 mg/kg - körülbelül 150 mg/kg testtömeg/nap. Egy egységdózis körülbelül 0,5 mg - körülbelül 1500 mg hatóanyagot tartalmazhat, és ezt naponta egy vagy több alkalommal adhatjuk be. Az injektálással történő adagolás - beleértve az intravénás, intramuszkuláris, szubkután és parenterális injekciókat és az infúziós módszerekkel való alkalmazást - napi dózisa 0,01 - 200 mg/teljes testtömeg-kg lehet. A napi rektális dózistartomány előnyösen 0,01 - 200 mg/teljes testtömeg-kg. A napi vaginális dózistartomány előnyösen 0,01 - 200 mg/kg teljes testtömeg-kg. A napi topikális dózistartomány előnyösen 0,1 - 200 mg, amelyet naponta 1-4 alkalommal adunk be. A transzdermális koncentráció előnyösen olyan, amely a napi 0,01 - 200 mg/kg dózis fenntartásához szükséges. A napi inhalációs dózistartomány előnyösen 0,01 - 100 mg/testtömeg-kg.

Természetesen az egyes betegek esetén szükséges specifikus kiindulási és fenntartó dózistartomány az állapot természetétől és súlyosságától függően változhat, amelyet a kezelést végző diagnosztika határozhat meg, valamint az alkalmazott specifikus vegyület aktivitásától, a beteg életkorától és általános állapotától, az adagolás idejétől, az adagolás módjától, a hatóanyag kiürülési sebességétől, a hatóanyag kombinációktól és hasonlóktól függően változhat. A kívánt adagolási mód és a találmány szerinti vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy észtere, vagy az azt tartalmazó készítmény dózisainak

száma szakember által meghatározható a szokásos prevenciós és/vagy kezelési tesztek alkalmazásával.

5 A találmány szerinti vegyületeket beadhatjuk egyetlen gyógyászati hatóanyagként, vagy egy vagy több egyéb gyógyászati hatóanyaggal kombinációban, ha a kombináció nem vált ki káros hatásokat. Például a találmány szerinti vegyületeket egyéb anti-hiperproliferatív vagy más hatóanyagokkal, valamint ezek elegyeivel és kombinációival is kombinálhatjuk.

10 A találmány szerinti készítmény például adott esetben további anti-hiperproliferatív szerként olyan vegyületeket tartalmazhat, amelyek a Merck Index 1996., 11. kiadásában rákellenes kemoterápiás hatóanyagként fel vannak sorolva, ilyenek például az aszparagináz, bleomicin, karboplatin, karmusztin, klorambucil, ciszplatin, kolaszpáz, ciklofoszfamid, citarabin, dakarbazin, daktinomycin, daunorubicin, doxorubicin (adriamicin), epirubicin, etopozid, 5-fluoruracil, hexametilmelamin, hidroxikarbamid, ifoszfamid, irinotekán, 15 leukovorin, lomusztin, mekloretamin, 6-merkaptopurin, mezna, metotrexát, mitomicin-C, mitoxantron, prednizolon, prednizon, prokarbazin, raloxifen, streptozocin, tamoxifen, tioguanin, topotekán, vinblasztin, vinkrisztin és vindezin.

20 A találmány szerinti készítményben alkalmazható egyéb anti-hiperproliferatív szerek közé tartoznak - a korlátozás szándéka nélkül - a daganatos betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére ismertén alkalmazott vegyületek [lásd Goodman és Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (9. kiadás), szerk. Molinoff és munkatársai, McGraw-Hill, 1225-1287 (1996)], például az aminoglutetimid, L-aszparagináz, azatioprin, 5-azacitidin-, kladribin, 25 buszulfán, dietilsztilbesztrol, 2',2'-difluordezoxicitidin, docetaxel, eritrohidroxinoniladenin, etinil-ösztadiol, 5-fluordezoxiuridin, 5-fluordezoxiuridin-monofoszfát, fludarabin-foszfát, fluoximeszteron, flutamid, hidroxiprogeszteron-kaproát, idarubicin, interferon, medroxiprogeszteron-acetát, megesztrol-acetát, melfalán, mitotán, paklitaxel, pentosztatin, N-foszfono- 30 acetil-L-aszpartát (PALA), plikamicin, szemusztin, tenipozid, tesztoszteron-propionát, tiotepa, trimetilmelamin, uridin és vinorelbin.

A találmány szerinti készítményekben alkalmazható egyéb anti-hiperproliferatív szerek közé tartoznak a további rákellenes szerek, például az epotilon, irinotekán, raloxifen és topotekán.

- 5 Úgy véljük, hogy a fenti információ és a szakirodalomból hozzáférhető további információk segítségével szakember a találmányt teljes terjedelmében képes hasznosítani. Magától értetődő, hogy a találmány oltalmi körébe tartoznak mindazok a változtatások és módosítások, amelyek szakember számára kézenfekvőek.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyület - a képletben

X jelentése O vagy S;

5 R^1 jelentése H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, C(O)-(1-6 szénatomos alkil) csoport vagy benzoilcsoport;

R^2 jelentése

10 - fenil- vagy naftilcsoport, amelyek bármelyike az alábbi csoportok közül egymástól függetlenül választott 1, 2 vagy 3 szubsztituenssel lehet szubsztituálva:

OH, CN, NO₂, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, halogén-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport, C(O)R^A, C(O)NR^BR^B, NR^BR^B, NH-(1-6 szénatomos alkil)₀₋₁S(O)₂R^B, NH-(1-6 szénatomos alkil)₀₋₁C(O)R^A és NH-(1-6 szénatomos alkil)₀₋₁C(O)R^B,

15 - heterociklusos csoport, amelyet 6-tagú heterociklusos csoportok, 5-tagú heterociklusos csoportok és kondenzált biciklusos heterociklusos csoportok közül választunk, a fenti heterociklusos csoportok bármelyike adott esetben egymástól függetlenül az alábbi csoportok közül választott 1, 2 vagy 3 szubsztituenssel lehet szubsztituálva:

20 OH, CN, NO₂, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, halogén-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport, C(O)R^A, C(O)NR^BR^B, NR^BR^B, NH-(1-6 szénatomos alkil)₀₋₁S(O)₂R^B, NH-(1-6 szénatomos alkil)₀₋₁C(O)R^A és NH-(1-6 szénatomos alkil)₀₋₁C(O)R^B,

25 R^A jelentése minden esetben, egymástól függetlenül H, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, NR^BR^B általános képletű csoport, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben OH, C(O)R^B, halogénatom, 1-3 szénatomos alkoxics csoport és NR^BR^B szubsztituenssel van szubsztituálva;

30

- 5 R^B jelentése minden esetben, egymástól függetlenül H, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben OH, =O csoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxics csoporttal, NH-(1-3 szénatomos alkil) csoporttal, NH-(1-3 szénatomos alkil)₂ csoporttal és NC(O)(1-3 szénatomos alkil) csoporttal van szubsztituálva, és
- 10 ha R^B egy N atomhoz kapcsolódik, és jelentése minden esetben 1-4 szénatomos alkilcsoport, akkor a két 1-4 szénatomos alkilcsoport azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, összekapcsolódva telített gyűrűt képezhet, és
- 15 R^B és R^B azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak morfolinil- vagy piperazinilgyűrűt képezhetnek, amely adott esetben a hozzáférhető nitrogénatomon 1-6 szénatomos alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, ahol az alkilcsoport adott esetben OH, =O, NH₂, 1-6 szénatomos alkoxi-, NH-(1-3 szénatomos alkil) vagy N-(1-3 szénatomos alkil)₂ csoporttal van szubsztituálva,
- azzal a megkötéssel, hogy ha R^B egy S(O) vagy S(O)₂ csoporthoz kapcsolódik, akkor jelentése hidrogénatomtól eltérő;
- 20 R^3 jelentése H, OH, CN, 1-3 szénatomos alkilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, halogén-(1-3 szénatomos alkil)-csoport vagy halogén-(1-3 szénatomos alkoxi)-csoport;
- R^4 jelentése
- piperonilcsoport,
 - Y, ahol Y jelentése heterociklusos csoport, amely adott esetben az alábbiak közül egymástól függetlenül választott 1, 2 vagy 3 szubsztituenssel van
- 25 szubsztituálva:
- =O, N-oxid, H, CN, NO₂, halogénatom, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, OH, halogén-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport, C(O)OR^B, C(NH)NR^BR^B, NR^BR^B, S(O)₀₋₂R^B, S(O)₂NR^BR^B,

- 1-6 szénatomos alkoxicsoport, amely adott esetben OH, $\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$ és 1-3 szénatomos alkoxicsoport közül választott 1 vagy 2 szubsztituenssel van szubsztituálva,
- $\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{C}}$, ahol R^{C} jelentése R^{B} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$ vagy $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{B}}$,
- 5 • $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$, ahol R^{D} jelentése R^{A} , 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, Z vagy N-(1-3 szénatomos alkil)-Z általános képletű csoport, ahol Z jelentése minden egyes esetben egy heterociklusos gyűrű, amely adott esetben egymástól függetlenül egy alábbi csoporttal van szubsztituálva:

CN, =O, OH, N-oxid, NO_2 , halogénatom, 1-6 szénatomos alkoxicsoport,

10 halogén-(1-3 szénatomos alkoxi)-csoport, halogén-(1-3 szénatomos alkil)-csoport, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A}}$ és 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely alkilcsoport adott esetben OH, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal és $\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$ csoporttal van szubsztituálva;

- $\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{E}}$, ahol R^{E} jelentése $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A}}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$ vagy
- 15 $\text{C}(\text{O})$ -(1-6 szénatomos alkil)-Z általános képletű csoport, ahol Z adott esetben a fentiek szerint szubsztituálva van,
- 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely alkilcsoport adott esetben CN, OH, =O, halogénatom, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A}}$, $\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{C}}$, $\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{E}}$, $\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{B}}$, Z,
- 20 $\text{C}(\text{O})\text{Z}$ és $\text{C}(\text{O})\text{N}$ -(1-3 szénatomos alkil)-Z csoporttal van szubsztituálva, ahol Z minden egyes esetben egymástól függetlenül adott esetben a fentiek szerint szubsztituálva van,
- fenil- vagy naftilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben az alábbiak közül egymástól függetlenül választott 1, 2 vagy 3 szubsztituenssel van
- 25 szubsztituálva:
 - OH, CN, NO_2 , halogénatom, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, halogén-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{B}}$, $\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$, Z, $\text{C}(\text{O})\text{Z}$, ahol Z minden egyes esetben adott esetben a fentiek szerint van szubsztituálva,

- 1-6 szénatomos alkoxicsoport, amely adott esetben OH, $\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$ és 1-3 szénatomos alkoxicsoport közül választott 1 vagy 2 szubsztituenssel van szubsztituálva,
- $\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{C}}$, ahol R^{C} jelentése R^{B} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$ vagy $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{B}}$,
- 5 • $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$, ahol R^{D} jelentése R^{A} , 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy N-(1-3 szénatomos alkil)-Z általános képletű csoport, ahol Z adott esetben a fentiek szerint szubsztituált,
- $\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{E}}$, ahol R^{E} jelentése $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A}}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$ vagy $\text{C}(\text{O})$ -(1-6 szénatomos alkil)-Z általános képletű csoport, ahol Z adott esetben a fentiek szerint szubsztituált,
- 10 • 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben CN, OH, =O csoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A}}$, $\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{E}}$, $\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{B}}$, Z, $\text{C}(\text{O})\text{Z}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}$ -(1-3 szénatomos alkil)-Z általános képletű csoporttal van szubsztituálva, ahol Z minden esetben egymástól függetlenül adott esetben a fentiek szerint szubsztituált;
- 15 R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül H, OH, CN, 1-3 szénatomos alkilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxicsoport, halogénatom, halogén-(1-3 szénatomos alkil)-csoport vagy halogén-(1-3 szénatomos alkoxi)-csoport -
- 20 vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy észtere.
- 2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben X jelentése O.
- 3. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben X jelentése S.
- 4. A 2. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^2 jelentése fenilcsoport, 6-tagú heterociklusos csoport vagy 5-tagú heterociklusos csoport, amelyek
- 25 bármelyike adott esetben szubsztituált.
- 5. A 2. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^4 jelentése Y vagy fenilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben szubsztituált.
- 6. A 2. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^2 jelentése fenilcsoport, 6-tagú heterociklusos csoport vagy 5-tagú heterociklusos csoport, amelyek

bármelyike adott esetben szubsztituált, és R^4 jelentése Y vagy fenilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben szubsztituált.

7. Az 5. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^4 jelentése fenilcsoport vagy Y, ahol Y jelentése 5-tagú heterociklusos gyűrű vagy piridin, ahol bármelyik gyűrű adott esetben szubsztituált.
8. A 6. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^2 és R^4 jelentése egymástól függetlenül adott esetben egy vagy két szubsztituenssel szubsztituált, és R^3 , R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül H, OH, Cl, F, CN, CH_3 , OCH_3 , CF_3 és OCF_3 közül választott csoport.
9. A 8. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^1 jelentése H vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.
10. A 3. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^2 jelentése fenilcsoport, 6-tagú heterociklusos csoport vagy 5-tagú heterociklusos csoport, amelyek bármelyike adott esetben szubsztituált.
11. A 3. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^4 jelentése Y vagy fenilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben szubsztituált.
12. A 3. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^2 jelentése fenilcsoport, 6-tagú heterociklusos csoport vagy 5-tagú heterociklusos csoport, amelyek bármelyike adott esetben szubsztituált, és R^4 jelentése Y vagy fenilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben szubsztituált.
13. A 11. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^4 jelentése fenilcsoport vagy Y, ahol Y jelentése 5-tagú heterociklusos gyűrű vagy piridin, ahol bármelyik gyűrű adott esetben szubsztituált.
14. A 12. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^2 és R^4 jelentése egymástól függetlenül adott esetben egy vagy két szubsztituenssel szubsztituált, és R^3 , R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül H, OH, Cl, F, CN, CH_3 , OCH_3 , CF_3 és OCF_3 közül választott csoport.
15. A 14. igénypont szerinti vegyület, amelyben R^1 jelentése H vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.
16. Vegyület, amelyet az alábbiak közül választunk:

- (3-amino-6-fenil-benzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanon,
[3-amino-6-(piridin-3-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon,
[3-amino-6-(3-nitrofenil)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon,
[3-amino-6-(3-aminofenil)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon,
5 3-[3-amino-2-(2,4-diklórbenzoil)benzofurán-6-il]benzonitril,
N-{3-[3-amino-2-(2,4-diklórbenzoil)benzofurán-6-il]fenil} metánszulfonamid,
N-{3-[3-amino-2-(2,4-diklórbenzoil)-benzofurán-6-il]fenil} acetamid,
[3-amino-6-(2-metil-piridin-3-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon,
5-[3-amino-2-(2,4-diklórbenzoil)benzofurán-6-il]nikotinamid,
10 3-[3-amino-2-(2,4-diklórbenzoil)benzofurán-6-il]benzolszulfonamid,
[3-amino-5-fluor-6-(piridin-3-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon,
(3-amino-6-{3-[(S)-2,3-dihidroxipropilamino]fenil} benzofurán-2-il)-(2,4-diklórfenil)metanon,
3-[3-amino-2-(2,4-diklórbenzoil)benzofurán-6-il]-N-metilbenzamid,
15 [3-amino-6-(1-metil-1H-imidazol-4-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon,
3-[3-amino-2-(2-klór-4-fluorbenzoil)benzofurán-6-il]benzamid,
2-{3-[3-amino-2-(2,4-diklórbenzoil)benzofurán-6-il]fenil} acetamid,
[3-amino-6-(2-metiltiazol-4-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon,
20 N-{3-[3-amino-2-(2,4-diklórbenzoil)benzofurán-6-il]benzil} metánszulfonamid,
N-{3-[3-amino-2-(2,4-diklórbenzoil)benzofurán-6-il]benzil} acetamid,
[3-amino-6-(2-metiloxazol-4-il)benzofurán-2-il]-(2-metoxifenil)metanon,
[3-amino-6-(3-fluor-5-nitrofenil)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon,
25 [3-amino-6-(3-metánszulfonilfenil)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon,
[3-amino-6-(2-fluorpiridin-3-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon, és

[3-amino-6-(2-metilaminopiridin-3-il)benzofurán-2-il]-(2,4-diklórfenil)metanon.

17. Készítmény, amely egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaz.

18. A 17. igénypont szerinti készítmény, ahol X jelentés O.

5 19. A 17. igénypont szerinti készítmény, ahol X jelentése S.

20. A 18. igénypont szerinti készítmény, ahol R^2 jelentése fenilcsoport, 6-tagú heterociklusos csoport vagy 5-tagú heterociklusos csoport, amelyek bármelyike adott esetben szubsztituált, és R^4 jelentése Y vagy fenilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben szubsztituált.

10 21. A 19. igénypont szerinti készítmény, ahol R^2 jelentése fenilcsoport, 6-tagú heterociklusos csoport vagy 5-tagú heterociklusos csoport, amelyek bármelyike adott esetben szubsztituált, és R^4 jelentése Y vagy fenilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben szubsztituált.

15 22. Eljárás hiperproliferatív rendellenesség kezelésére vagy megelőzésére, **azzal jellemezve**, hogy a kezelésre szoruló betegnek beadjuk egy (I) általános képletű vegyület hatékony mennyiségét.

23. A 22. igénypont szerinti eljárás, ahol X jelentése O.

24. A 22. igénypont szerinti eljárás, ahol X jelentése S.

20 25. A 23. igénypont szerinti eljárás, ahol R^2 jelentése fenilcsoport, 6-tagú heterociklusos csoport vagy 5-tagú heterociklusos csoport, amelyek bármelyike adott esetben szubsztituált, és R^4 jelentése Y vagy fenilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben szubsztituált.

25 26. A 24. igénypont szerinti eljárás, ahol R^2 jelentése fenilcsoport, 6-tagú heterociklusos csoport vagy 5-tagú heterociklusos csoport, amelyek bármelyike adott esetben szubsztituált, és R^4 jelentése Y vagy fenilcsoport, amelyek bármelyike adott esetben szubsztituált.

A meghatalmazott:

DANUBIA

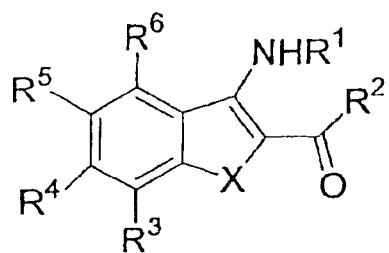
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

dr. Kiss Ildikó
szabadalmi ügyvivő

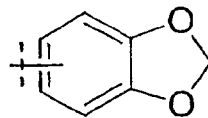
30

Aktaszámunk: 100802-1174F SI

39 lap
2008.02.20.
HP

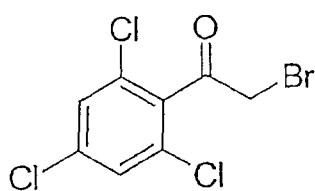


(I)

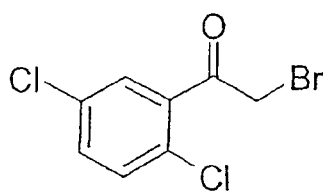


(a)

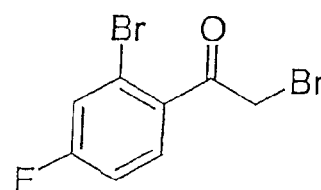
A2



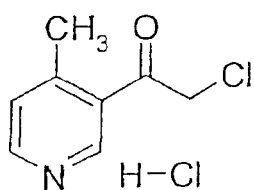
(1)



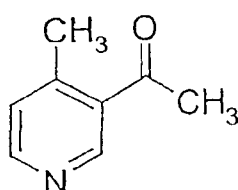
(2)



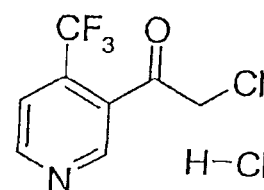
(3)



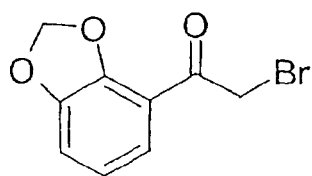
(4)



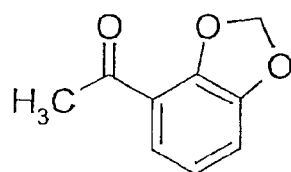
(4-1)



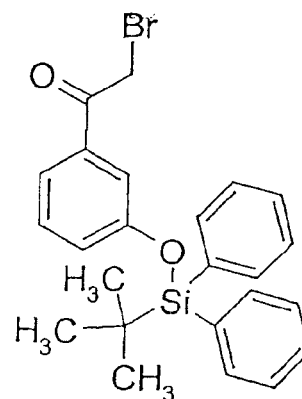
(5)



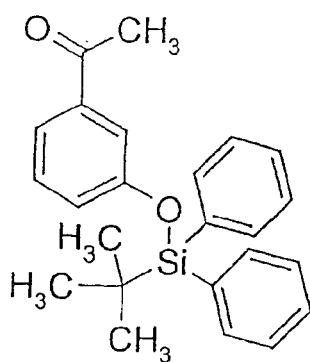
(6)



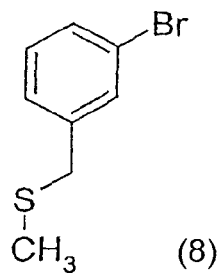
(6-1)



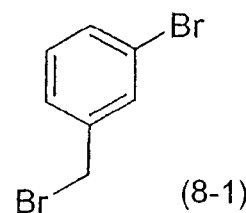
(7)



(7-1)

