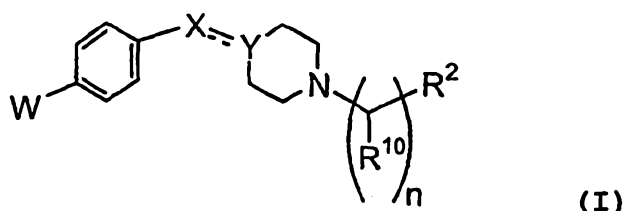


KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

ezelet tartalmazó gyógyszerkezelésmódjára**Piperidin MCH antagonisták és alkalmazásuk elhízás kezelésére**

A jelen találmány



általános képletű vegyületekre — amelyek képletében

W $R^1-CR^3R^{12}NR^4C(O)-$ vagy $R^{11}C(O)NR^4-$ csoport;

--- egyes vagy kettős kötés;

X karbonil-, $-CHR^8-$, $-C(=NOR^9)-$ csoport, vagy ha X kettős kötéshez kapcsolódik, akkor $-CR^8=$ csoport; R^1 R^5 -cikloalkil-, (R^5 -cikloalkil)-alkil-, R^5 -aril-, (R^5 -aril)-alkil-, R^5 -heteroaril-, (R^5 -heteroaril)-alkil-, R^5 -heterocikloalkil- vagy (R^5 -heterocikloalkil)-alkil-csoport; R^2 R^6 -aril- vagy R^6 -heteroaril-csoport;

n 1, 2 vagy 3;

 R^3 alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport; R^4 hidrogénatom vagy alkilcsoport; R^5 a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-4 szubsztituens: hidrogén-, halogénatom, alkil-, hidroxil-, alkoxil-, trifluor-metil-, alkoxi-karbonil-, $-SO_2NHR^4$, $-C(O)NHR^4$, $-NR^4C(O)NHR^4$, $-NR^4C(O)R^4$, $-NR^4SO_2R^4$, R^{13} -fenil- és naftilcsoport; R^6 a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-4 szubsztituens: hidrogén-, halogénatom, alkil-, hidroxil-, merkaptó-, alkil-tio-, ciano-, alkoxi-, alkil-karboxi-, trifluor-metil-, nitro-, amino-, alkil-amino-, fenil-, alkoxi-

-karbonil- és R^7 -fenoxi-csoport, vagy a szomszédos szénatomok az $-O(CH_2)_{1-2}O-$, $-O(CH_2)_{2-3}-$ vagy $-O(CF_2)O-$ csoporttal gyűrűt képeznek;

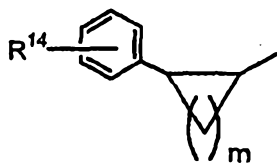
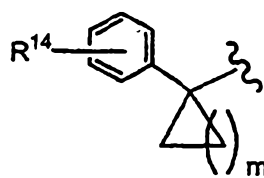
R^7 a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-3 szubsztituens: hidrogén-, halogénatom, alkil-, hidroxil-, alkoxi- és trifluor-metil-csoport;

R^8 hidrogénatom, alkil- vagy alkoxi-alkil-csoport;

R^9 hidrogénatom, alkil- vagy aril-alkil-csoport;

R^{10} hidrogénatom, alkil- vagy arilcsoport;

R^{11}



csoport, vagy ha R^2 jelentése R^6 -heteroaril-csoport, vagy R^{10} jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor R^{11} (R^5 -fenil)-(0-2 szénatomos alkil)-csoportot is jelenthet;

m 1, 2, 3, 4 vagy 5;

R^{12} hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R^{13} a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-3 szubsztituens: hidrogén-, halogénatom, alkil-, hidroxil-, alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, nitro- és acetyl-csoport; és

R^{14} a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-3 szubsztituens: hidrogén-, halogénatom, alkil-, hidroxil-, alkoxi- és trifluor-metil-csoport —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóikra, észterekre vagy szolvátjaikra, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, valamint étkezési rendellenességek és diabétesz kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására való alkalmazására vonatkozik.



A2

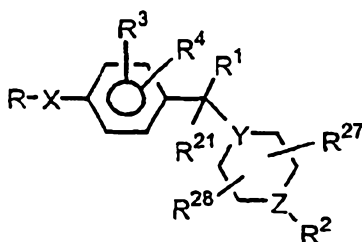
ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

Piperidin MCH antagonisták és alkalmazásuk elhízás kezelésére**KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány 1,4-diszubsztituált piperidinek amidszármazékaira vonatkozik. A vegyületek a melanin-koncentráló hormon (MCH) antagonistái. A találmány kiterjed a vegyületeknek az elhízás és a diabétesz kezelésében történő alkalmazására is.

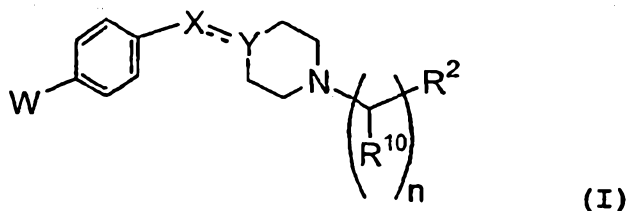
A ciklikus peptid MCH-t először bő tíz éve a csontos halban azonosították, ahol valószínűleg az MCH szabályozza a színváltozást. A közelmúltban az MCH-t olyan szempontból is vizsgálták, hogy a hormon regulátorként esetleg szerepet játszhat-e az emlősök étkezési szokásainak a szabályozásában. Shimada és munkatársai arról számoltak be [Shimada et al., NATURE, 396, 670-673 (1998)], hogy az MCH-hiányos egerek hypophagia (csökkent mértékű táplálkozás) miatt kisebb testtömegűek, illetve soványak. Tapasztalataik alapján a szerzők felvetették annak a lehetőségét, hogy az MCH hatásának az antagonistái hatékonyak lehetnek az elhízás kezelésében. Az 5 908 830. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban kombinált terápiát ismertetnek a diabétesz és az elhízás kezelésére, amelynek során egy anyagcsere-sebességet fokozó szert és egy étkezési szokásokat módosító szert alkalmaznak, és az utóbbi hatóanyagra példaként egy MCH antagonistát említene.