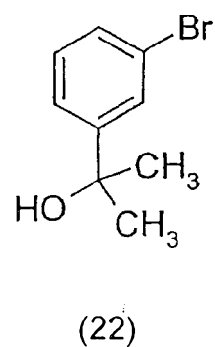
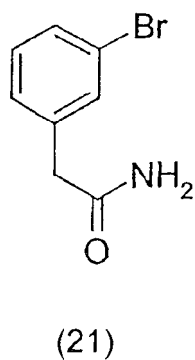
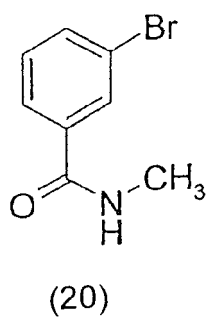
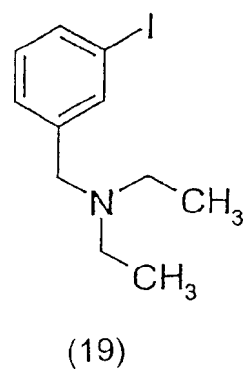
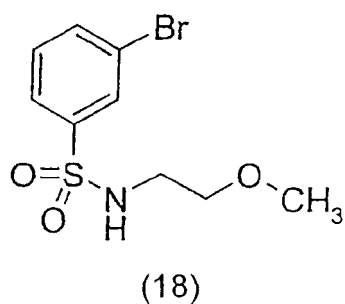
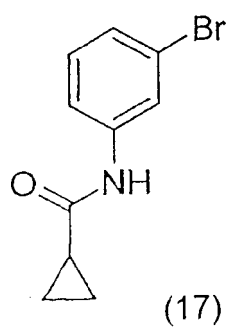
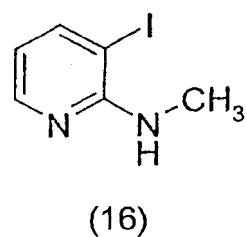
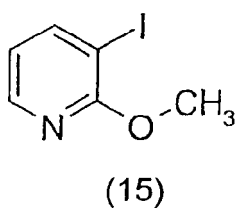
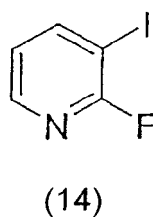
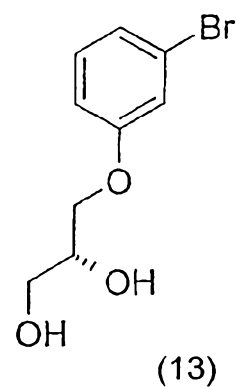
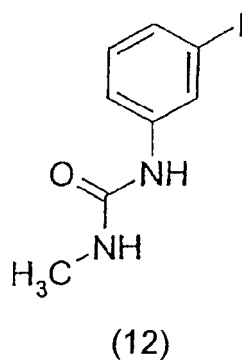
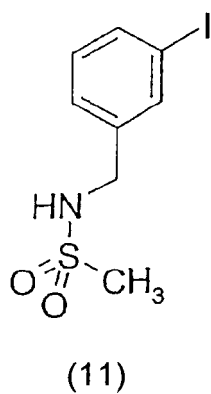
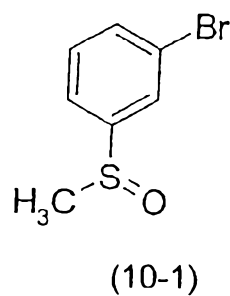
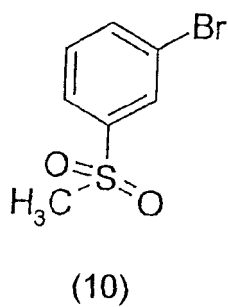
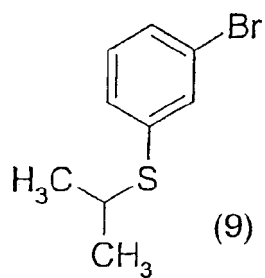


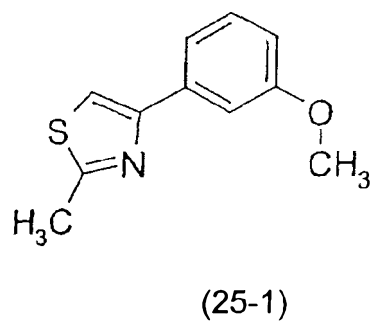
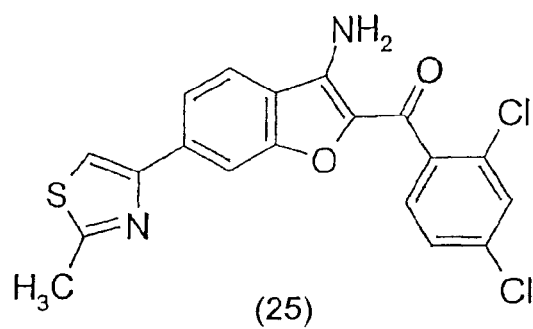
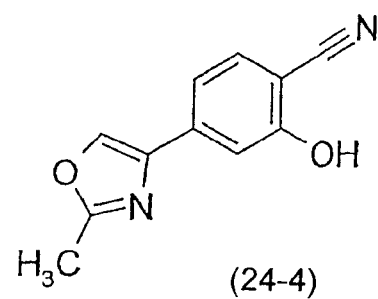
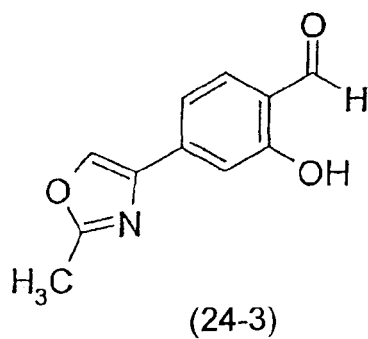
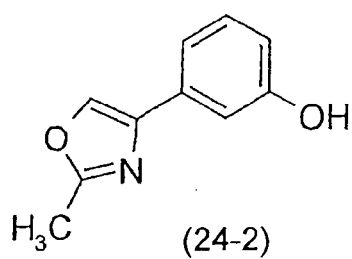
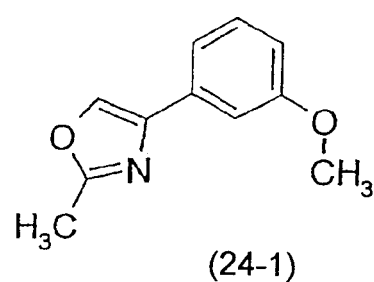
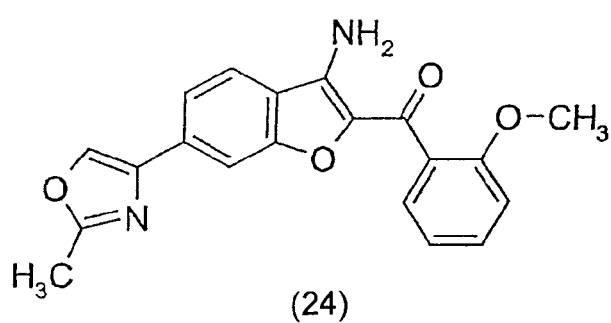
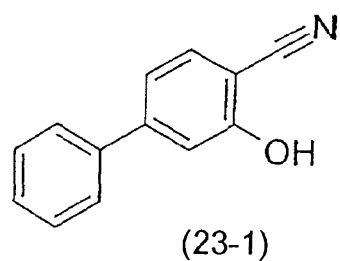
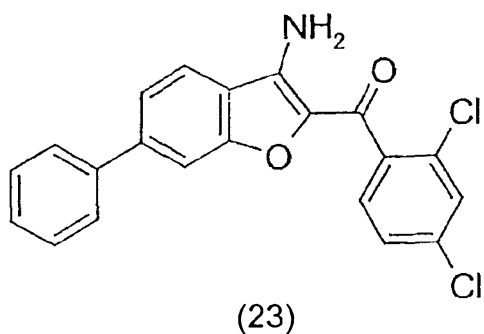
(8)



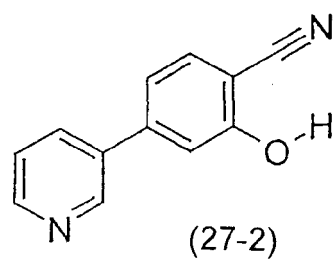
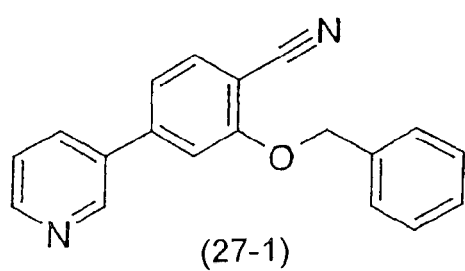
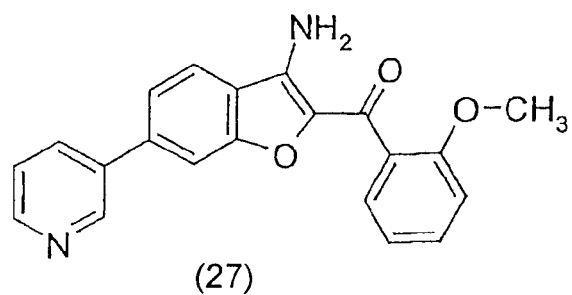
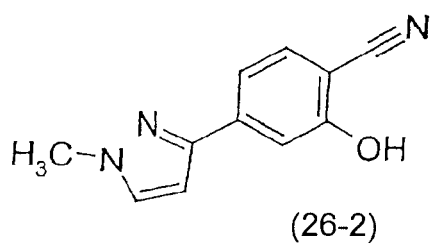
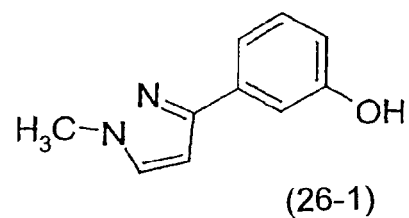
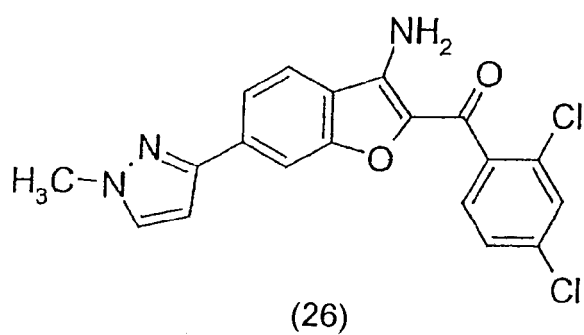
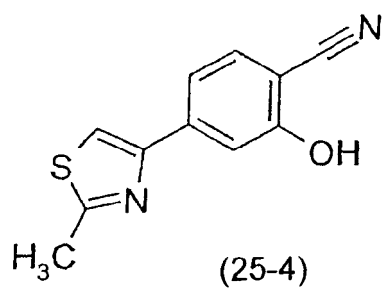
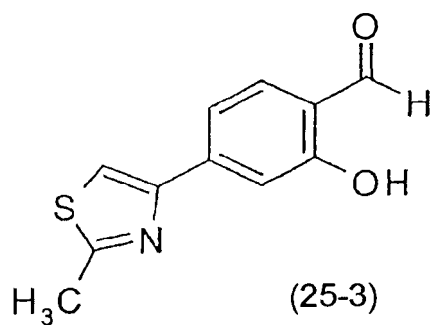
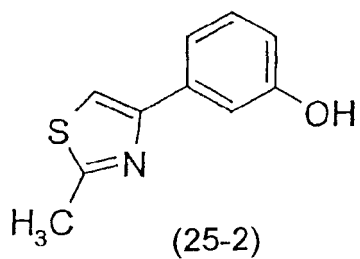
(8-1)

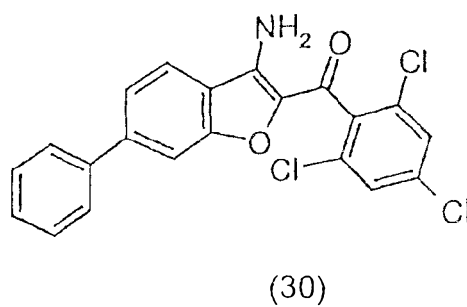
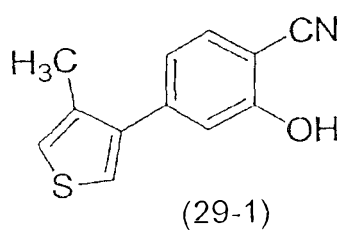
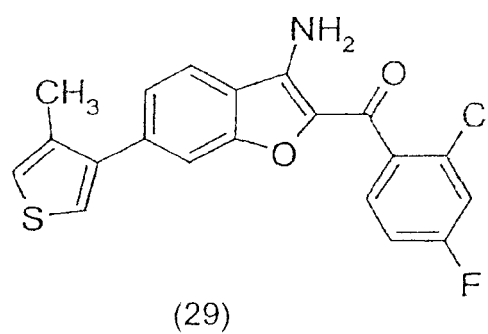
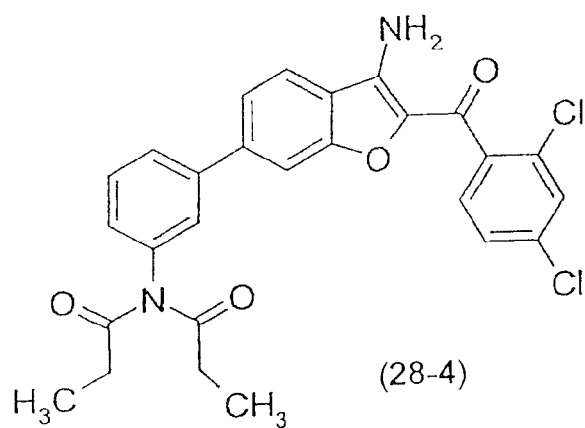
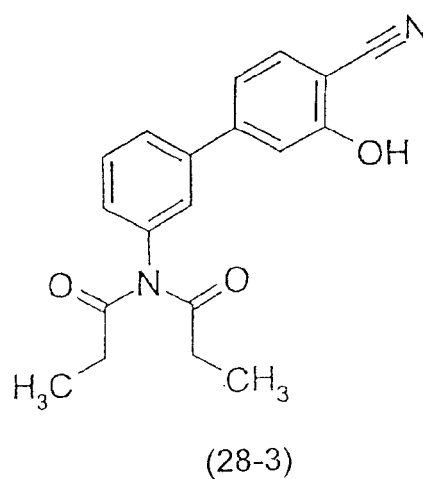
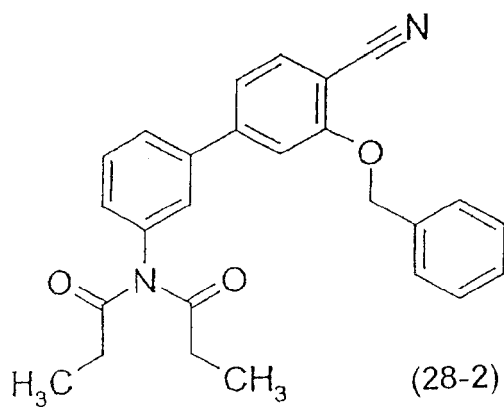
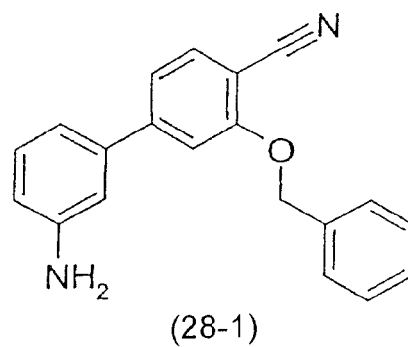
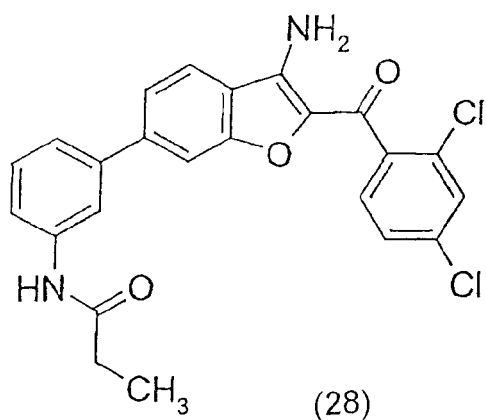
KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY

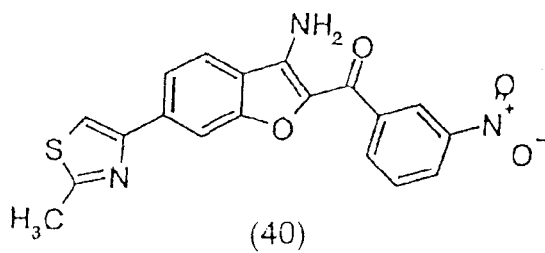
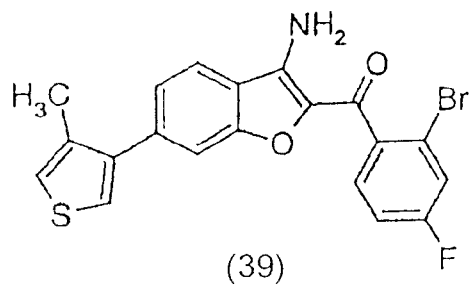
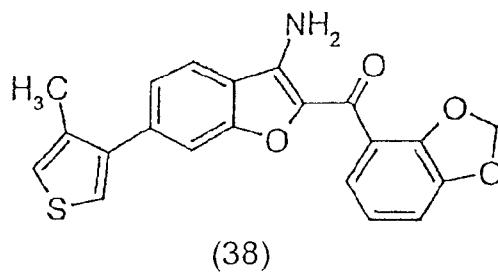
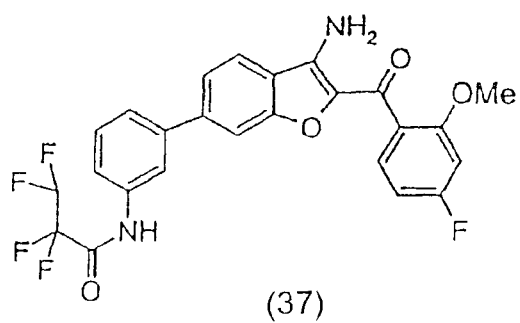
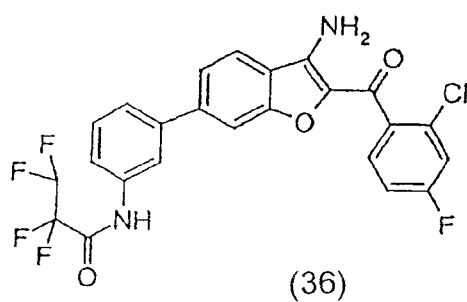
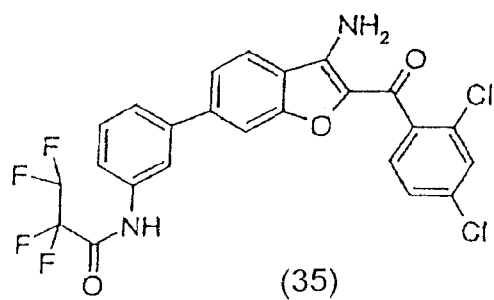
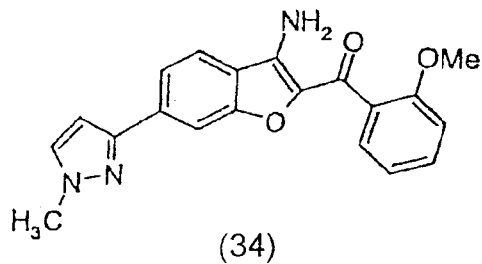
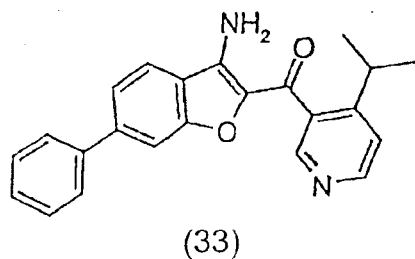
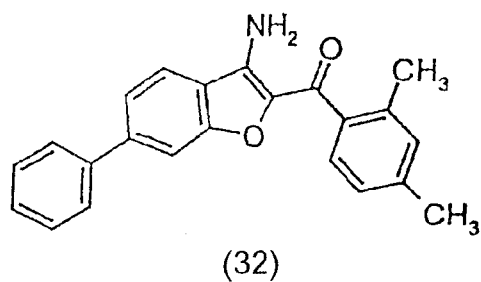
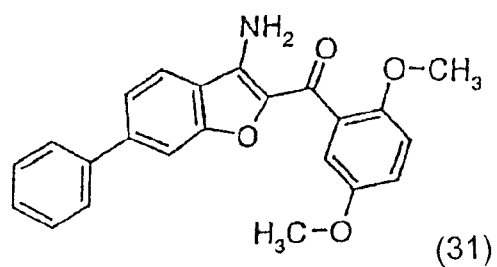