Kognitív rendellenességek, például az Alzheimer-betegség kezelésére felhasználható piperidinszármazék muszkarin antagonistákat ismertetnek a 6 037 352. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban. A 6 037 352. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás



általános képletű vegyületekre vonatkozik, amelyek képletében —
 egyebek mellett — Y jelentése metincsoport; Z jelentése nitro-
 génatom; X jelentése -NHCO- képletű csoport; R jelentése szub-
 stituált benzil- vagy cikloalkil-alkil-csoport; R^1 , R^{21} , R^3 , R^4 ,
 R^{27} és R^{28} mindegyikének jelentése hidrogénatom; és R^2 jelentése
 adott esetben szubsztituált cikloalkil- vagy aralkilcsoport. A
 6 037 352. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi le-
 írásban nem tesznek említést a vegyületeknek az elhízás vagy a
 diabétesz kezelésére történő felhasználásáról.

A jelen találmány



általános képletű vegyületekre — amelyek képletében

W jelentése R^1 - $CR^3R^{12}NR^4C(O)$ - vagy $R^{11}C(O)NR^4$ - általános kép-
 letű csoport;

--- jelentése egyes vagy kettős kötés;

X jelentése karbonilcsoport, $-CHR^8-$, $-C(=NOR^9)-$ általános kép-
 letű csoport, vagy ha X kettős kötéshez kapcsolódik, akkor
 $-CR^8=$ általános képletű csoport;

R^1 jelentése R^5 -(3-8 szénatomos cikloalkil)-, [R^5 -(3-8 szénato-
 mos cikloalkil)]-(1-6 szénatomos alkil)-, R^5 -aril-, (R^5 -
 -aril)-(1-6 szénatomos alkil)-, R^5 -heteroaril-, (R^5 -hetero-

- aryl)-(1-6 szénatomos alkil)-, R^5 -heterocikloalkil- vagy (R^5 -heterocikloalkil)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;
- R^2 jelentése R^6 -aryl- vagy R^6 -heteroaryl-csoport;
- n értéke 1, 2 vagy 3;
- R^3 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, aril- vagy heteroaryl-csoport;
- R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- R^5 a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-4 szubsztituenst jelent: hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, hidroxicssoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport, trifluor-metil-csoport, (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport, $-SO_2NHR^4$, $-C(O)NHR^4$, $-NR^4C(O)NHR^4$, $-NR^4C(O)R^4$, $-NR^4SO_2R^4$ általános képletű csoport, R^{13} -fenil- és naftilcsoport;
- R^6 a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-4 szubsztituenst jelent: hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, hidrox-, merkaptocsoport, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport, cianocsoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport, (1-6 szénatomos alkil)-karboxi-csoport, trifluor-metil-, nitro-, aminocsoport, 1-6 szénatomos alkil-amino-csoport, fenilcsoport, (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport és R^7 -fenoxi-csoport, vagy a szomszédos szénatomok az $-O(CH_2)_{1-2}O-$, $-O(CH_2)_{2-3}-$ vagy $-O(CF_2)O-$ képletű csoporttal egy gyűrűt képeznek;
- R^7 a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-3 szubsztituenst jelent: hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, hidroxicssoport, 1-6 szénatomos al-

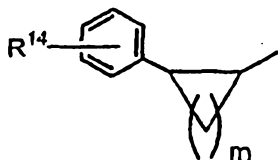
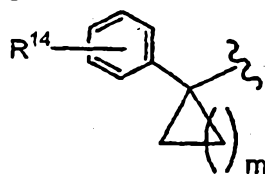
koxicsoport és trifluor-metil-csoport;

R^8 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R^9 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy arilcsoport;

R^{11} jelentése



vagy általános képletű csoport, vagy ha R^2 jelentése R^6 -heteroaril-csoport, vagy R^{10} jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor R^{11} (R^5 -fenil)-(0-2 szénatomos alkil)-csoportot is jelenthet;

m értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5;

R^{12} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^{13} a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-3 szubsztituenst jelent: hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, hidroxicsoport, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, nitro- és acetilcsoport; és

R^{14} a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-3 szubsztituenst jelent: hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, hidroxicsoport, 1-6 szénatomos alkoxicsoport és trifluor-metil-csoport —

vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóikra, észtereikre vagy szolvátjaikra vonatkozik.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy eljárás étkezési rendellenességek, például elhízás és hyperphagia, valamint diabétesz kezelésére, amelynek során egy ilyen kezelést igénylő emlősnek beadjuk egy (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét.

A találmány tárgyát képezik ezenkívül az olyan, étkezési rendellenességek és diabétesz kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények is, amelyek gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálva egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak.

A fenti (I) általános képletű vegyületek egyik előnyös csoportját az olyan vegyületek alkotják, amelyek képletében W jelentése $R^1-CR^3R^{12}NR^4C(O)-$ általános képletű csoport.