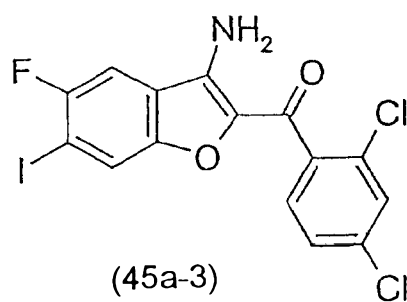
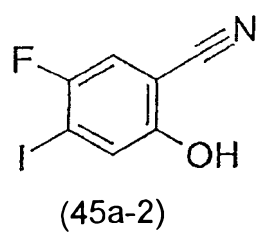
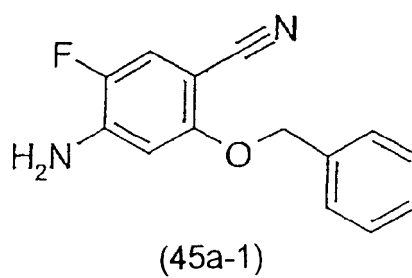
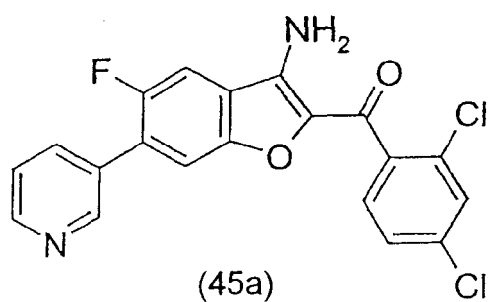
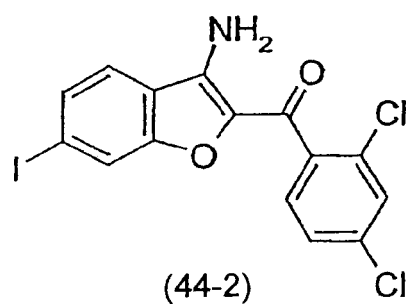
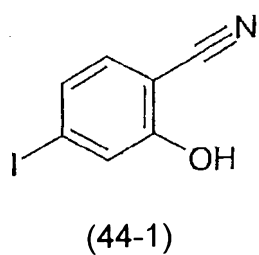
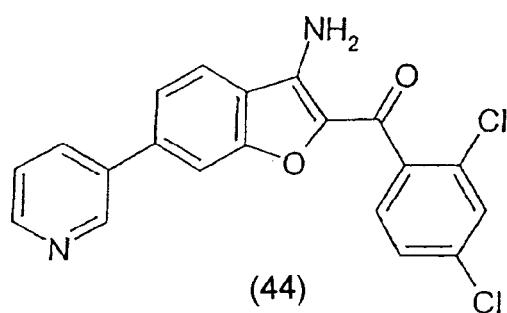
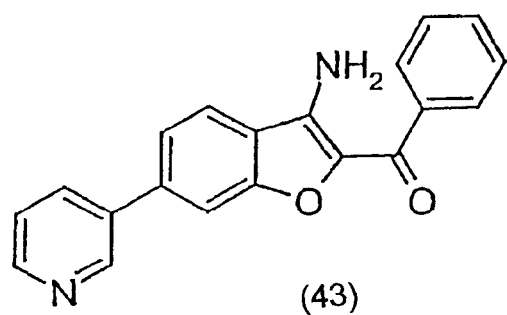
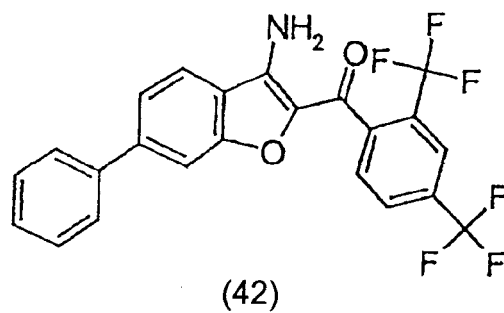
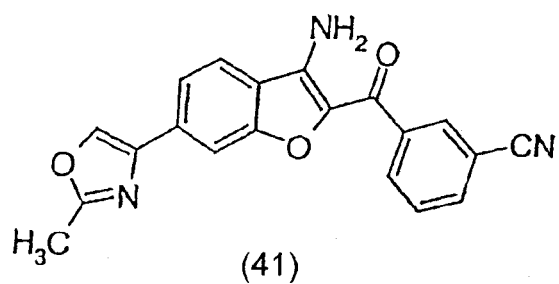


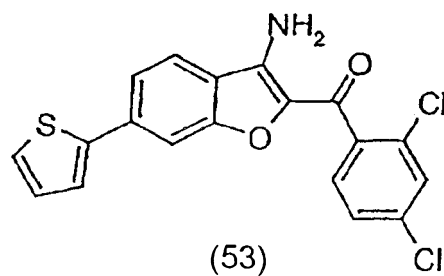
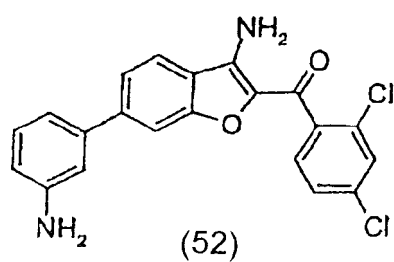
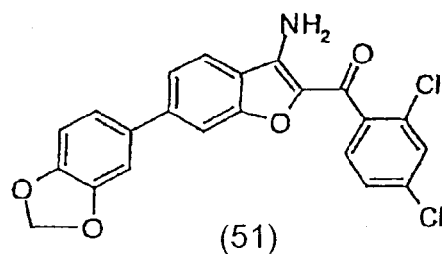
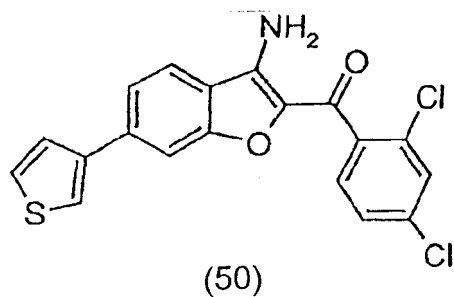
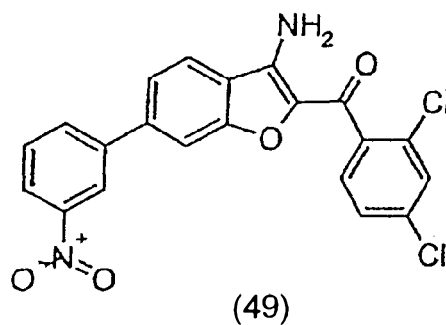
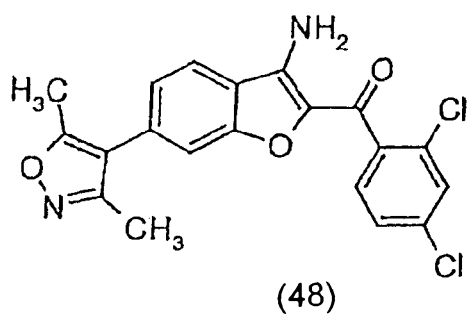
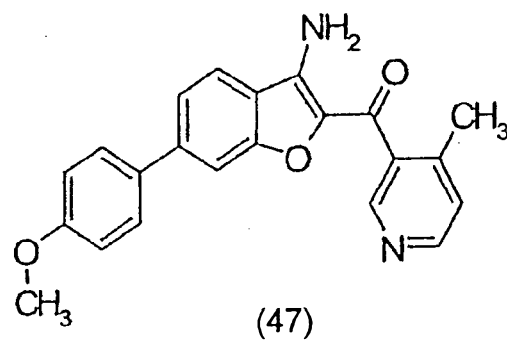
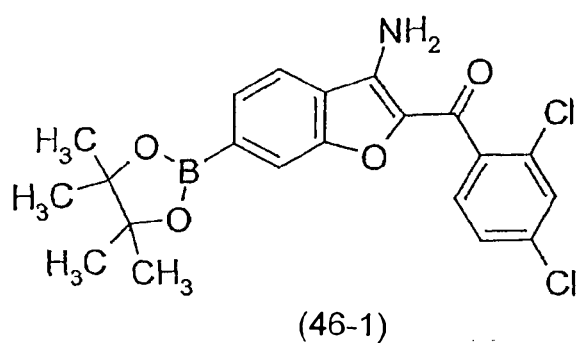
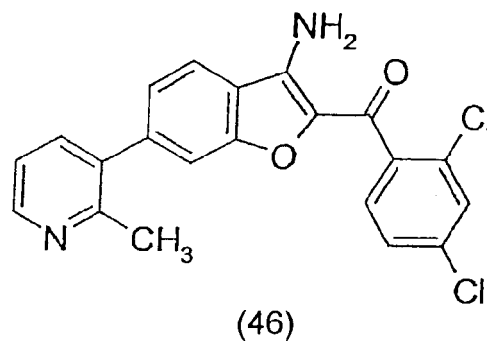
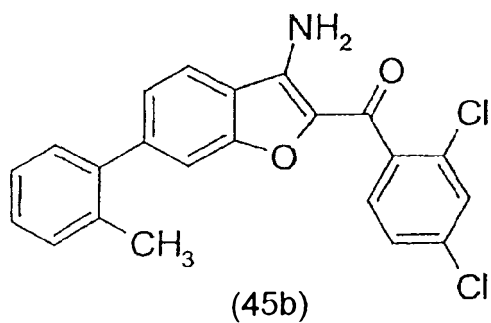
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

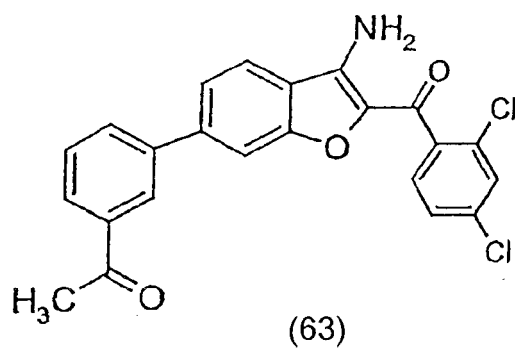
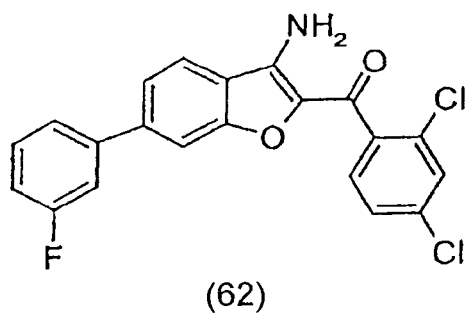
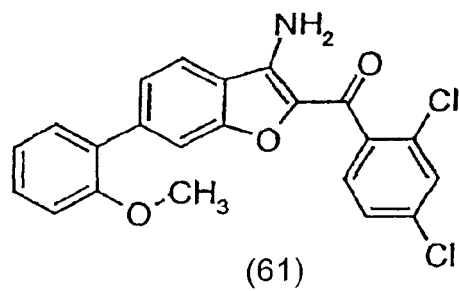
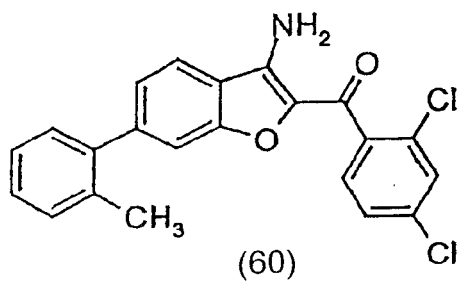
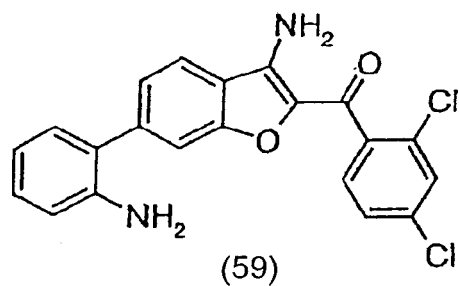
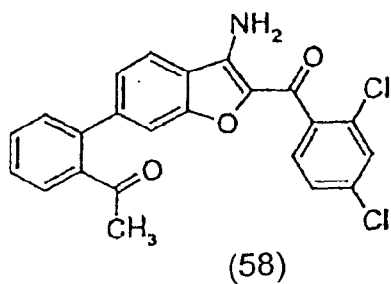
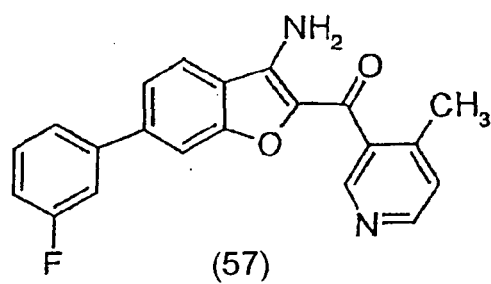
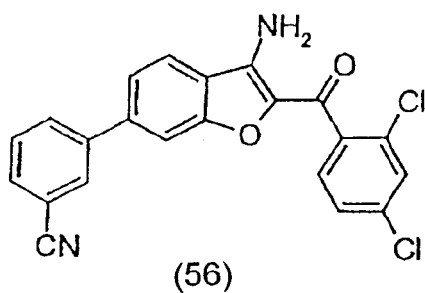
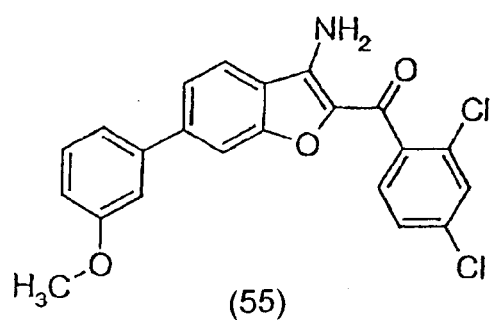
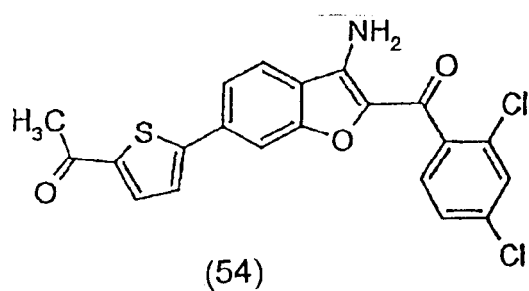


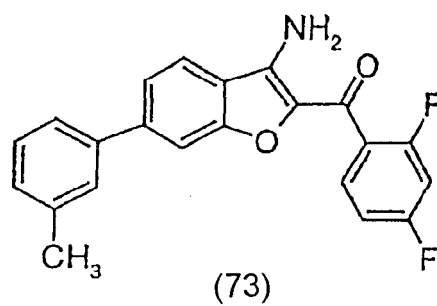
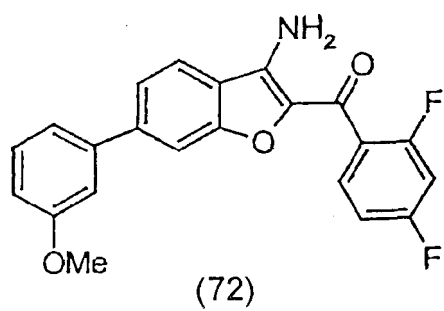
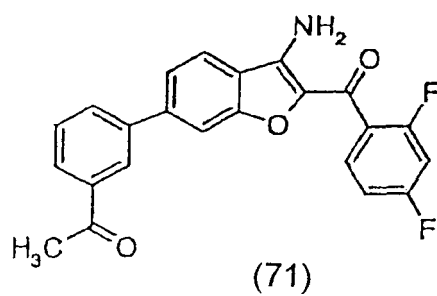
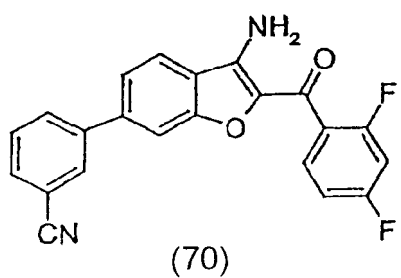
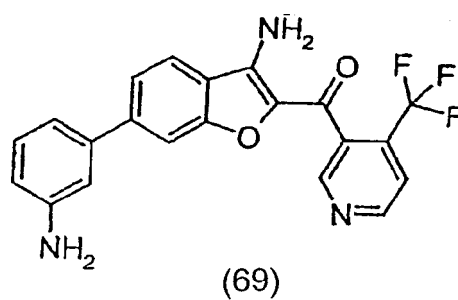
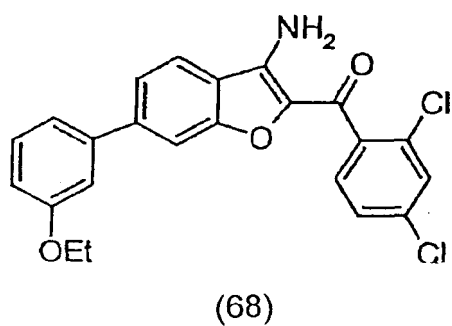
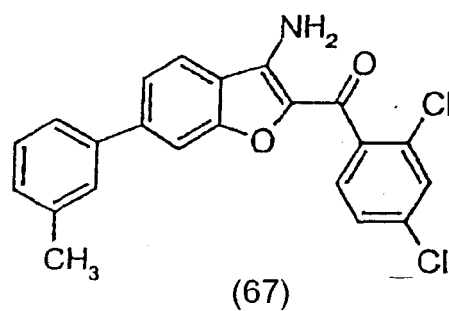
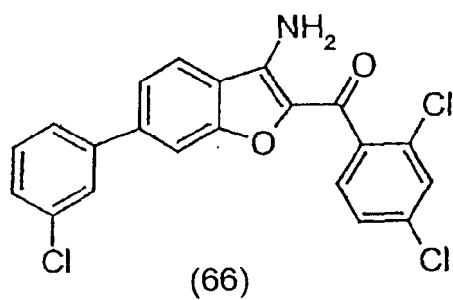
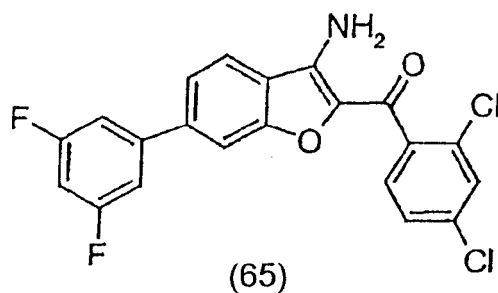
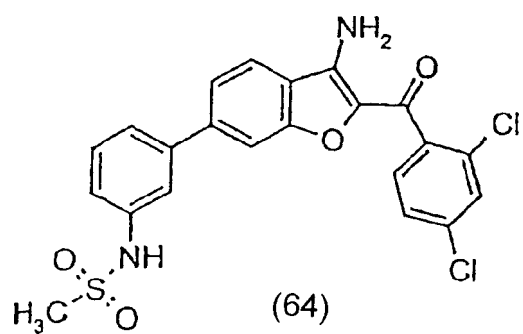


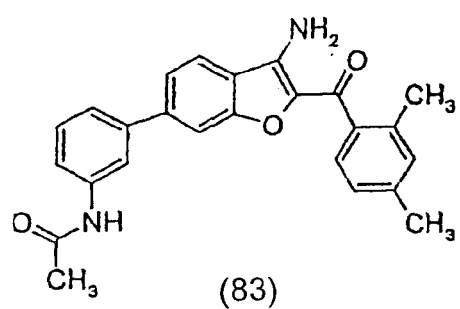
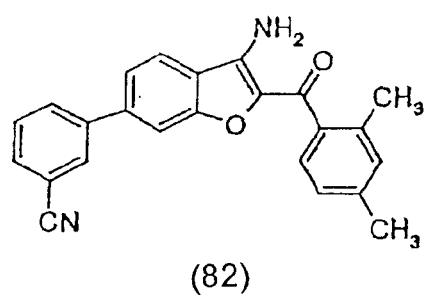
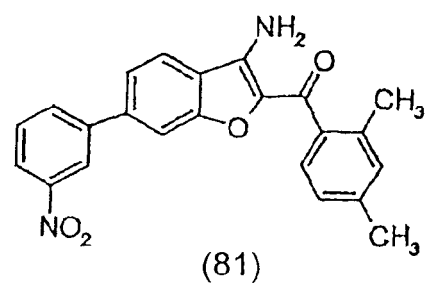
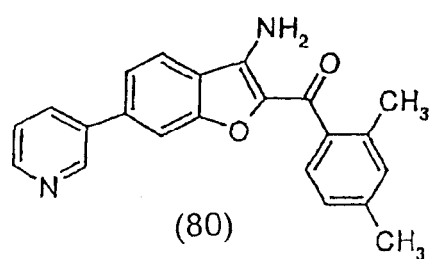
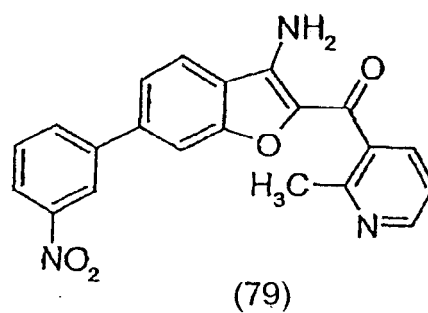
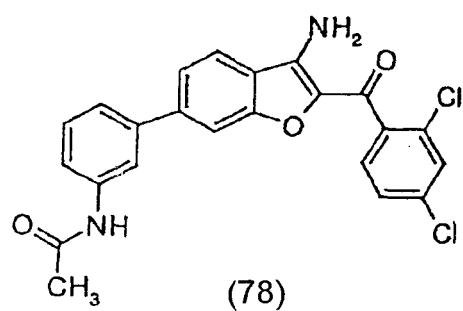
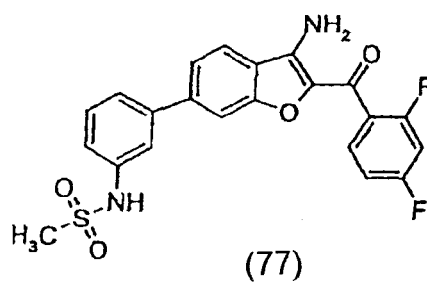
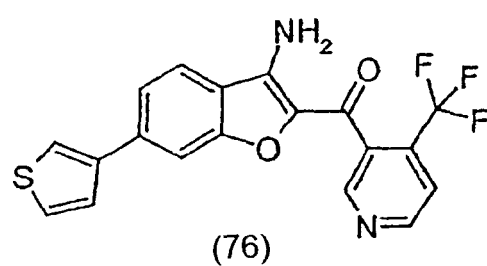
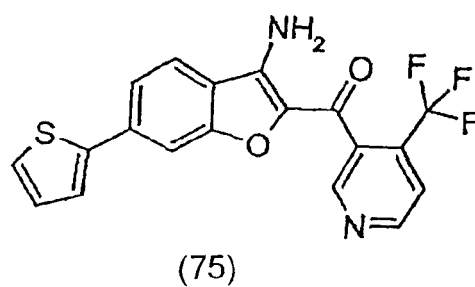
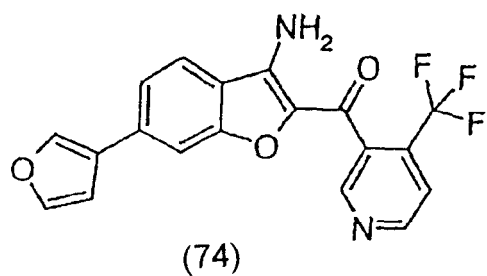