R^1 jelentése előnyösen R^5 -fenil-csoport. R^5 jelentése előnyösen hidrogén-, halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport, még előnyösebben halogénatom vagy fenilcsoport.

Az előnyös vegyületek egy másik csoportjába azok a vegyületek tartoznak, amelyekben R^2 jelentése R^6 -aril-csoport, különösen ha n értéke 1. Még előnyösebben olyan R^6 -aril-csoport, amelyben "aril" jelentése fenilcsoport, és R^6 1-2 szubsztituenst jelent.

X jelentése előnyösen $-CHR^8$ általános képletű csoport, amelyben R^8 jelentése hidrogénatom, és Y jelentése metincsoport, vagy X és Y kettős kötést képez.

R^3 jelentése előnyösen etil- vagy metilcsoport, valamint R^4 és R^{12} mindegyikének jelentése előnyösen hidrogénatom.

R^{10} jelentése előnyösen hidrogénatom vagy metilcsoport; ha n értéke 2, 3, 4 vagy 5, előnyösen csak R^{10} egyikének a jelentése alkilcsoport, a többi jelentése hidrogénatom.

Amennyiben másképpen külön nem jelezzük, a leírásban és az

igénypontokban a következő definíciókat alkalmazzuk. A definíciók jelentését nem befolyásolja, hogy azokat önmagukban vagy más kifejezésekkel kombinálva alkalmazzuk. Például az "alkilcsoport" kifejezés önmagában, illetve egy "alkoxicsoport" alkilrészeként is szerepelhet.

Az "alkilcsoport" kifejezés a megadott szénatomszámú, egyenes vagy elágazó láncú, telített szénhidrogéncsoportokra vonatkozik. Ahol a szénatomszámokat külön nem tüntetjük fel, az adott csoport 1-6 szénatomos.

A "cikloalkilcsoport" kifejezés egy 3-8 szénatomos, telített karbociklusos gyűrűs csoportot jelöl.

A "heterocikloalkil-csoport" kifejezés olyan, 4-7 tagú, telített gyűrűs csoportokra vonatkozik, amelyek az oxigén-, a kénatom és az >NR^7 általános képletű csoport közül egymástól függetlenül kiválasztott 1-3 heteroatomot tartalmaznak, ahol R^7 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és a további gyűrűtagok szénatomok. Ha a heterociklusos gyűrűk egynél több heteroatomot tartalmaznak, a gyűrűk közül ki vannak zárva azok a származékok, amelyekben két szomszédos oxigénatom, két szomszédos kénatom vagy három egymást követő nitrogénatom van. A heterociklusos csoportok példái közé tartoznak — egyebek mellett — a következő csoportok: tetrahidrofuril-, pirrolidinil-, tetrahidropiránil-, piperidil-, morfolinil-, tiomorfolinil- és piperazinilcsoport.

A "halogénatom" kifejezés fluor-, klór-, bróm- és jódatomra vonatkozik.

Az "arilcsoport" kifejezés monoaromás csoportokat és 6-10

szénatomos, egy vagy két aromás gyűrűt tartalmazó biciklusos kondenzált gyűrűrendszerekből származó csoportokat jelöl, amilyen — egyebek mellett — például a fenil-, a naftil-, a tetrahidronaftil-, az indanilcsoport stb.

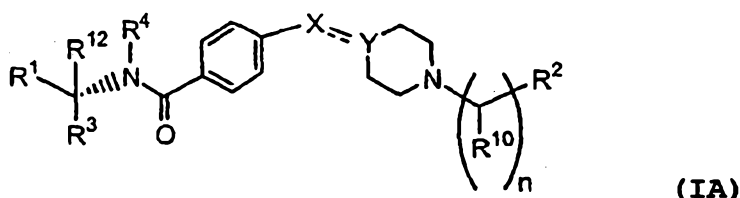
A "heteroarilcsoport" kifejezés 5-10 tagú, az oxigén-, kén- és nitrogénatom közül egymástól függetlenül kiválasztott 1-3 heteroatomot tartalmazó monociklusos vagy benzokondenzált aromás csoportokra vonatkozik, azzal a megkötéssel, hogy a gyűrűk nem tartalmaznak szomszédos oxigén- és/vagy kénatomokat. A monociklusos heteroarilcsoportok példái közé tartoznak — egyebek mellett — a következő csoportok: piridil-, izoxazolil-, oxadiazolil-, furil-, pirrolil-, tienil-, imidazolil-, pirazolil-, tetrazolil-, tiazolil-, tiadiazolil-, pirazinil-, pirimidinil-, piridazinil- és triazolilcsoport. A benzokondenzált heteroarilcsoportok példái közé — egyebek mellett — a következő csoportok tartoznak: indolil-, benzofuranil-, kinolil-, kinazolinil-, kinoxalinil-, benzoxazolil-, benztiazolil-, benztiadiazolil-, tianaftil- és benzofurazanil-csoport. A heteroarilcsoportok magukban foglalják az *N*-oxid származékokat is. A heteroarilcsoport kifejezés kiterjed valamennyi lehetséges helyzeti izomerre is, amilyen például a 2-piridil-, a 3-piridil- és a 4-piridil-csoport.

Amennyiben egy változó egynél többször fordul elő a szerkezeti képletben, amilyen például az R^5 szubsztituens, az adott változó jelentése az egyes előfordulási helyeken egymástól független.