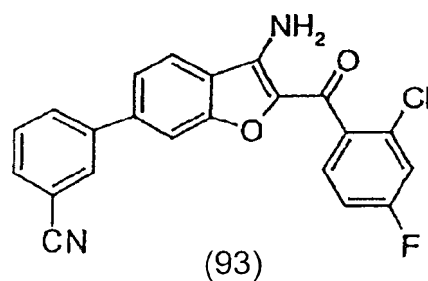
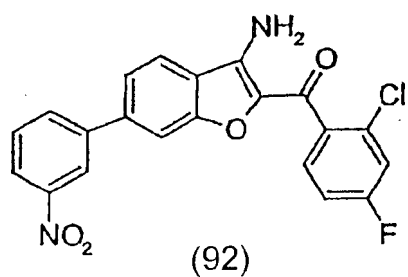
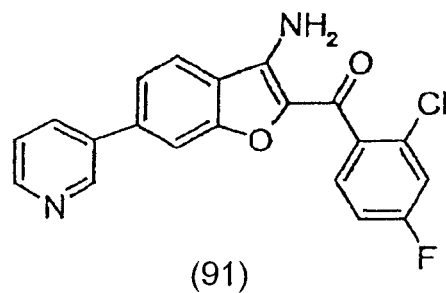
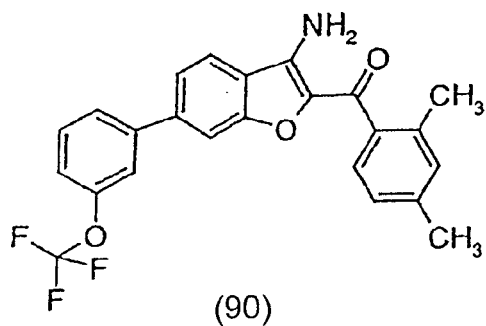
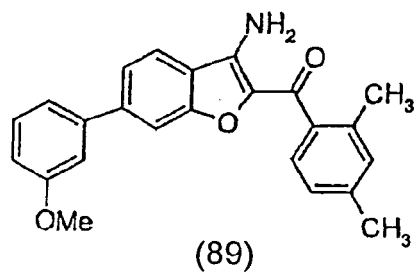
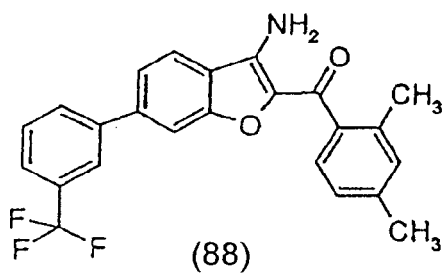
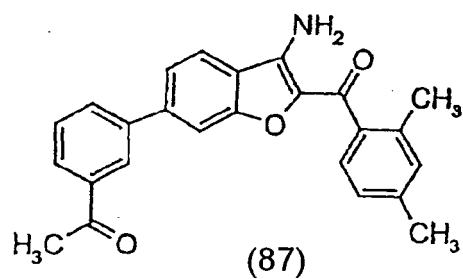
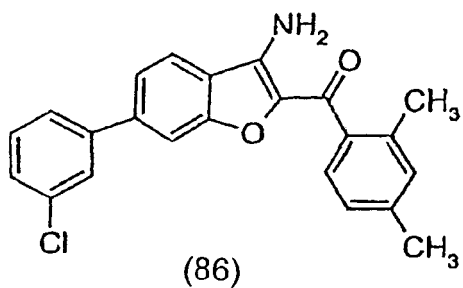
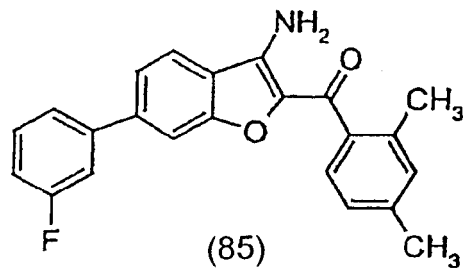
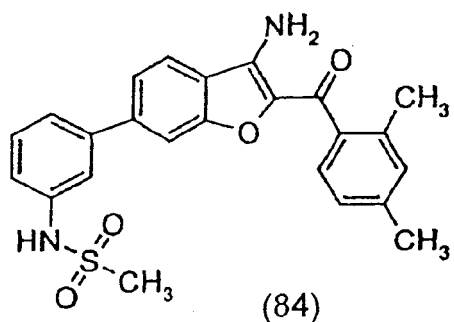


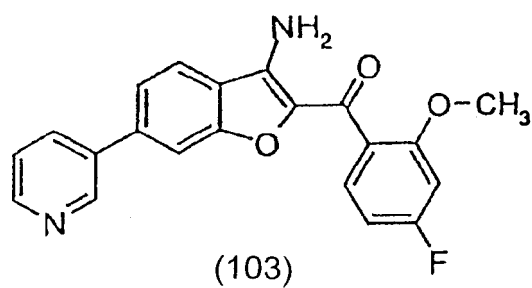
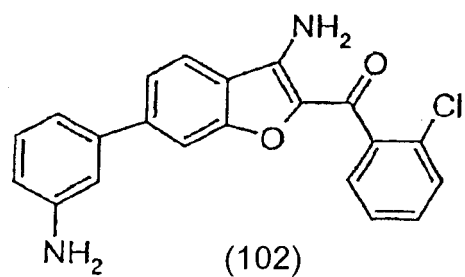
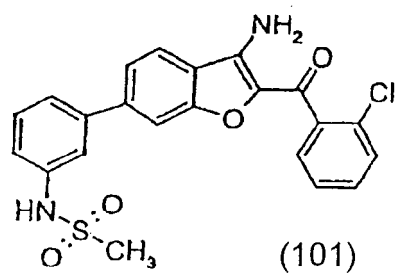
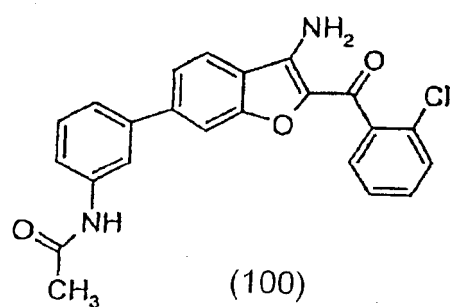
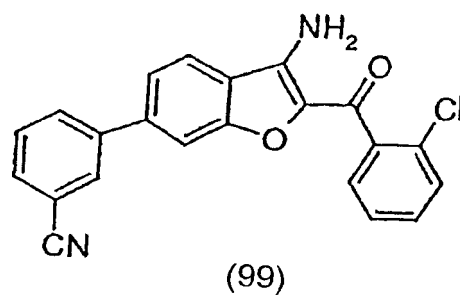
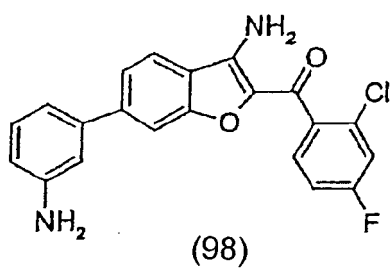
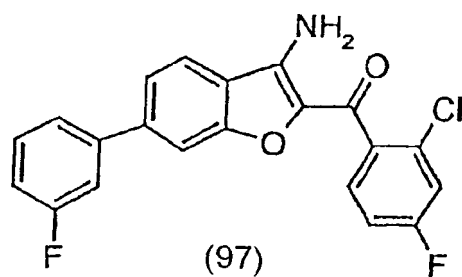
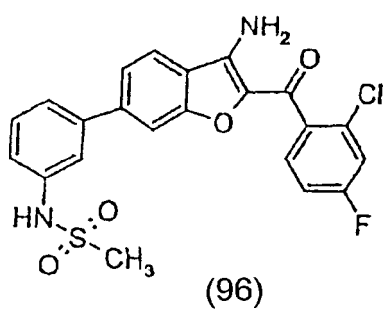
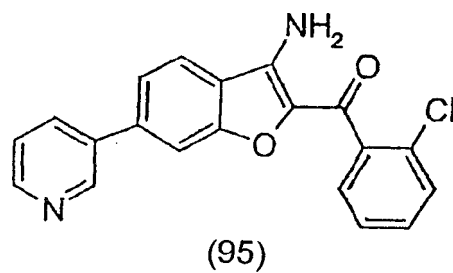
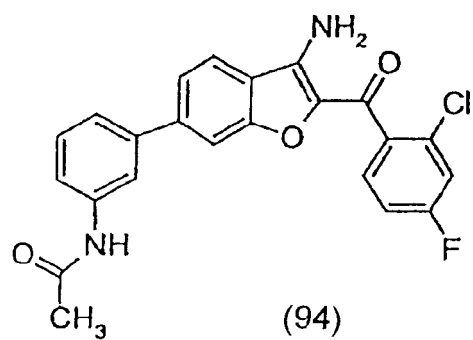




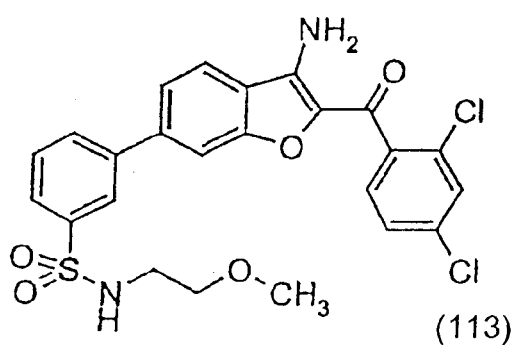
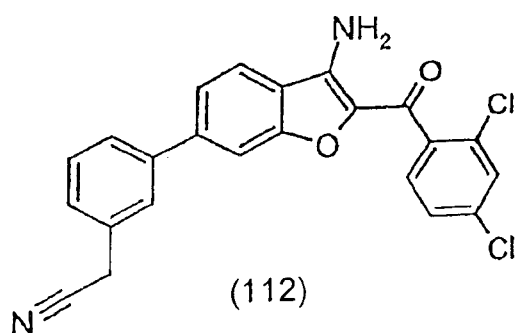
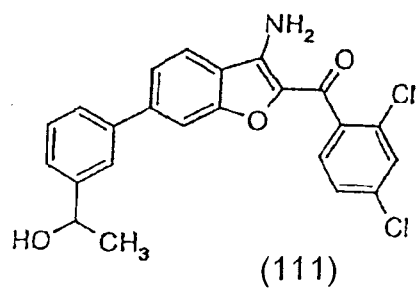
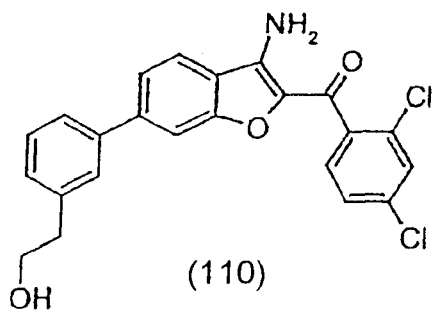
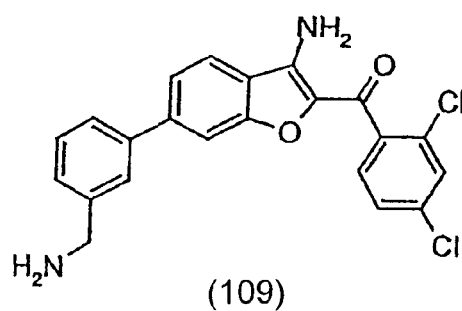
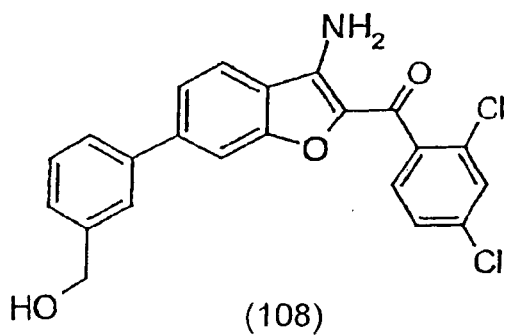
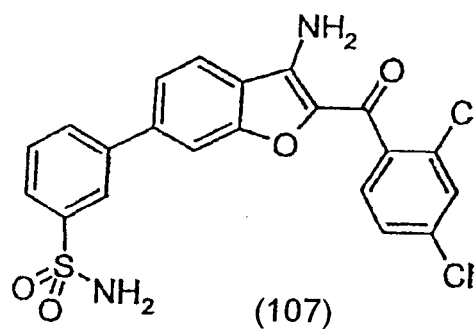
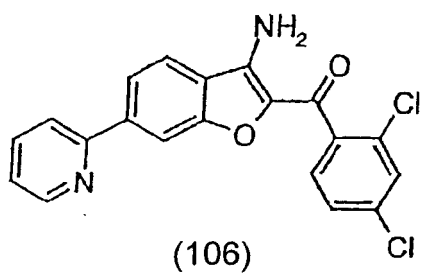
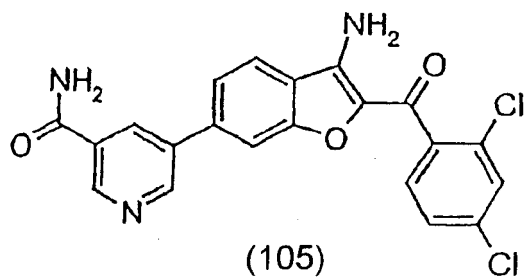
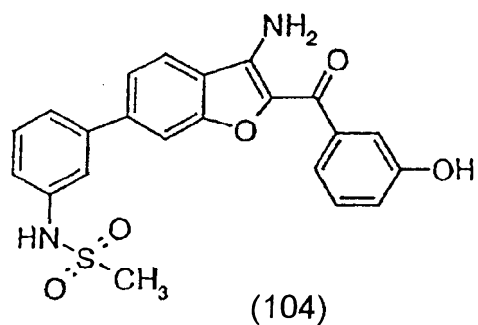


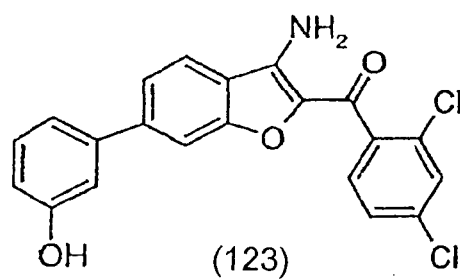
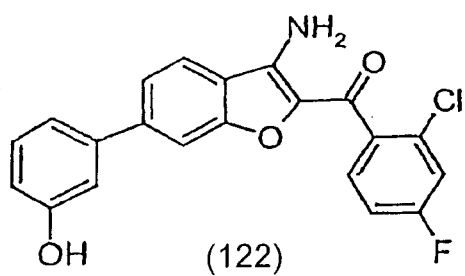
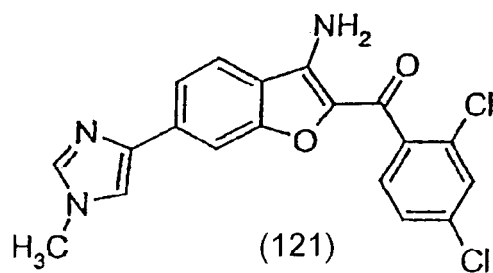
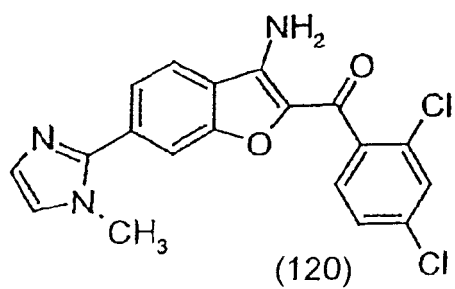
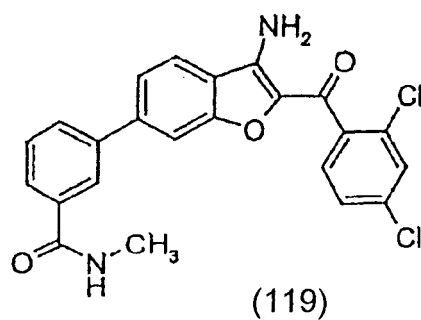
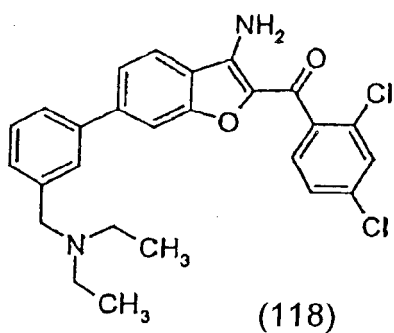
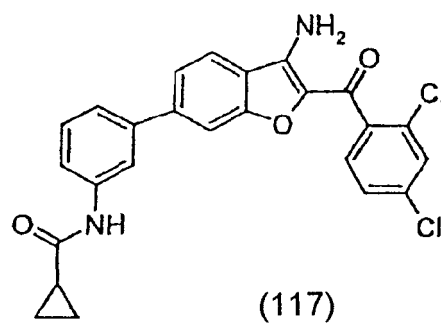
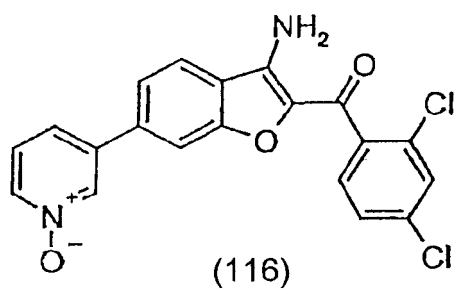
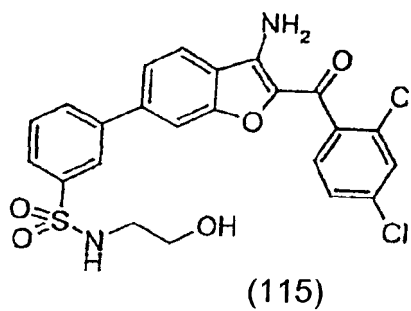
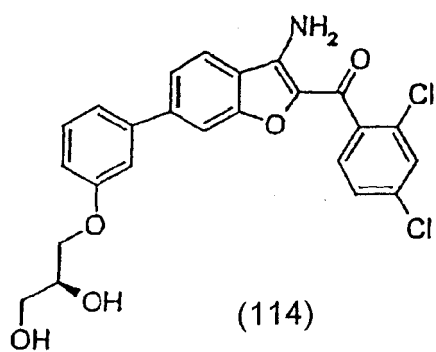
KÖZZÉTETELI PELDANY

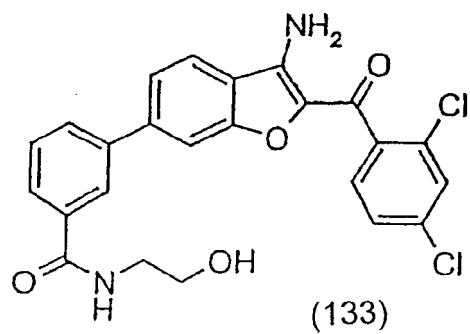
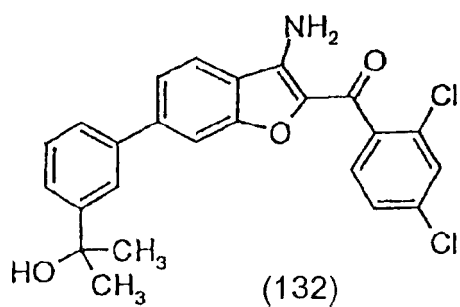
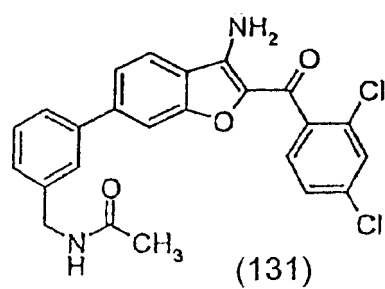
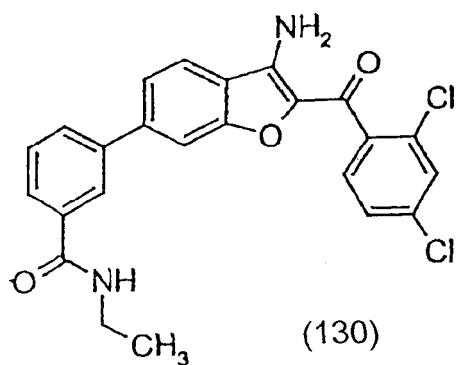
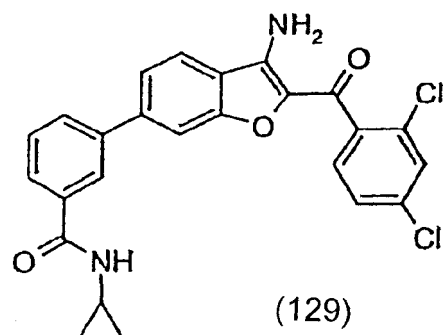
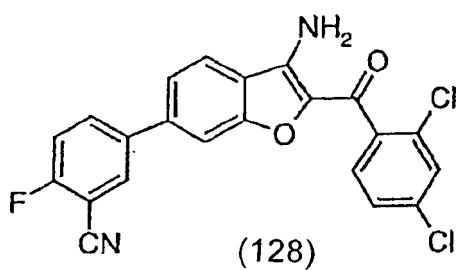
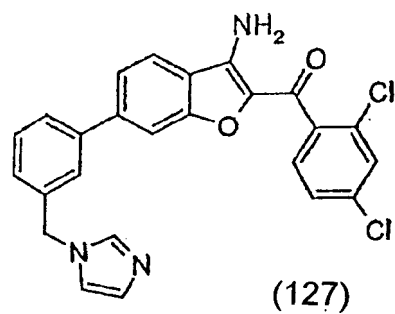
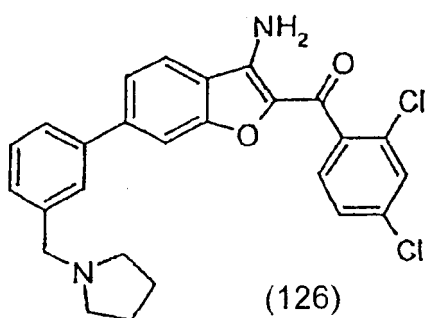
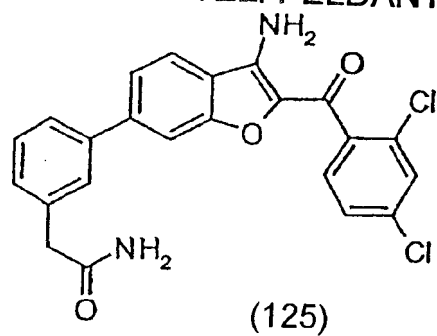
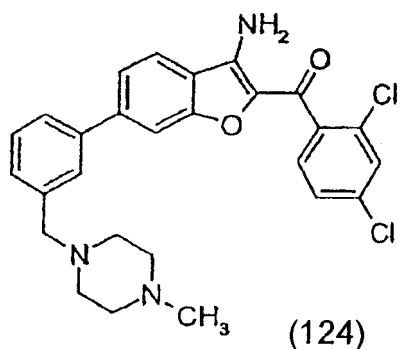


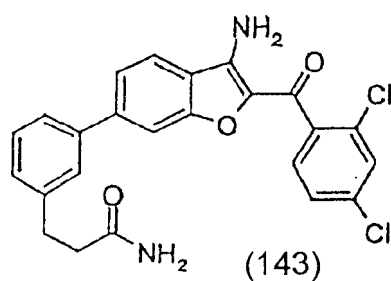
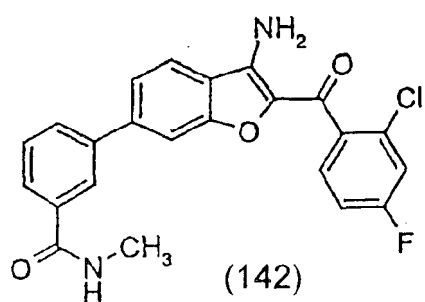
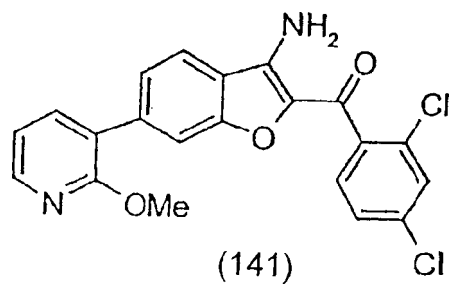
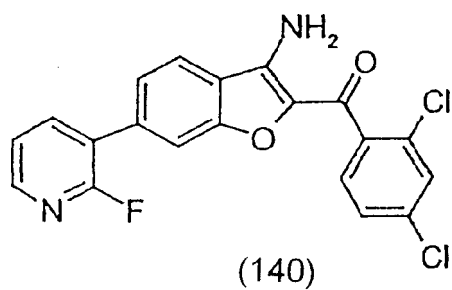
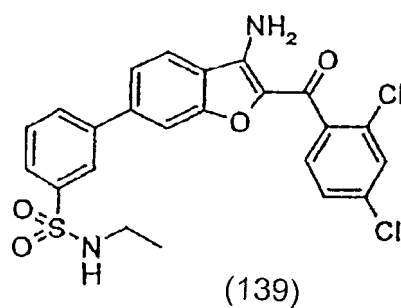
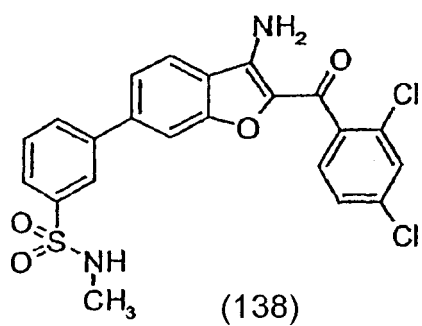
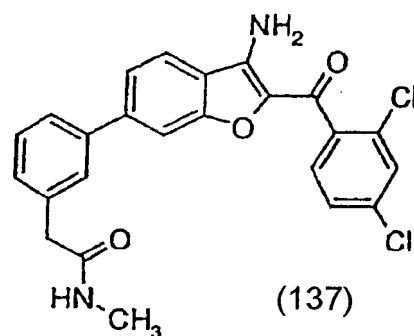
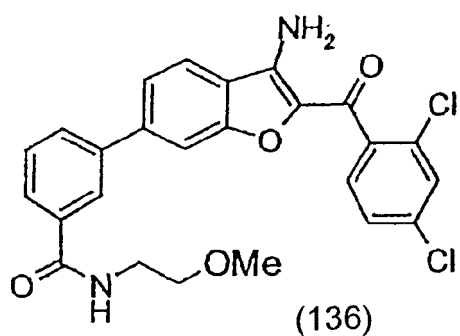
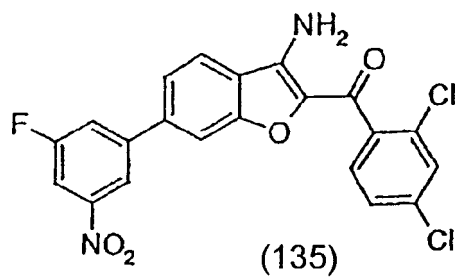
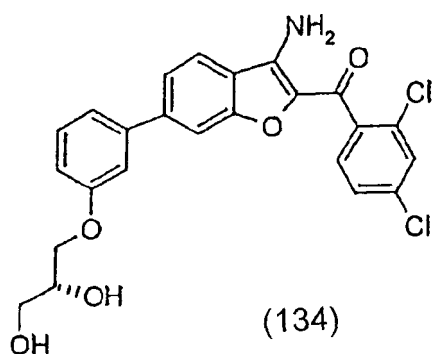


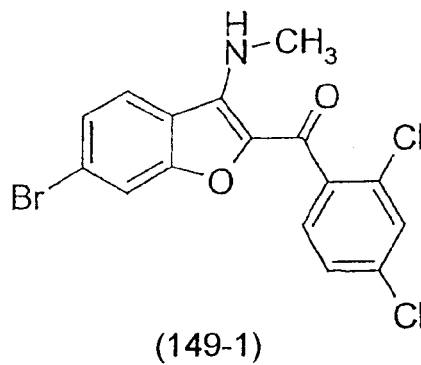
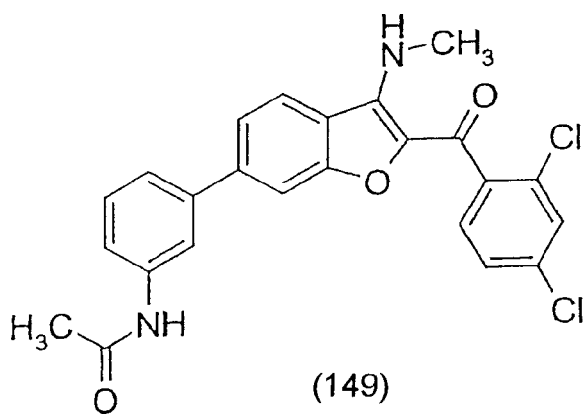
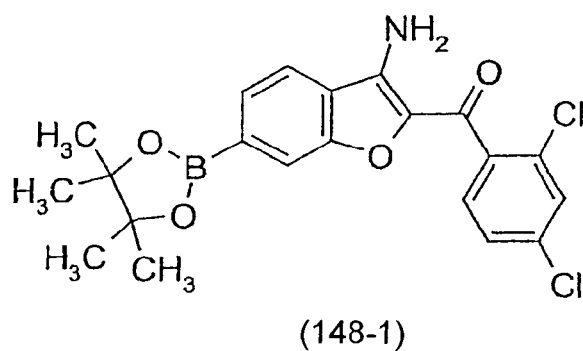
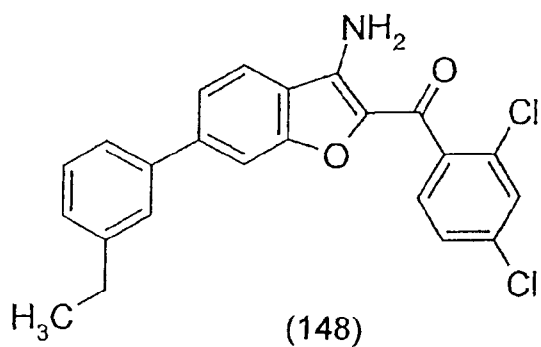
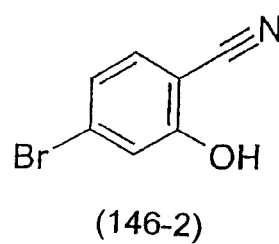
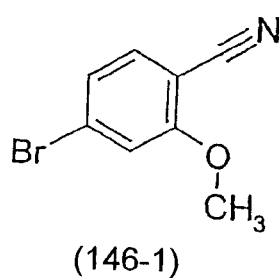
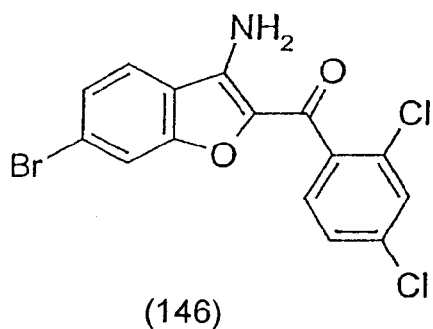
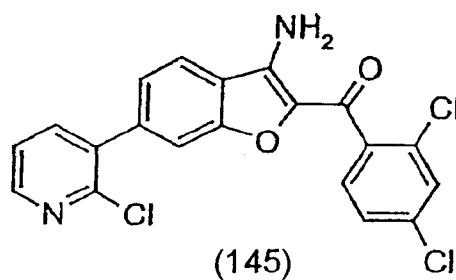
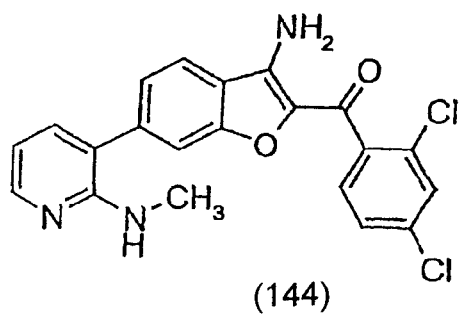
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

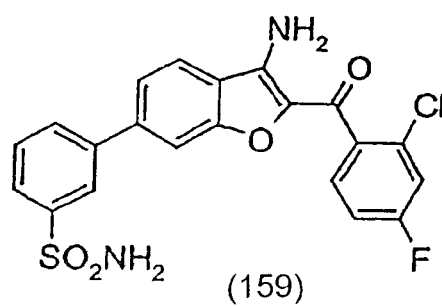
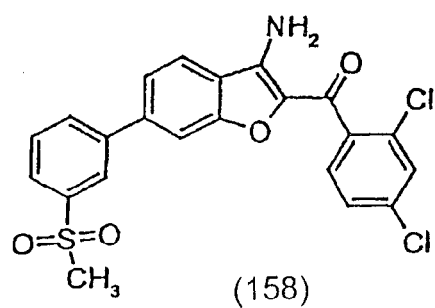
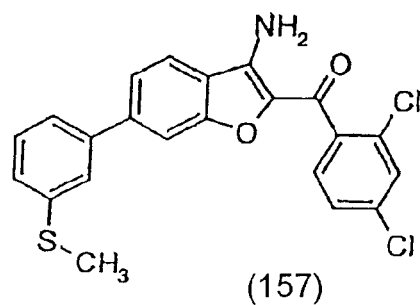
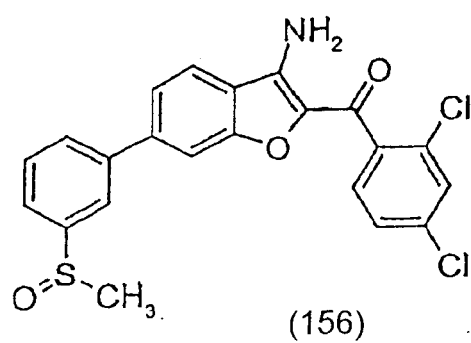
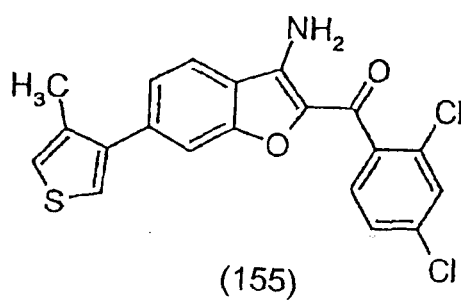
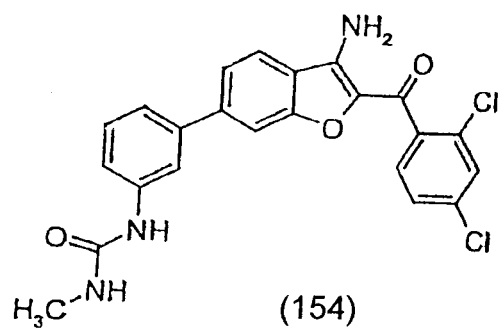
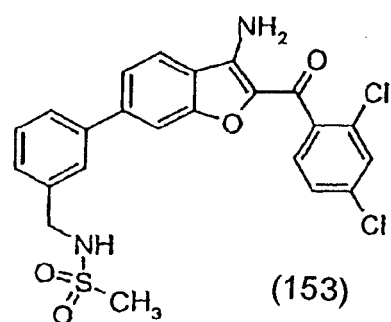
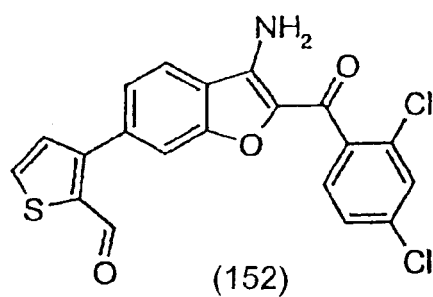
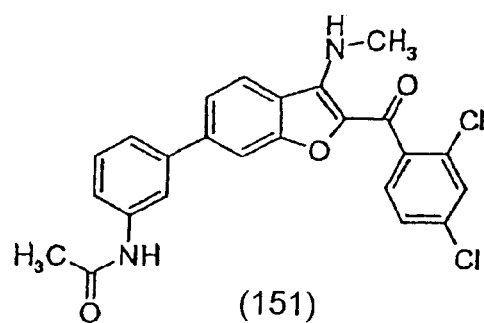
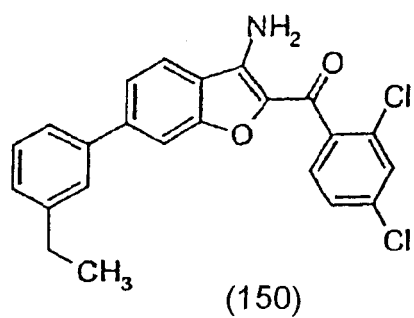


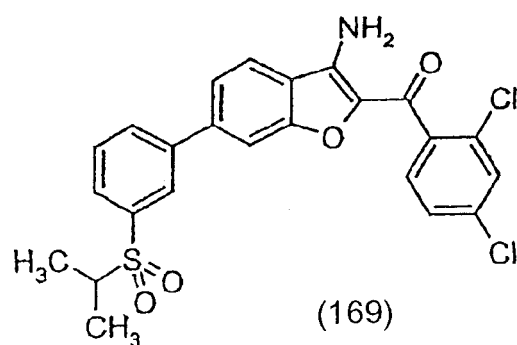
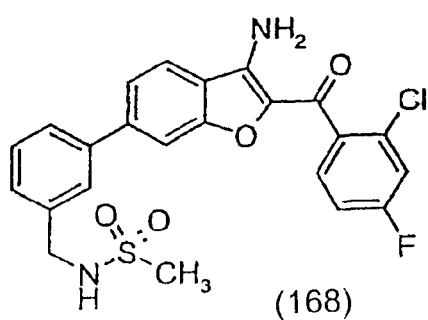
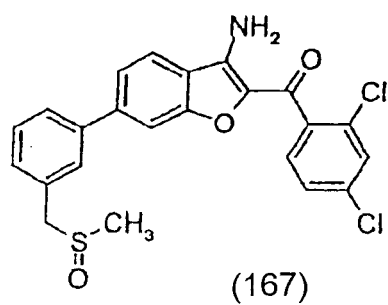
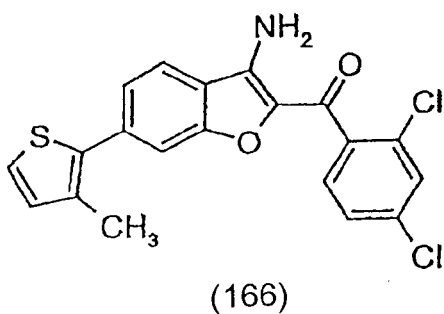
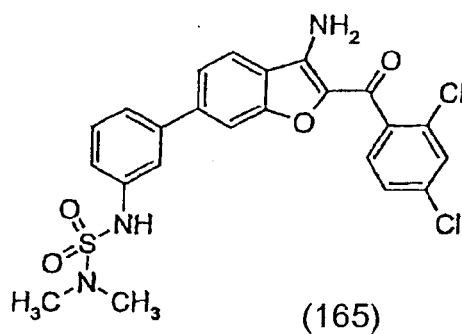
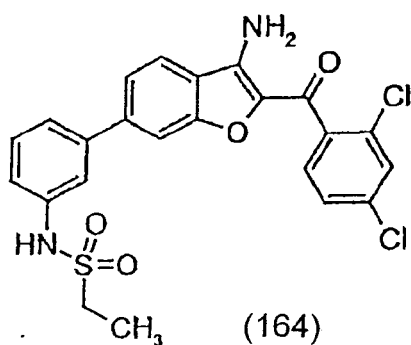
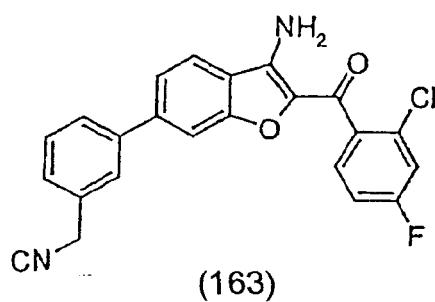
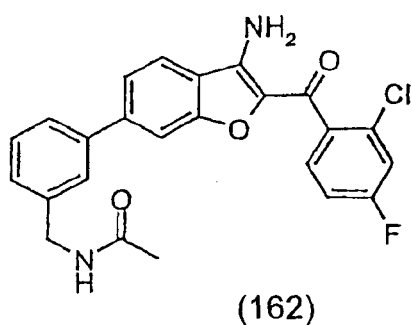
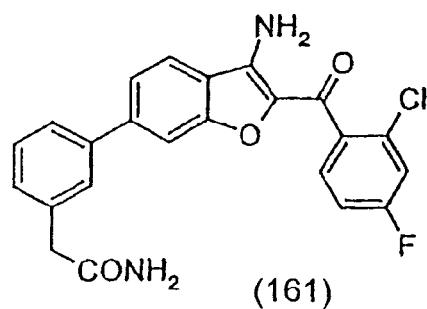
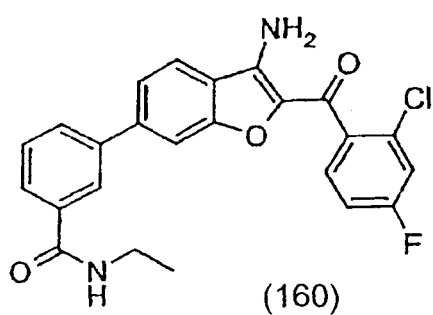


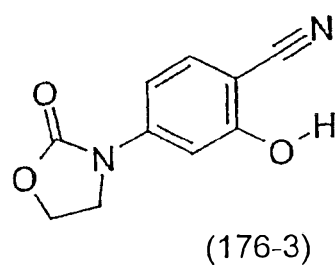
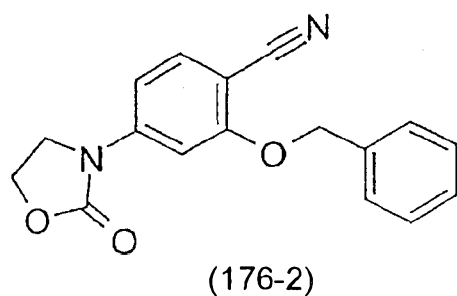
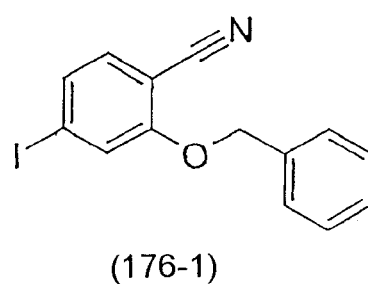
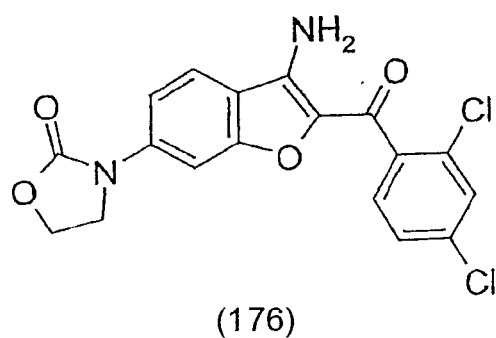
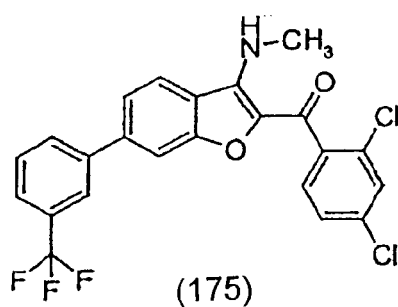
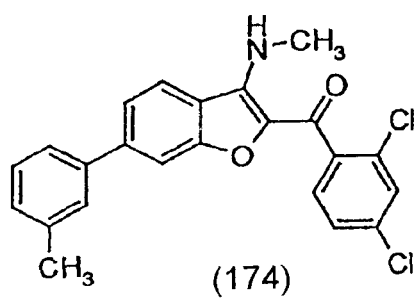
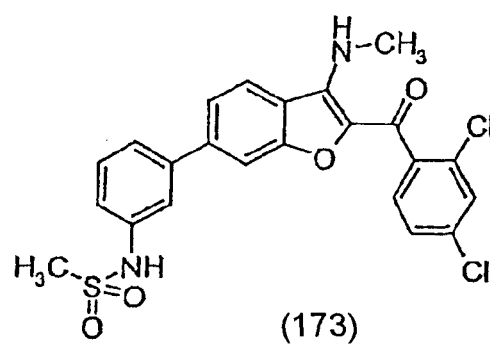
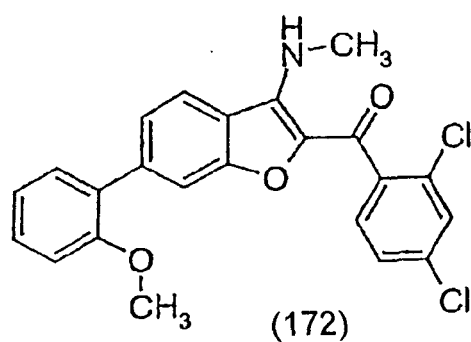
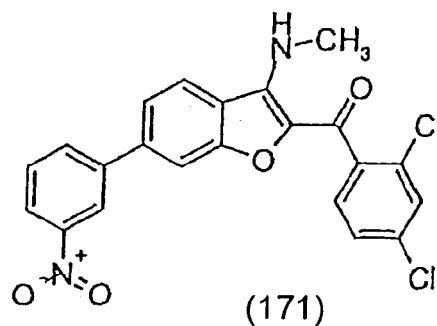
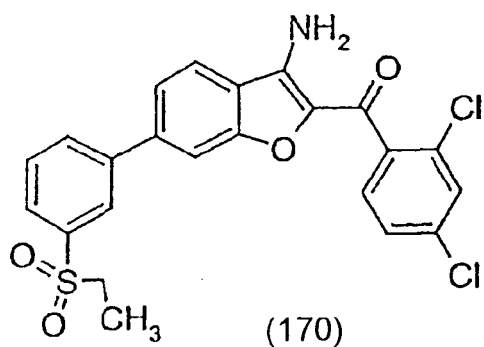