Egy R^1 vagy R^2 szubsztituensben lévő tercier nitrogénatomon, vagy egy heteroarilcsoportban lévő nitrogénatomon *N*-oxidok ala-

kulhatnak ki, amely származékok ugyancsak az (I) általános képletű vegyületek körébe tartoznak.

A legalább egy aszimmetriás szénatomot tartalmazó vegyületek esetén valamennyi izomer, ezen belül diasztereomer, enantiomer és rotációs izomer a találmány oltalmi körébe tartozik. A találmány kiterjed továbbá a tiszta formában vagy keverékek, ezen belül racém keverékek formájában lévő D- és L-izomerekre is. Az izomereket hagyományos módszerekkel állíthatjuk elő, például úgy, hogy optikailag tiszta, illetve optikailag feldúsított kiindulási vegyületeket reagáltatunk egymással, vagy úgy, hogy egy (I) általános képletű vegyület izomereit elválasztjuk egymástól. Azoknak a találmány szerinti vegyületeknek az esetén, amelyekben W jelentése $R^1-CR^3R^{12}NR^4C(O)-$ általános képletű csoport, az előnyös sztereokémiát az



általános képlet mutatja be.

Az (I) általános képletű vegyületek szolvatátlan vagy szolvatált, ezen belül hidratált formában lehetnek. A találmány céljai szempontjából a gyógyszerészetileg elfogadható oldószerrel, például vízzel, etanollal stb. szolvatált formák általában azonos értékűek a szolvatátlan formákkal.

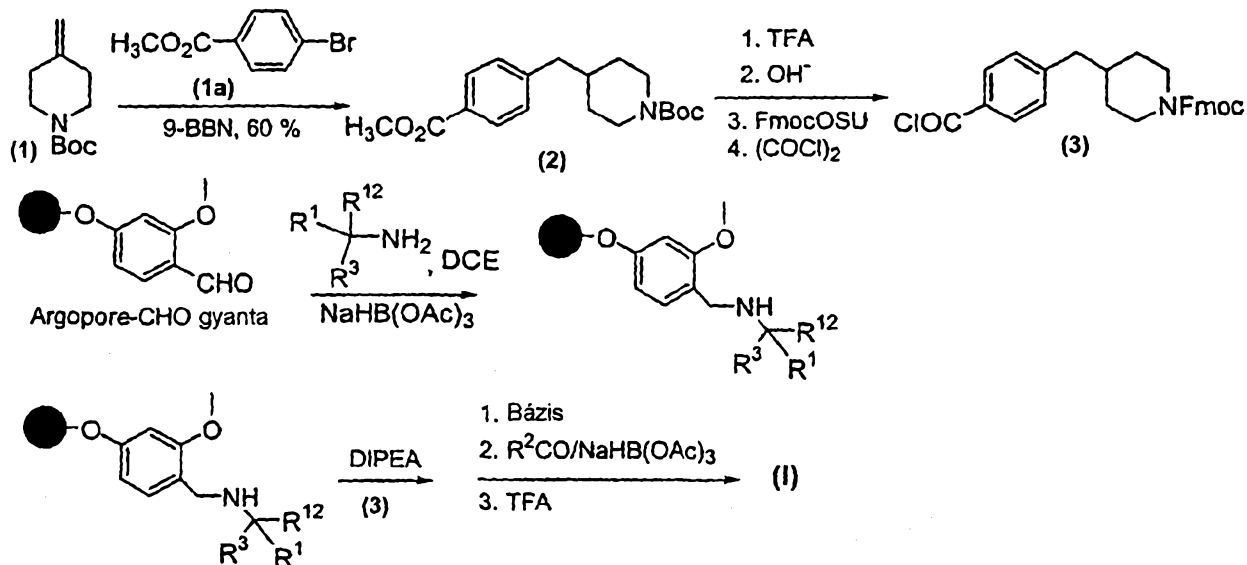
Az (I) általános képletű vegyületek szerves és szervetlen savakkal gyógyszerészetileg elfogadható sókat képezhetnek. A sóképzésre alkalmas savak példái közé tartoznak — egyebek mellett — a következők: hidrogén-klorid, kénsav, foszforsav, ecet-

sav, citromsav, malonsav, szalicilsav, almasav, fumársav, borostyánkősav, aszkorbinsav, maleinsav, metánszulfonsav és más, az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert ásványi és karbonsavak. A sók hagyományos módon történő előállításánál során a szabad bázis formákat a kívánt sav elegendő mennyiségével érintkeztetjük. A szabad bázis formákat úgy regenerálhatjuk, hogy a sót egy alkalmas bázis híg vizes oldatával, például híg vizes nátrium-hidroxid-oldattal, kálium-karbonát-oldattal, ammónium-hidroxiddal vagy nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal reagáltatjuk. A szabad bázis formák bizonyos fizikai tulajdonságok vonatkozásában eltérnek a megfelelő só formáiktól, például a poláris oldószerekben más oldhatósággal rendelkeznek, azonban a találmány céljai szempontjából a sók ekvivalensek a megfelelő szabad bázis formákkal.

Az (I) általános képletű vegyületeket az ezen a területen jártas szakember számára ismert eljárásokkal, például az alábbi reakcióvázlatokon és az intermedier-előállítási példákban, illetve a találmány szerinti vegyületek előállítási példáiban bemutatott oldatfázisú vagy szilárd fázisú szintézisekkel állíthatjuk elő.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben W jelentése $R^1-CR^3R^{12}NR^4C(O)-$ általános képletű csoport, az 1. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő.

1. reakcióvázlat



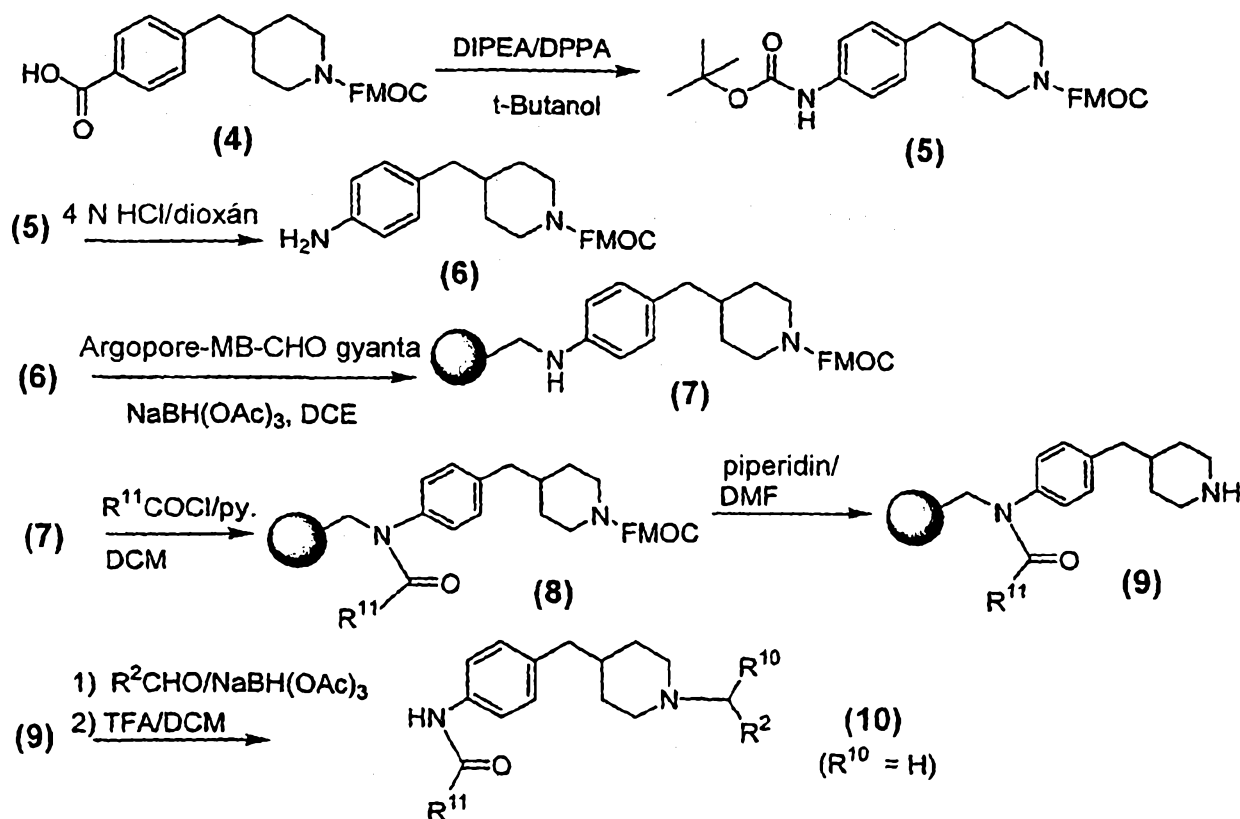
Az olyan vegyületeket, amilyen például a (3) képletű vegyület, úgy állíthatjuk elő, hogy 9-bora-biciklo[3.3.1]nonánt (9-BBN) egy olefinnel, például (1) képletű vegyülettel reagáltatunk, majd egy aril-halogeniddel, például (1a) képletű vegyülettel végzett Suzuki-kapcsolással olyan vegyületeket nyerünk, amilyen például a (2) képletű vegyület. A (2) képletű észtert hidrolizálva, majd eltávolítva az *N*-Boc védőcsoportokat, a megfelelő aminosav-intermediert nyerjük, amit *N*-[[(9-fluorenil)-metoxi]-karbonil]-oxi]-szukcinimiddel (FmocOSU) reagáltatva védünk. Az így nyert terméket olyan reagensekkel reagáltatva, amilyen például a foszforil(V)-klorid vagy az oxalil-diklorid, átalakítjuk a (3) képletű savkloriddá.

Az $R^1CR^{12}R^3NR^5H$ általános képletű amint nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát](1-) reagenssel végzett redukzív alkilezéssel Argopore-MB-CHO gyantával (Argonaut Corporation, San Carlos, Kalifornia, Amerikai Egyesült Államok) reagáltatjuk. A gyantához kötött amint ezt követően aktivált savakkal, például a (3) képletű

savkloriddal acilezzük, eltávolítjuk az *N*-Fmoc védőcsoportot, majd aldehidekkel vagy ketonokkal redukzív alkilezést végzünk, vagy pedig egy aldehidel végzett reakció után az intermediert egy Grignard-reagenssel reagáltatjuk, vagy a megfelelő meziláttal vagy alkil-halogeniddal reagáltatjuk. Az így nyert, gyantához kötött intermediert trifluor-ecetsavval (TFA) reagáltatva a megfelelő (I) általános képletű vegyületet állítjuk elő.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben W jelentése $R^{11}C(O)NR^4$ - általános képletű csoport, a 2. reakcióvázlatnak megfelelően állíthatjuk elő.