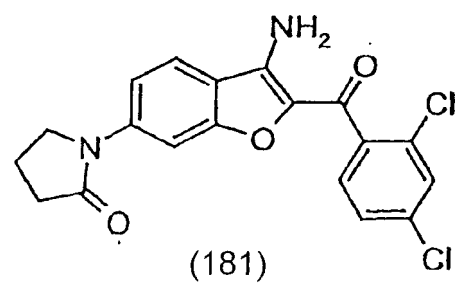
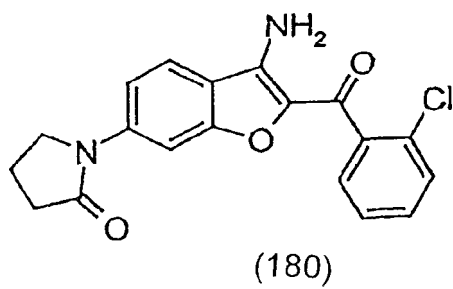
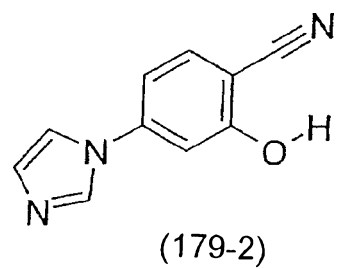
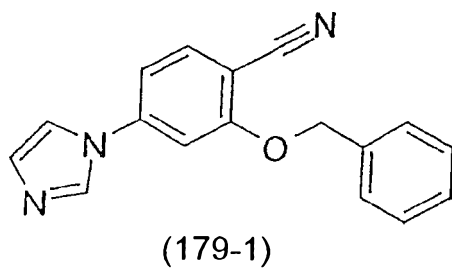
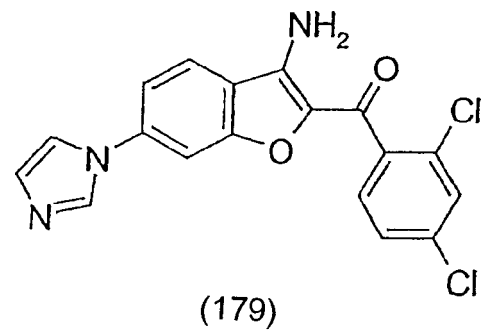
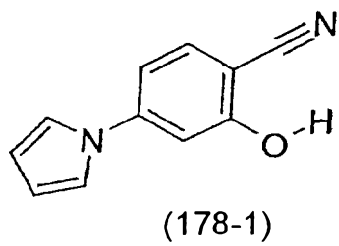
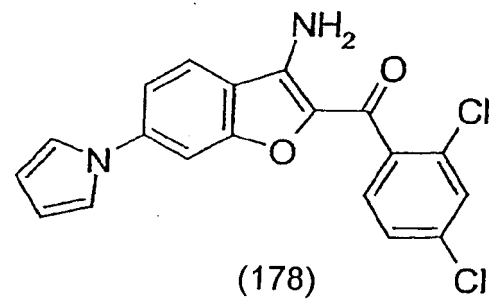
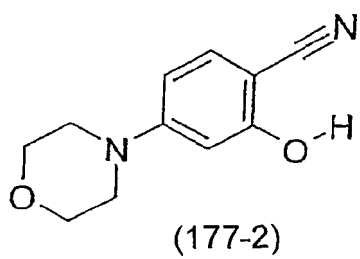
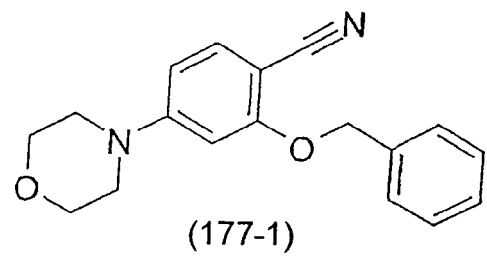
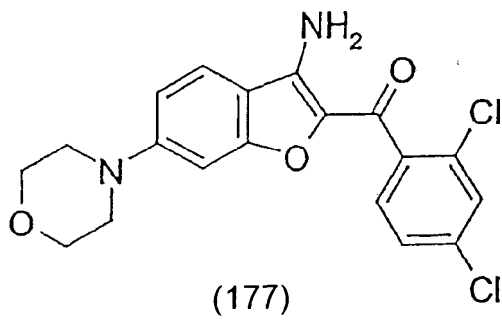


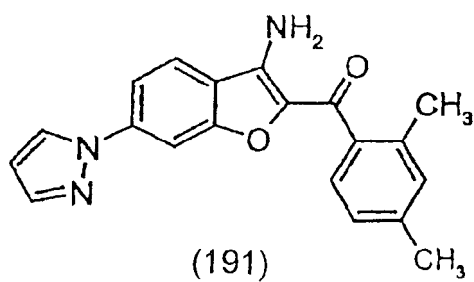
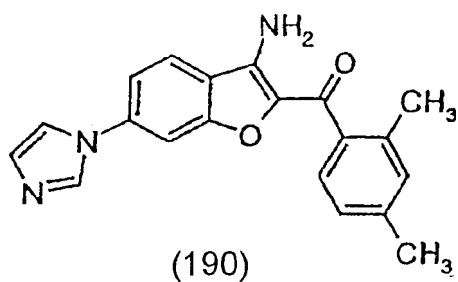
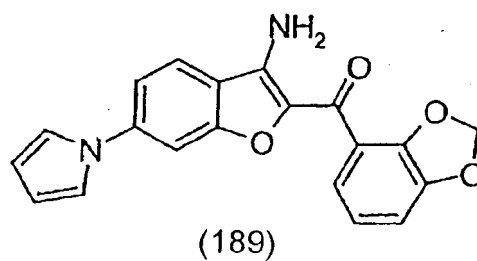
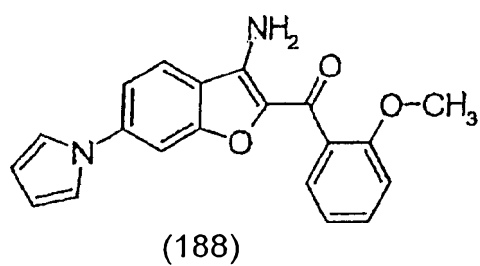
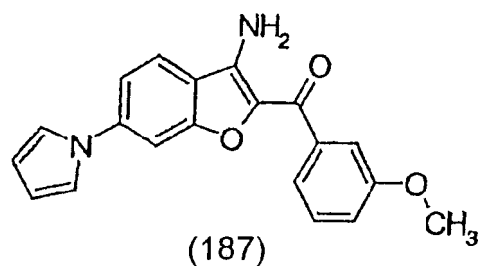
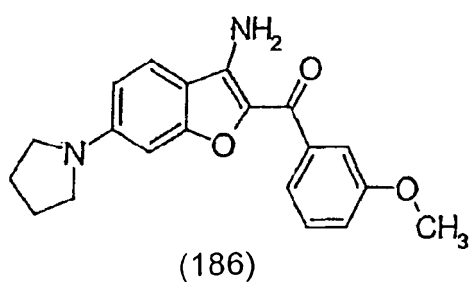
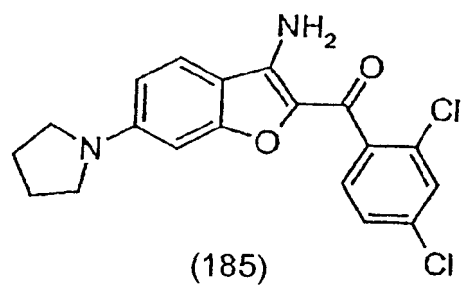
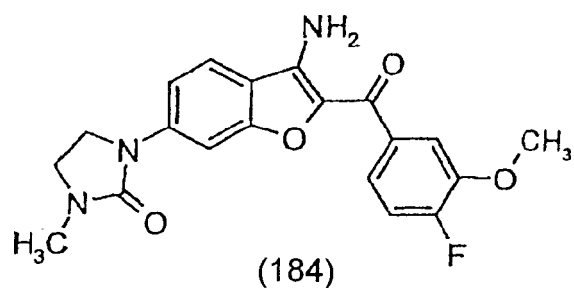
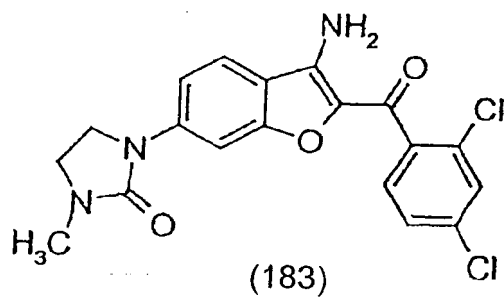
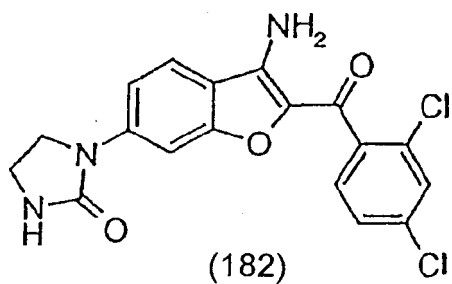


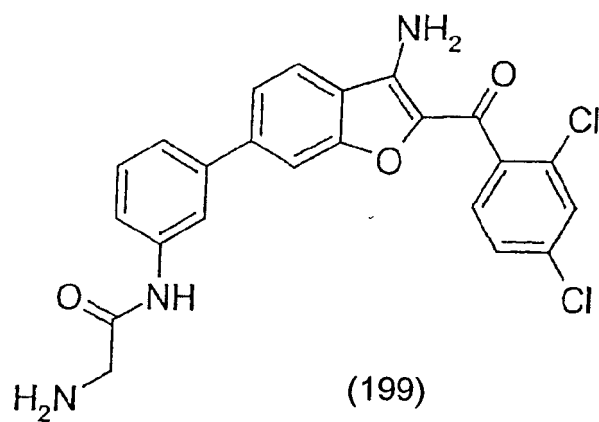
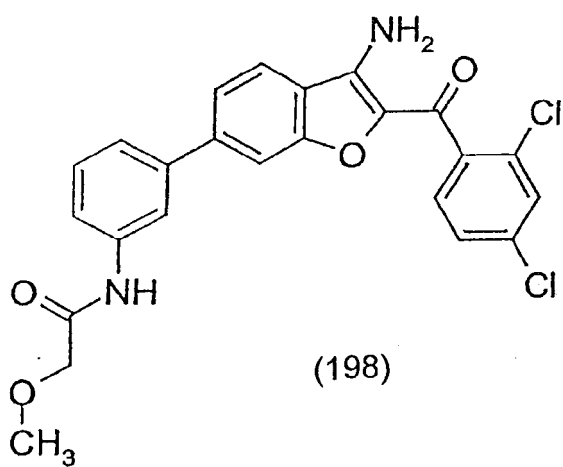
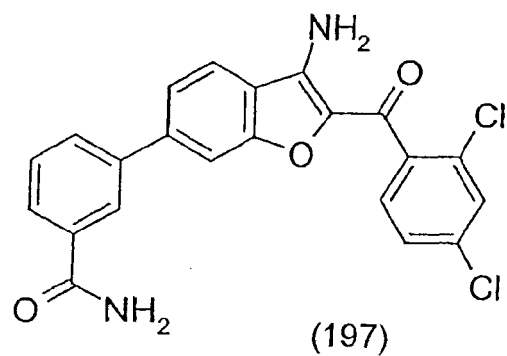
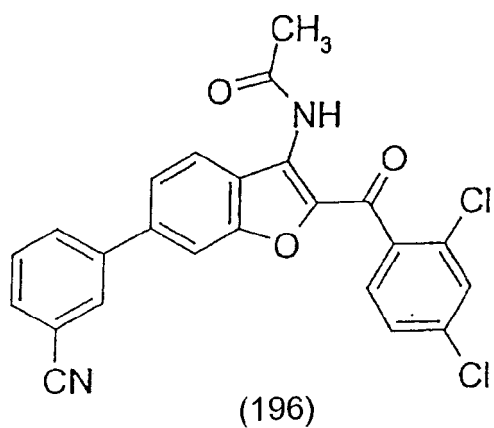
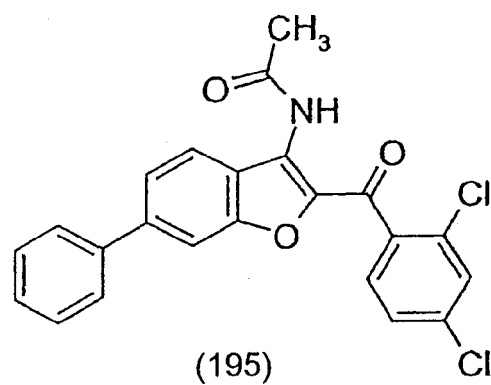
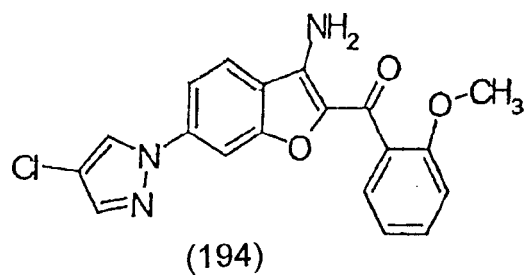
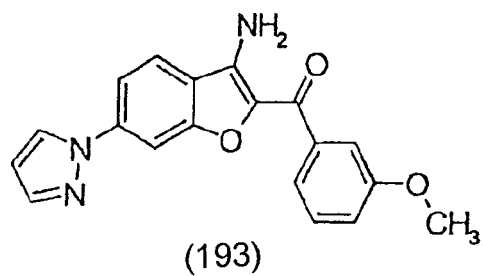
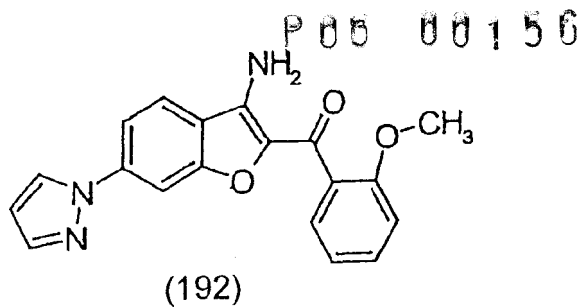


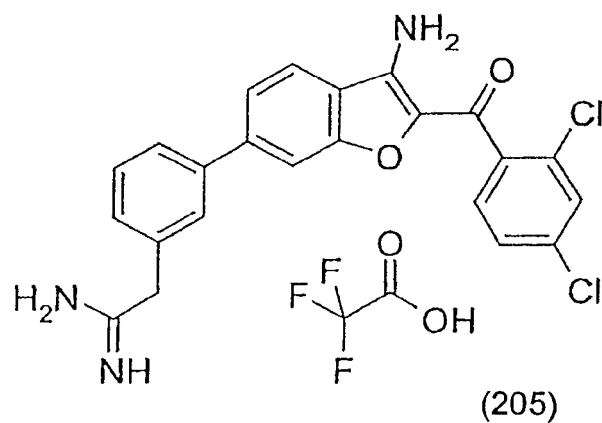
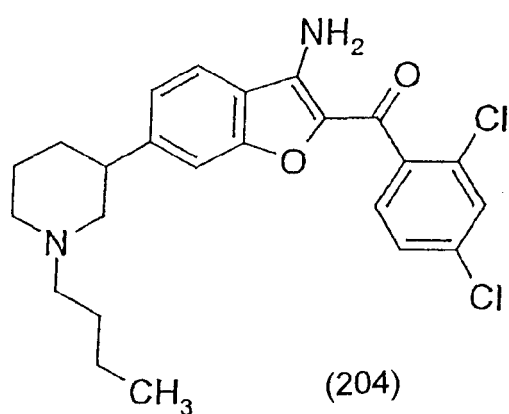
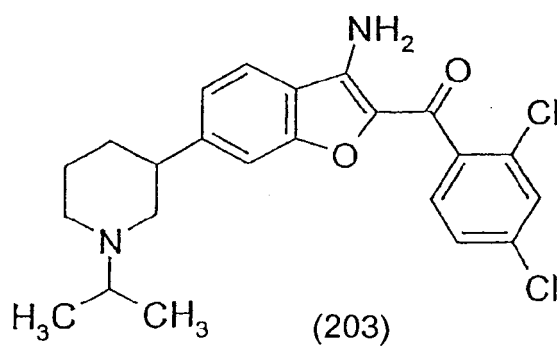
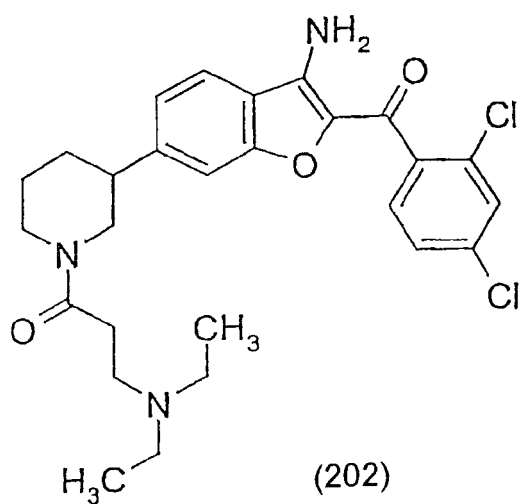
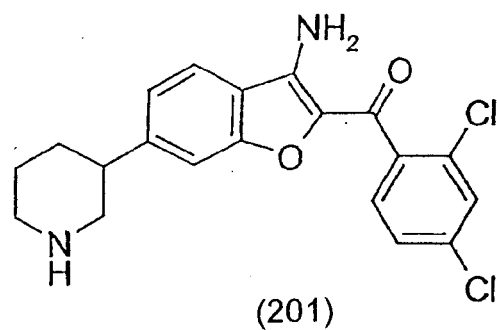
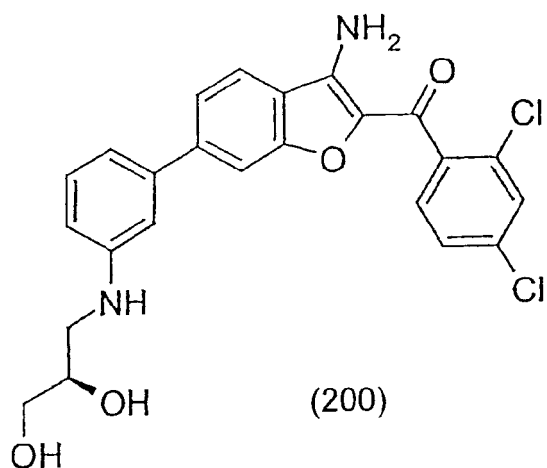


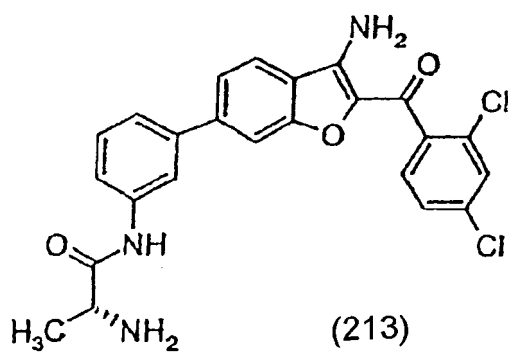
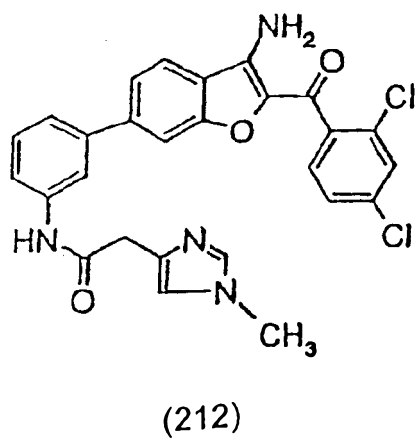
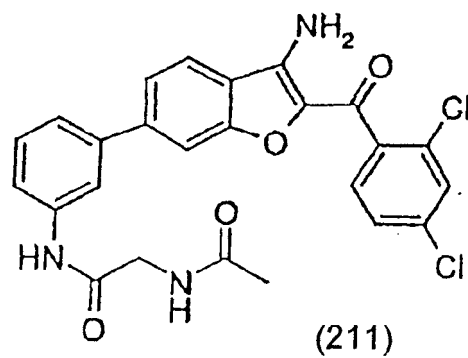
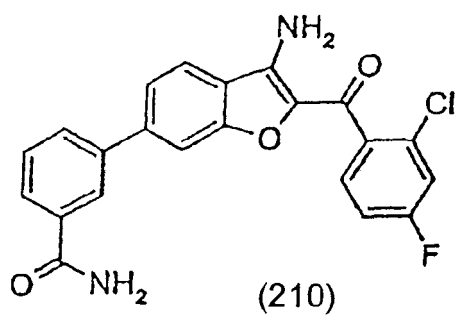
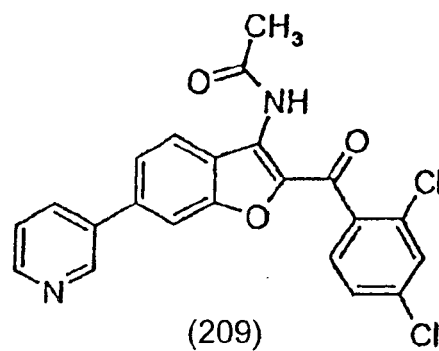
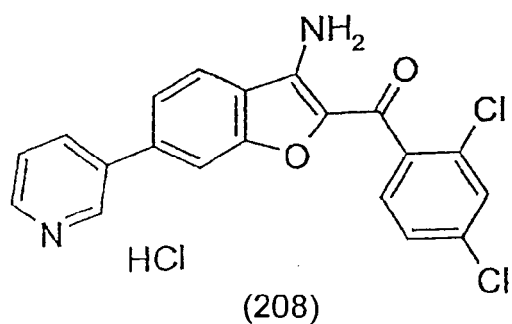
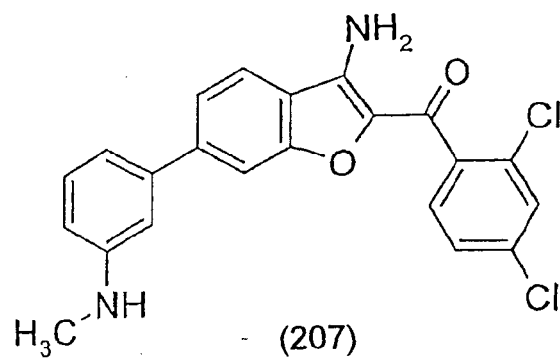
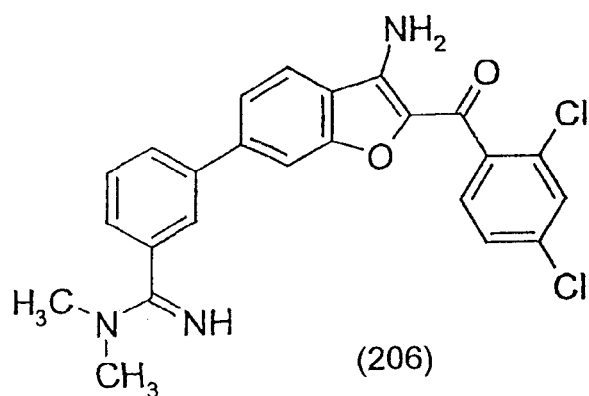