2. reakcióvázlat

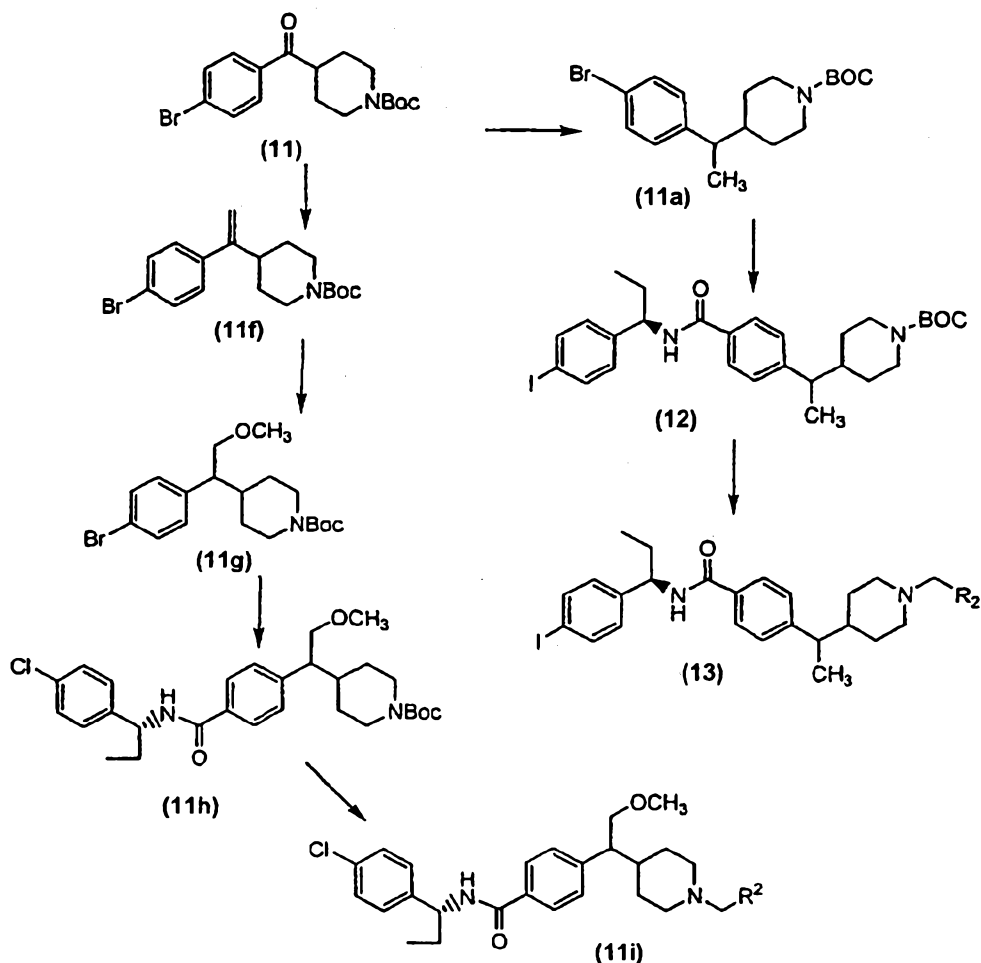


A (10) általános képletű vegyületeket a 2. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő, amelynek során először egy savat, például (4) képletű vegyületet Curtius-reakcióval, például alkoholban, így *tert*-butil-alkoholban difenil-foszforil-aziddal

reagáltatva, majd hidrolizálva átalakítunk egy aminná, például (5) képletű vegyületté. Az amint redukáló körülmények között egy gyantához kötött aldehiddel, például Argopore-MB-CHO gyantával reagáltatva egy (7) képletű, gyantához kötött amint állítunk elő, amit aktivált karbonsavszármazékokkal, például savkloridokkal reagáltatva tovább funkcionálizálhatunk. Az Fmoc védőcsoportokat eltávolítjuk, majd karboniltartalmú vegyületekkel redukatív alkilezést végzünk, ezt követően pedig savval reagáltatva eltávolítjuk a polimer gyantáról a vegyületeket, amelynek eredményeként a (10) általános képletű vegyületeket nyerjük.

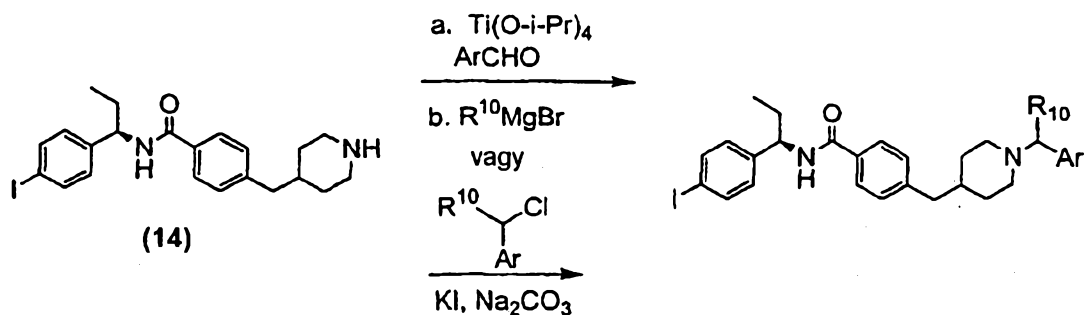
Az (I) általános képletű vegyületeket egy alternatív megoldás értelmében a 3. reakcióvázlat szerinti eljárással is előállíthatjuk, amelynek során egy aril-bromidot, például (11a) képletű vegyületet egy alkil-lítium reagenssel, majd egy aril-izocianáttal reagáltatunk. A (12) képletű vegyületből savval eltávolítjuk a BOC-védőcsoportot, majd alkilezéssel vagy redukatív alkilezéssel bevezetve az R^2 csoportot, olyan vegyületeket nyerünk, amilyen például a (13) általános képletű vegyület. A 3. reakcióvázlat szerinti eljárással a (11) képletű vegyületet átalakíthatjuk olyan vegyületekké is, amilyen például a (11i) általános képletű vegyület.

3. reakcióvázlat



Azokat a vegyületeket, amelyekben R^{10} jelentése alkilcsoport, a 4. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő.

4. reakcióvázlat



Az 5. reakcióvázlat szerinti eljárással további (I) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő (a reakcióvázlat konkrét vegyületeket mutat be, azonban az eljárás megfelelően módosítva

Figure 1

Az (I) általános képletű vegyületek MCH receptor antagonizáló aktivitást fejtenek ki; a korábbiakban már megállapítást nyert, hogy az MCH receptor antagonizáló aktivitás megfelel az olyan étkezési rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyszerészeti aktivitásnak, amilyen például az elhízás és a hyperphagia, valamint a diabétesz.

Az MCH receptor antagonizáló aktivitás kimutatására tervezett vizsgálati eljárásban (I) általános képletű vegyületek farmakológiai aktivitást mutatnak. A gyógyszerészetilag terápiás dózisonál a vegyületek nem toxikusak.

Az alábbiakban a vizsgálati eljárást ismertetjük.

MCH receptor kötési vizsgálat

Az MCH receptort expresszázó CHO sejtekből membránokat preparáltunk, amelynek során a sejteket 5 mM HEPES-sel 15 percen keresztül 4 °C-on lizáltuk. A sejtlizátumokat 15 percen át centrifugáltuk (12,5000 × g), majd az üledéket 5 mM HEPES-ben szuszpendáltuk. Minden egyes 96-vájatú lemezhez (Microlite, Dynex Technologies) 10 ml kötőpufferben (25 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 10 mM NaCl, 6 mM MnCl₂, 0,1 % BSA) 10 mg búzacsíra-agglutinin SPA gyönggyel (Amersham) 5 percen keresztül 4 °C-on 1 mg sejtmembránt inkubáltunk. A membrán/gyöngy keveréket 3,5 percen át centrifugáltuk (1500 × g), a felülúszót leszivornyáztuk, majd az üledéket 10 ml kötőpufferben szuszpendáltuk. Ezt követően megismételtük a centrifugálást, szivornyázást és szuszpendálást. Ezt követően a membrán/gyöngy keveréket (100 l) hozzáadtuk egy olyan, 96-vájatú lemezhez, amely 50 l 500 pM [¹²⁵I]-MCH-t (NEN) és 50 ml megfelelő koncentrációjú (a kívánt végkoncentráció

négyszeresének megfelelő koncentrációjú) vegyületet tartalmazott. A nonspecifikus kötést egy 1 M MCH-t tartalmazó kötési reakciókeverékkel határoztuk meg. A kötési reakciókeveréket szobahőmérsékleten 2 órán át inkubáltuk. Ezt követően a lemezeket TOPCOUNT mikrolemez szcintillációs számlálóban (Packard) analizáltuk. Az adatokat elemeztük és GraphPad Prim alkalmazásával meghatároztuk a K_i értékeket.

A találmány szerinti vegyületek esetén egy körülbelül 3 nM-tól körülbelül 1500 nM-ig terjedő MCH receptor kötési aktivitás (K_i érték) tartományt figyeltünk meg. A találmány szerinti vegyületek előnyösen körülbelül 3-500 nM, még előnyösebben körülbelül 3-200 nM, legelőnyösebben körülbelül 3-80 nM kötési aktivitással rendelkeznek.

A jelen találmányban ismertetett vegyületekből készített gyógyszerkészítmények előállításához alkalmazott inert, gyógyszerészetileg elfogadható hordozók szilárdak vagy folyékonyak lehetnek. A szilárd formájú készítmények — egyebek mellett — például porok, tabletták, diszpergálható granulák, kapszulák, tasakok (cachets) és kúpok lehetnek. A porok és a tabletták körülbelül 5-95 tömeg% hatóanyagot tartalmazhatnak. Az alkalmas szilárd hordozók a szakterületen jól ismertek, ilyenek — egyebek mellett — például a következők: magnézium-karbonát, magnézium-sztearát, talkum, szacharóz vagy laktóz. A tablettákat, porokat, tasakokat és kapszulákat orális beadásra alkalmas szilárd dózisformákként alkalmazhatjuk. A gyógyszerészetileg elfogadható hordozóknak és a különféle kompozíciók előállítási eljárásainak példáit — egyebek mellett — például a következő helyen ismerte-

tik: A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

A folyékony formájú készítmények — egyebek mellett — például oldatok, szuszpenziók és emulziók lehetnek. Például parenteralis injekcióhoz vizes vagy vizes/propilénglikolos oldatokat alkalmazhatunk, illetve az orális oldatokhoz, szuszpenziókhoz és emulziókhoz édesítőszeret és zavarosítóanyagokat adhatunk. A folyékony formájú készítmények körébe tartoznak az intranasalis beadásra szolgáló oldatok is.

Az inhalálásra alkalmas aeroszol készítmények például oldatok vagy por formájú szilárd anyagok lehetnek, amelyeket gyógyszerészetiileg elfogadható hordozókkal, például inert, kompresszált gázokkal, például nitrogénnel kombinálhatunk.