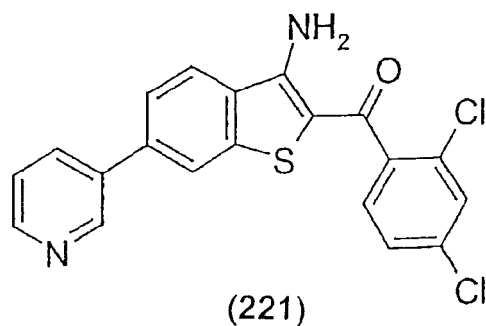
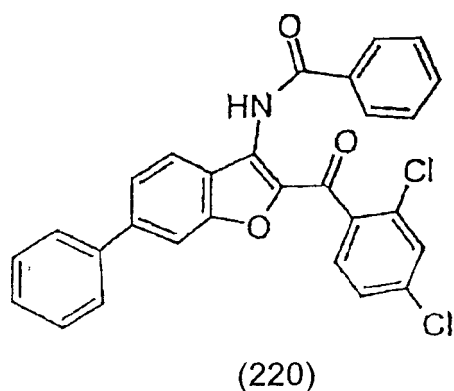
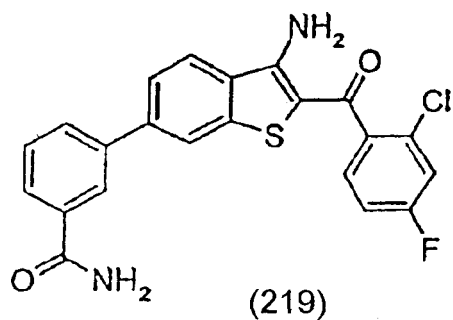
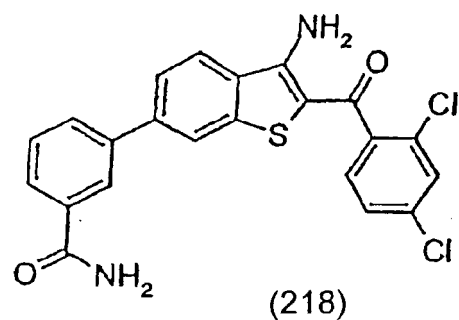
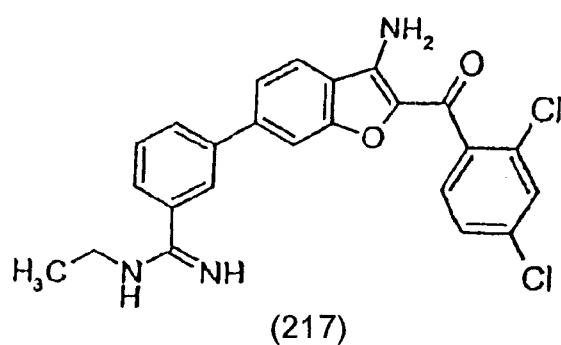
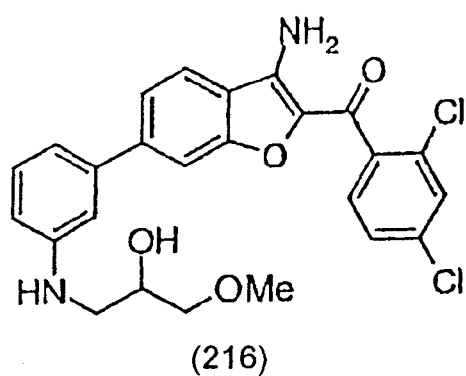
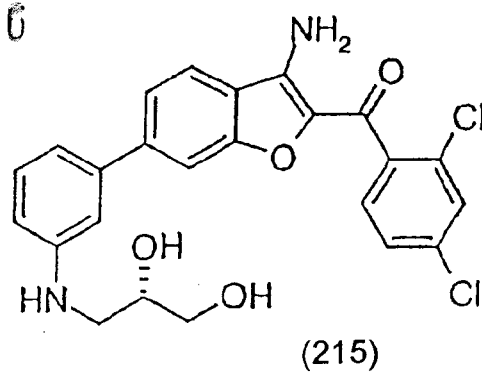
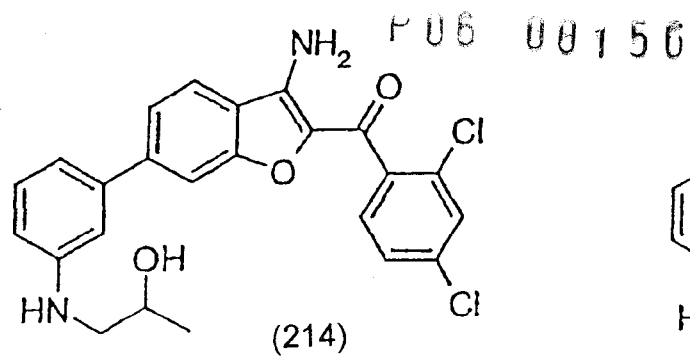


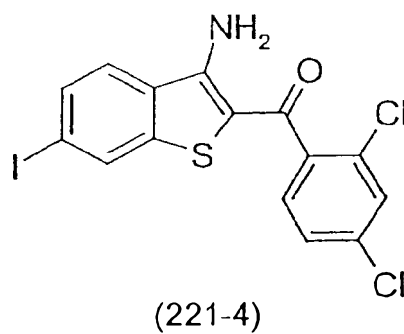
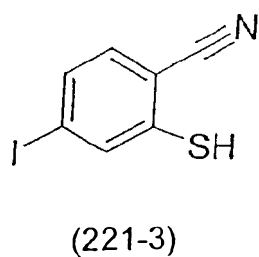
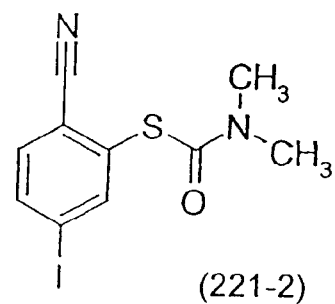
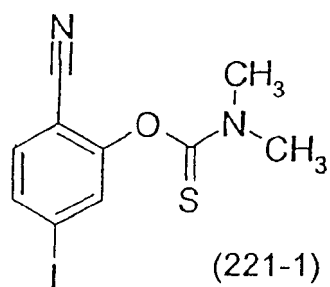








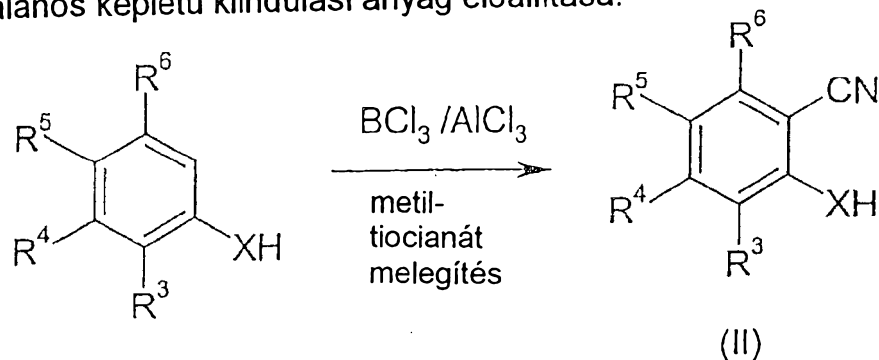




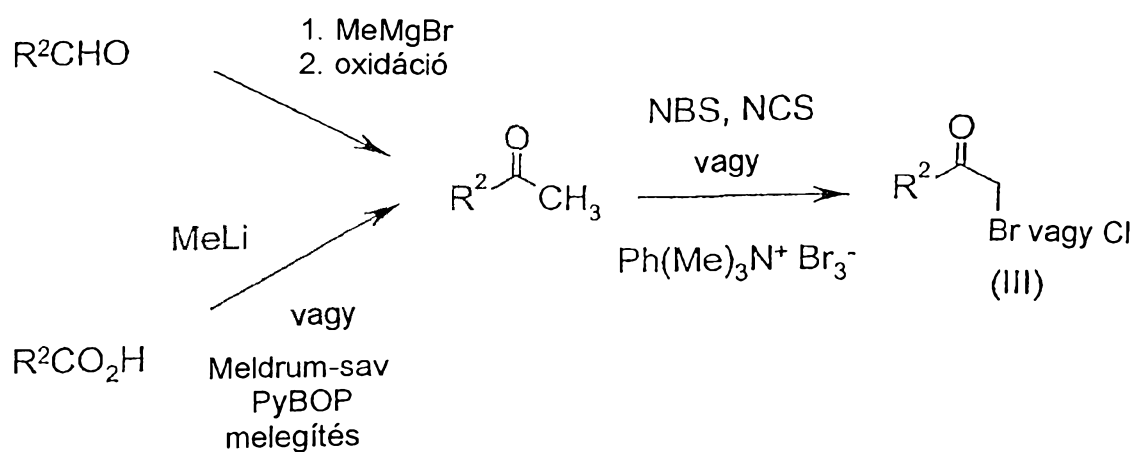
1. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

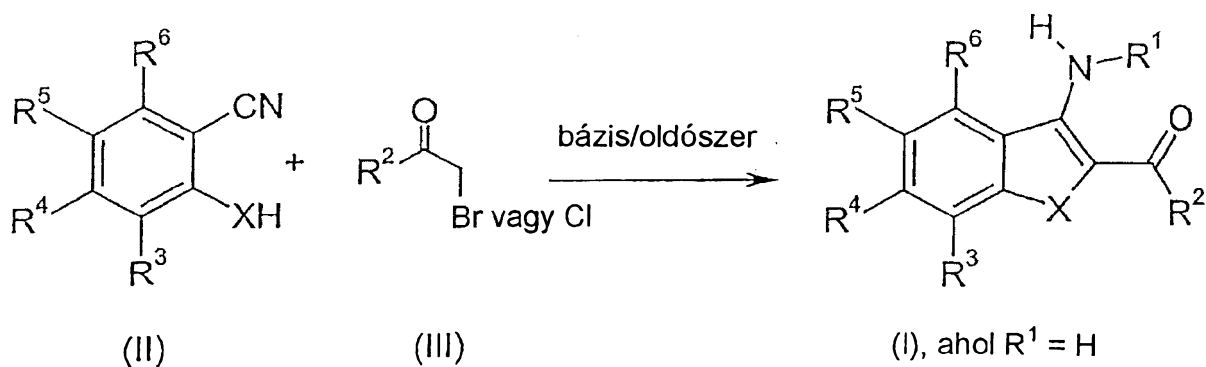
(II) általános képletű kiindulási anyag előállítása:



(III) általános képletű kiindulási anyag előállítása:

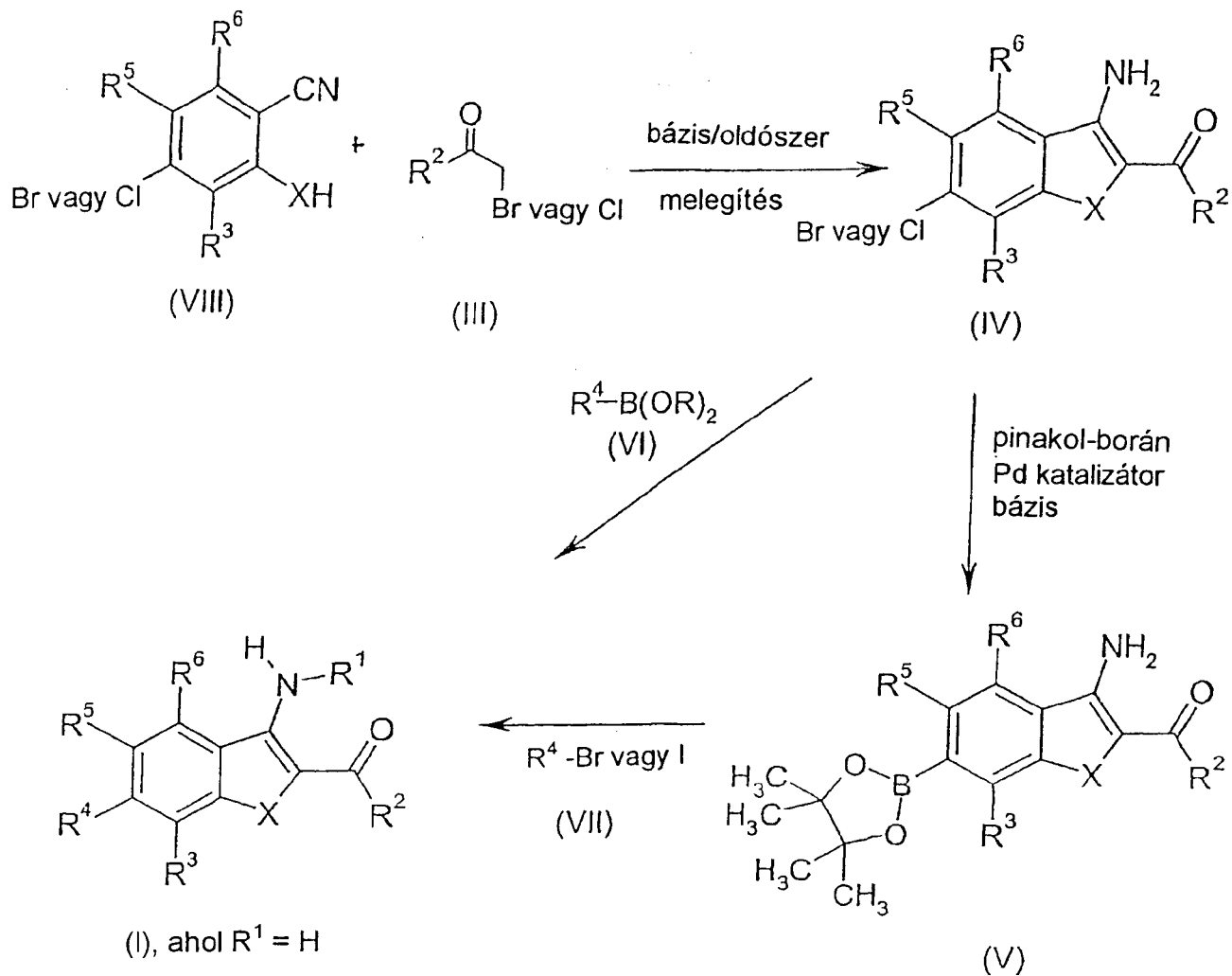


(I) általános képletű vegyület előállítása a (II) és (III) általános képletű vegyületből:

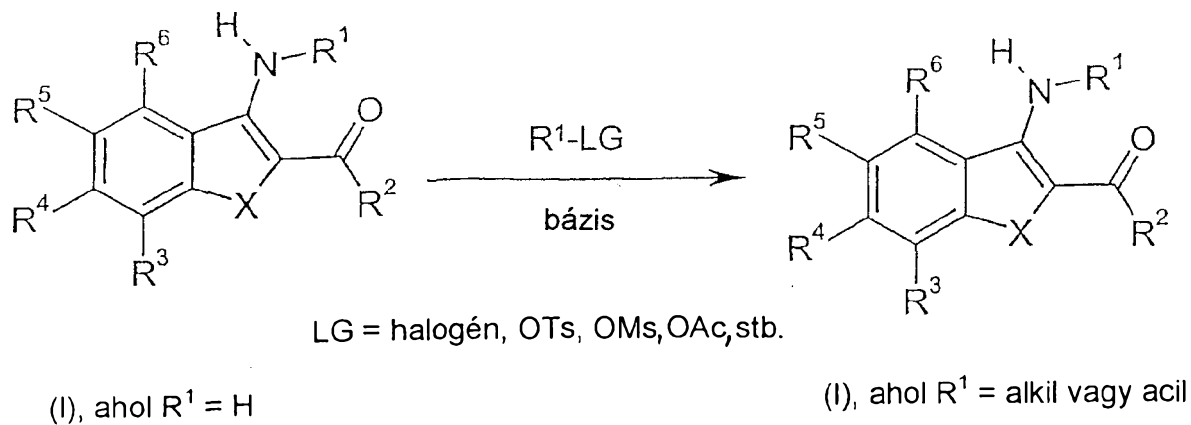


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2. reakcióvázlat

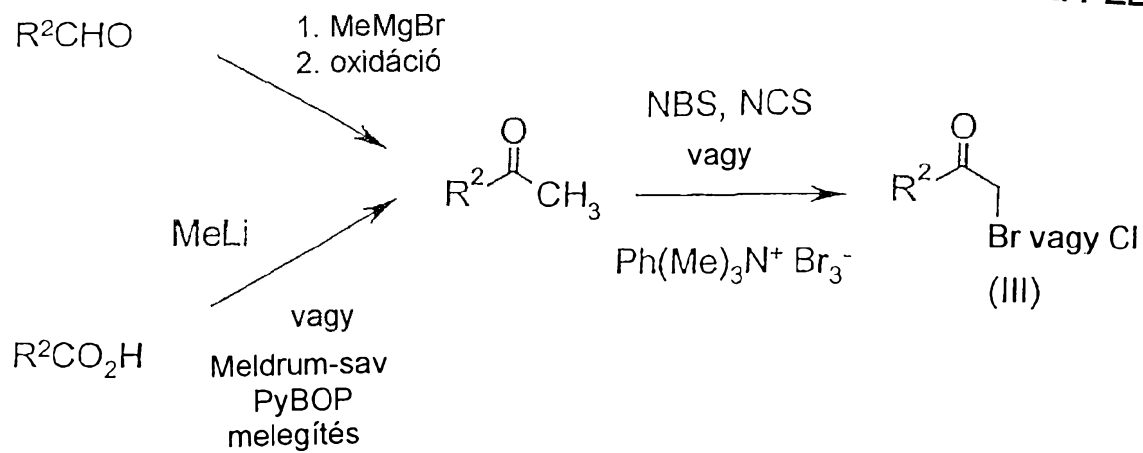


3. reakcióvázlat

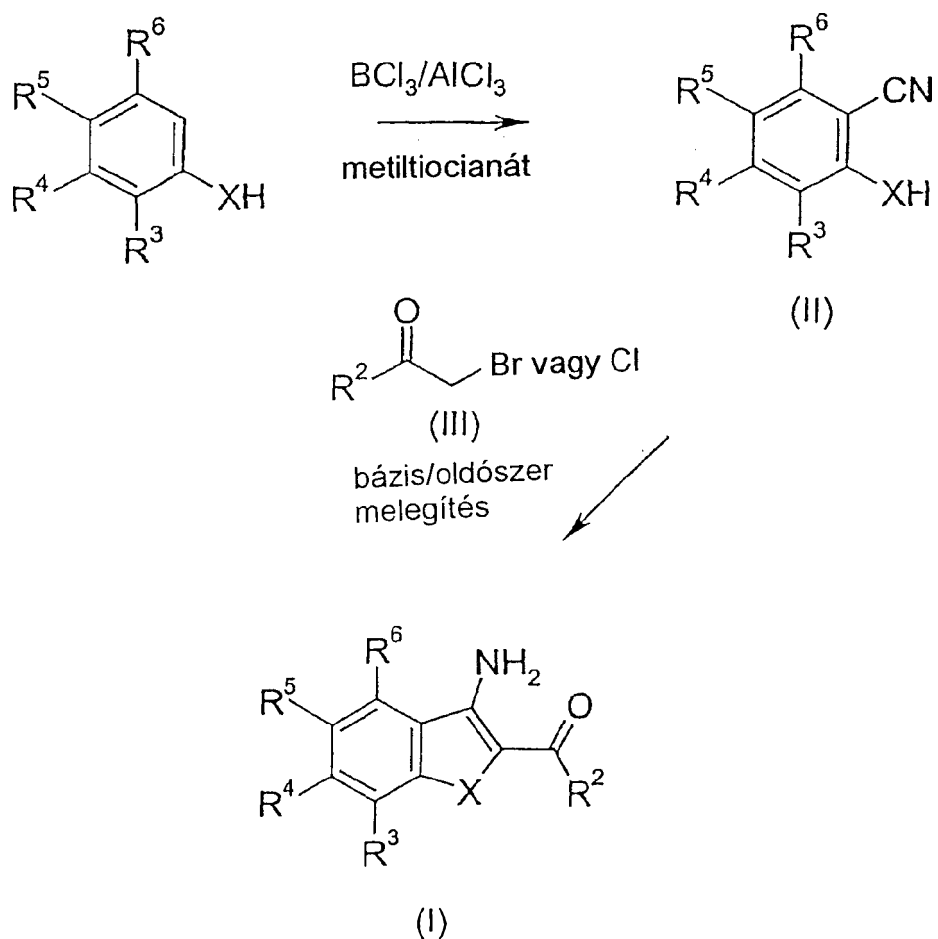


A) reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

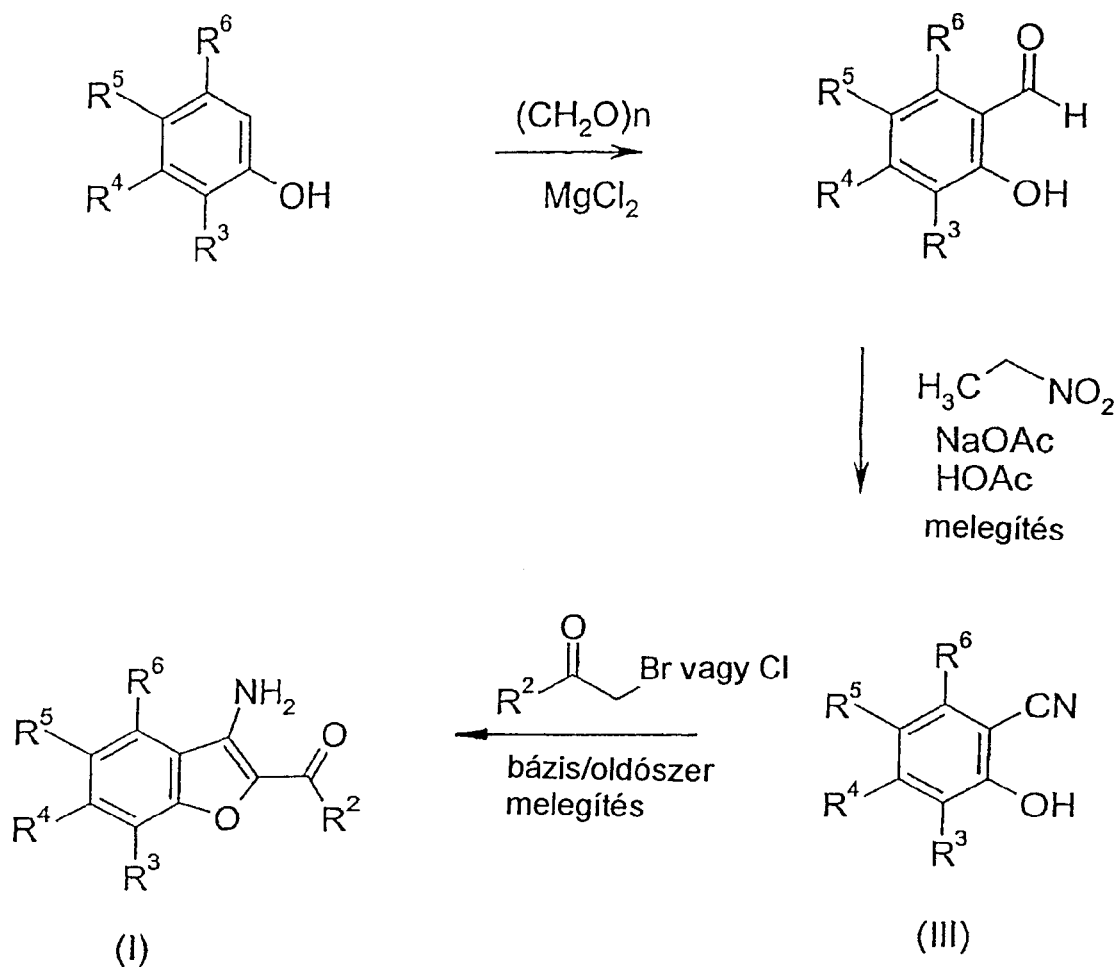


B-1) reakcióvázlat



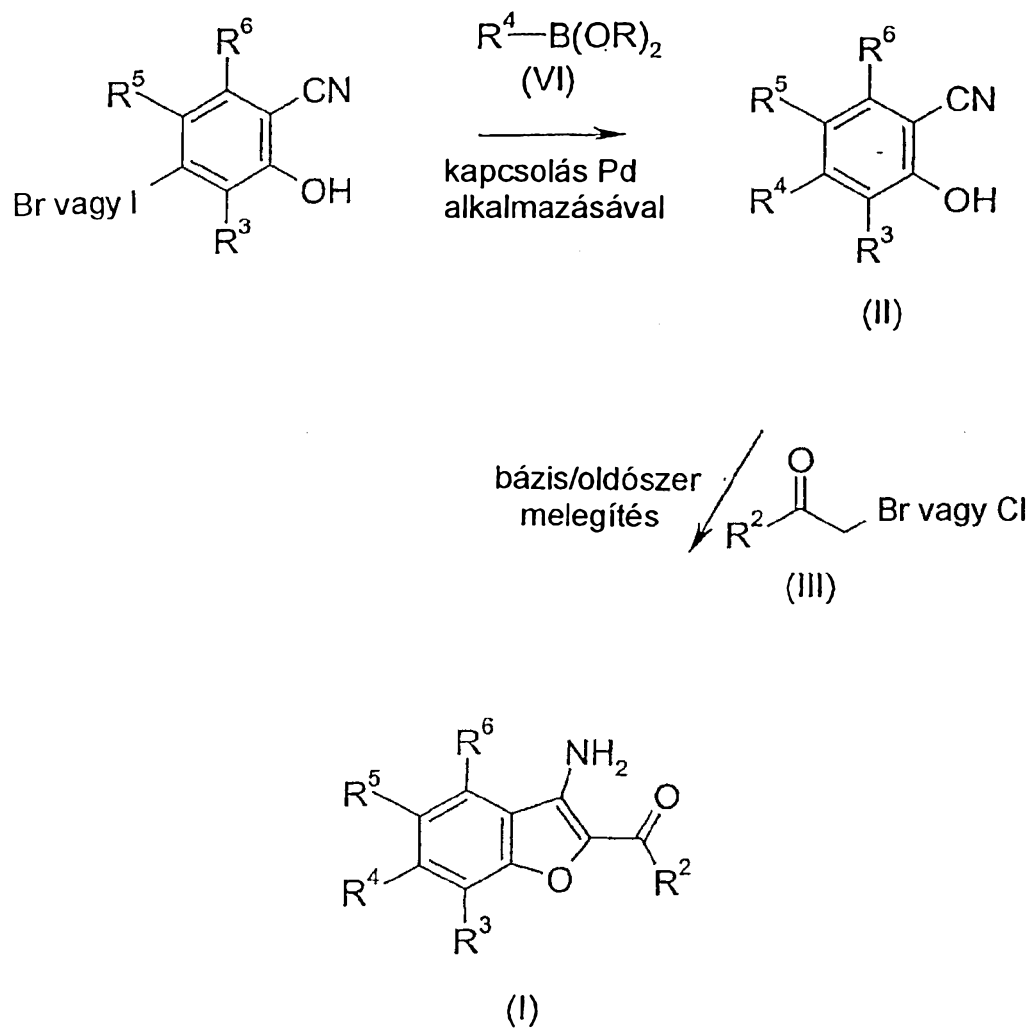
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

B-2) reakcióvázlat



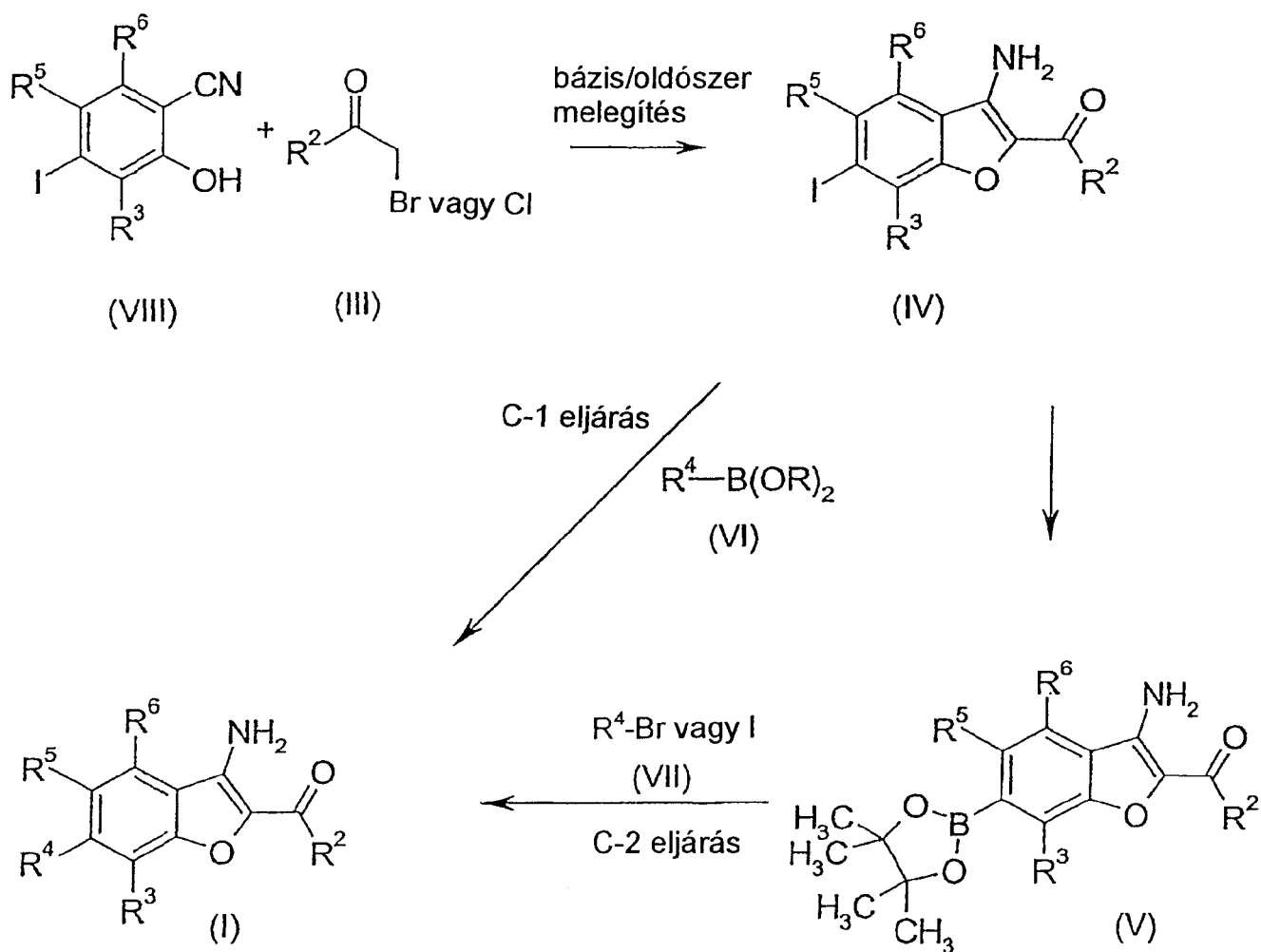
B-3) reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

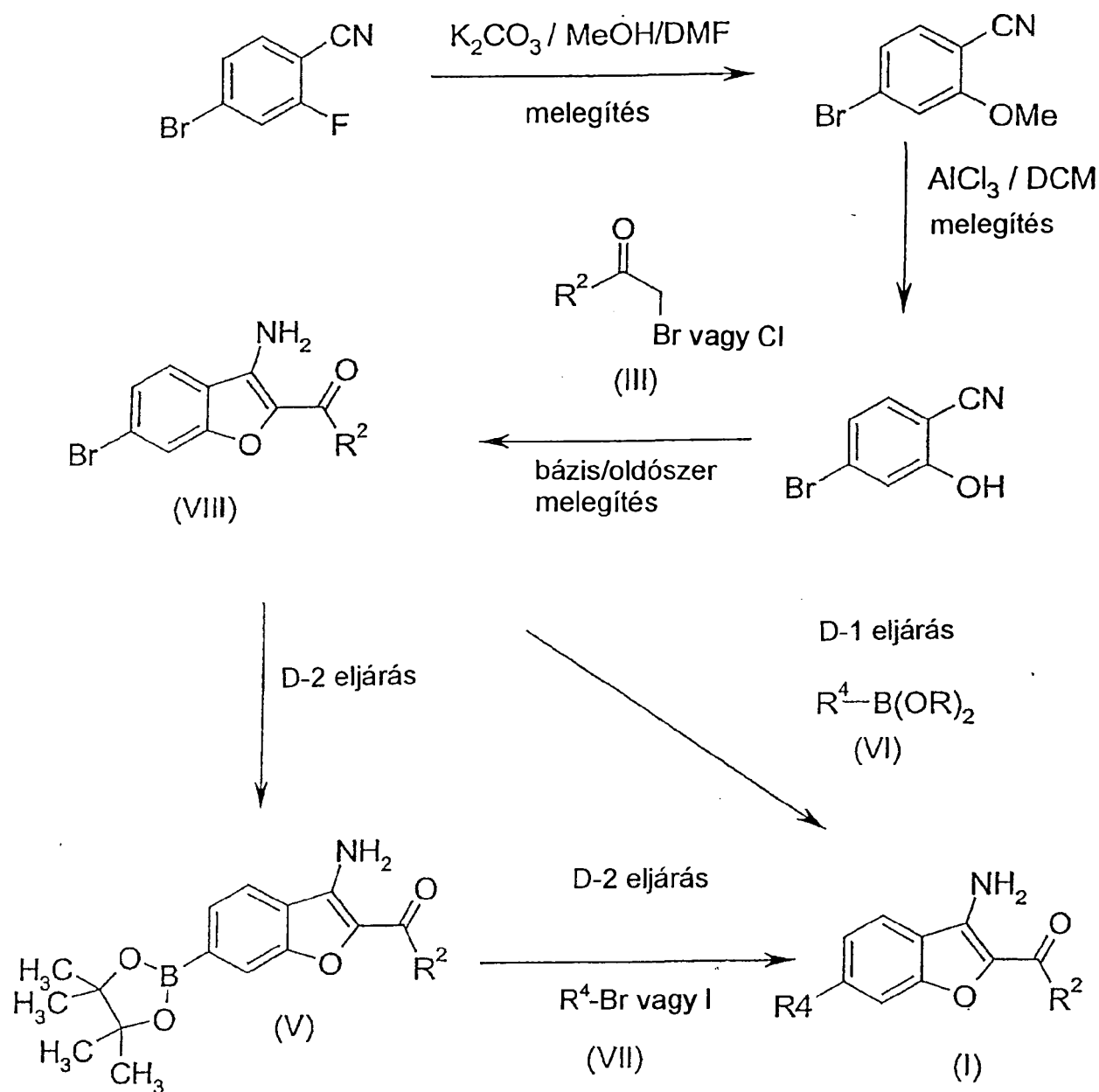


C) reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

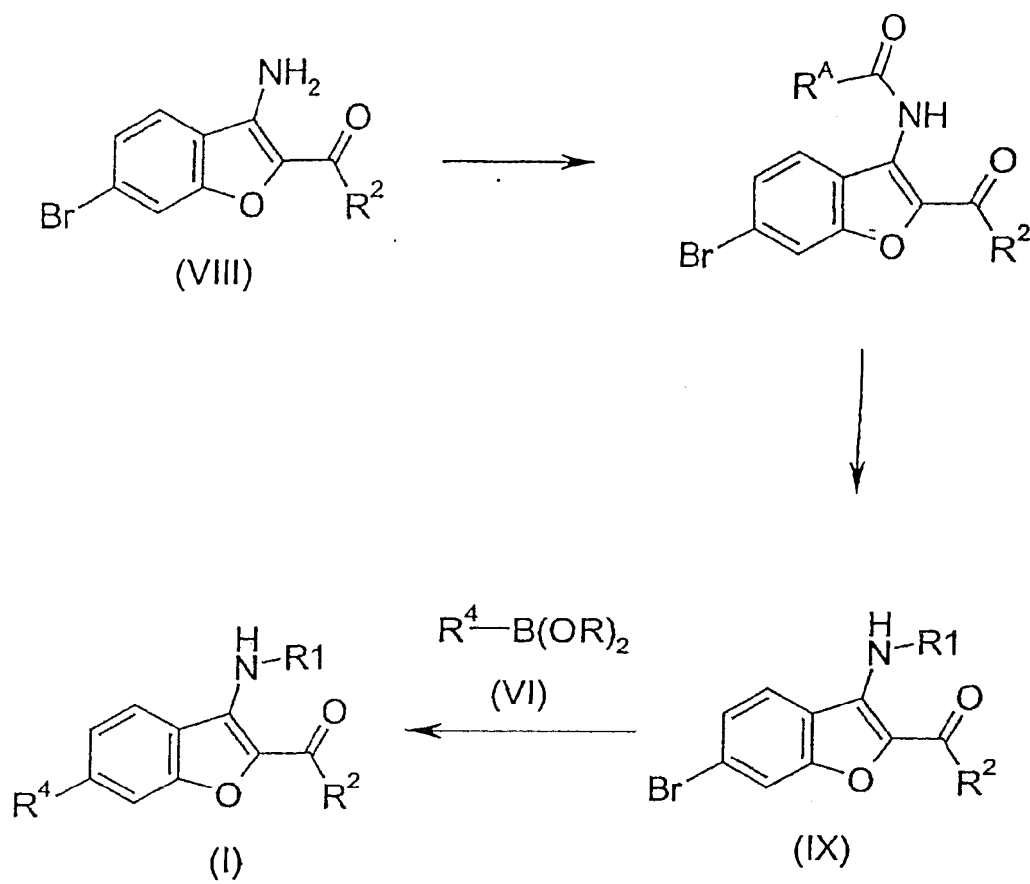


D-1,2) reakcióvázlat KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



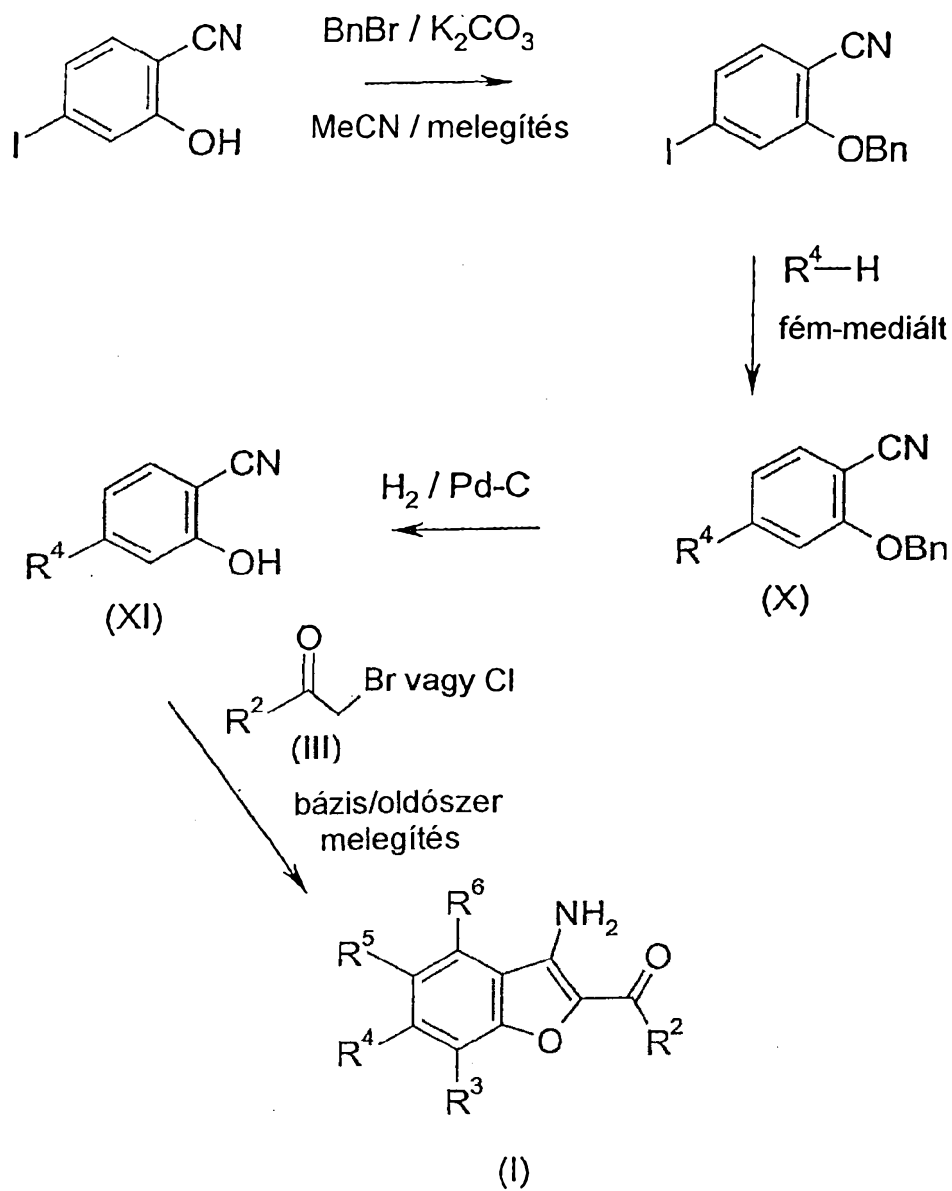
D-3) reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



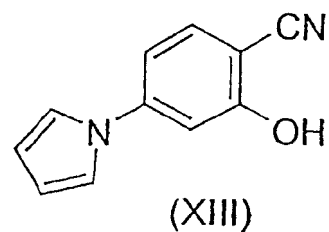
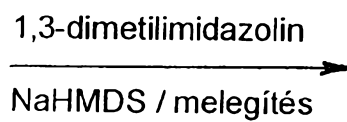
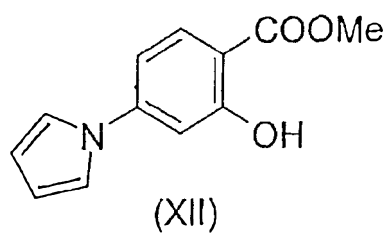
E-1,2,4) reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

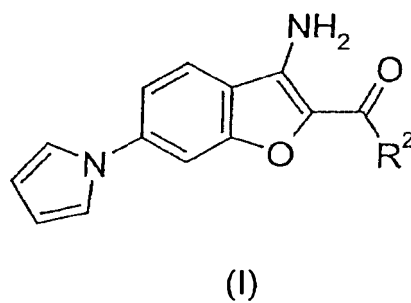
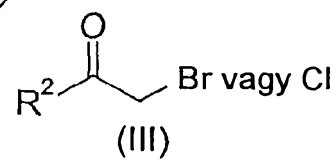


E-3) reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



bázis/oldószer
 melegítés



G) reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