Ebben a körbe tartoznak azok a szilárd formájú készítmények is, amelyeket közvetlenül a felhasználás előtt alakítunk át orális vagy parenteralis beadásra alkalmas folyékony formájú készítményekké. Az így előállított folyékony formák például oldatok, szuszpenziók és emulziók lehetnek.

A találmány szerinti vegyületeket transzdermalis úton is bejuttathatjuk a szervezetbe. A transzdermalis kompozíciók — a szakterületen az ilyen célra szokásosan alkalmazott megoldásoknak megfelelően — például krémek, lóciók, aeroszolak és/vagy emulziók formájában lehetnek, illetve mátrix vagy rezervoár típusú transzdermalis tapaszok részeit képezhetik.

A vegyületet előnyösen orális úton adjuk be.

A gyógyszerkészítmény előnyösen egységdózisformában van. Az ilyen formában a készítmény alkalmas méretű, a hatóanyag megfe-

lelő mennyiségeit, például a kívánt cél eléréséhez szükséges hatásos mennyiséget tartalmazó egységdózisokra van osztva.

A készítmény egységdózisában a hatóanyag mennyisége a konkrét alkalmazásnak megfelelően például körülbelül 1 mg és körülbelül 100 mg között, előnyösen körülbelül 1 mg és körülbelül 50 mg között, még előnyösebben körülbelül 1 mg és körülbelül 25 mg között változtatható.

A ténylegesen alkalmazott dózis a beteg igényeitől és a kezelendő beteg súlyosságától függően változtatható. Az ezen a területen jártas szakember számára ismert, hogy egy adott helyzetben hogyan tudja meghatározni a megfelelő adagolási programot. A teljes napi dózist kívánt esetben feloszthatjuk és a nap folyamán részletekben is beadhatjuk.

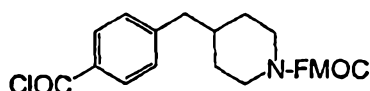
A találmány szerinti vegyületek és/vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik mennyiségét és beadási gyakoriságát a kezelést végző orvos határozza meg, az olyan tényezők figyelembevételével, amilyen — egyebek mellett — például a beteg kora, állapota és testmérete, valamint a kezelendő tünetek súlyossága. Orális beadás esetén a jellemzően javallott napi dózis körülbelül 1 mg/nap és körülbelül 300 mg/nap, előnyösen 1 mg/nap és 50 mg/nap közötti értékű, amely dózis 2-4 részre osztva kerül beadásra.

A találmány további részleteit intermedier-előállítási példák (intermedier) és a találmány szerinti vegyületek előállítási példáin (példa) keresztül mutatjuk be. Az említett példák a találmány oltalmi körét, illetve terjedelmét nem korlátozzák. Az ezen a területen jártas szakember számára az alternatív mechanisztikus folyamatok és analóg szerkezetek kézenfekvőek. A pél-



dákban a következő rovidítésekkel alkalmazzuk: etil-acetát (EtOAc); tetrahidrofurán (THF); *N,N*-dimetil-formamid (DMF); *N,N*-diizopropil-etil-amin (DIPEA); és diklór-etán (EDC)

1. intermediér

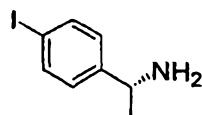


Lásd a fenti 1. reakcióvázlatot.

1 g (1) képletű kiindulási vegyületet nitrogénatmoszférában összekevertünk 10,2 ml 0,5 M tetrahidrofurános 9-bora-biciklo-[3.3.1]nonán-oldattal (9-BBN), majd a keveréket egy órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk. A lehűtött oldathoz hozzáadtunk 1,09 g metil-4-bróm-benzoátot, 0,84 g kálium-karbonátot, 0,21 g palládium-[1,1'-bisz(difenil-foszfino)-ferrocén]-dikloridot [Pd(dppf)Cl₂], 0,155 g trifenil-arzint (Ph₃As), 7 ml *N,N*-dimetil-formamidot és 1,1 ml vizet. A reakciókeveréket 3 órán keresztül 65 °C-on melegítettük, majd jeges vízre öntöttük. A vizes keveréket etil-acetáttal extraháltuk, majd a szerves fázist gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 90:10 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 1,1 g (2) képletű vegyületet izoláltunk. 1,1 g (2) képletű vegyületet feloldottunk 20 ml metanolban, majd az oldathoz hozzáadtunk 0,2 g lítium-hidroxidot és 7,5 ml vizet. A reakciókeveréket egy órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk, ezt követően lehűtöttük, a metanolt vákuumban eltávolítottuk, majd a maradékot sósavval megsavanyítottuk. A szilárd anyagot kiszűrtük, vákuumban szárítottuk, majd feloldottuk 35 ml 4 M dioxános hidrogén-klorid-oldatban. Az ol-

datot 1,5 órán keresztül kevertettük, ezt követően dietil-étert adtunk hozzá, majd kiszűrtünk 0,67 g szilárd anyagot. 0,66 g szilárd anyagot hozzáadtunk 0,6 g nátrium-karbonát 120 ml víz és 40 ml dioxán elegyével készített oldatához, a keveréket 0 °C-ra hűtöttük, majd cseppenként hozzáadtuk 0,87 g *N*-[[(9-fluorenil)-metoxi]-karbonil]-oxi]-szukcinimid (FmocOSU) 10 ml dioxánnal készített oldatát. A reakciókeveréket 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, Ezt követően vákuumban eltávolítottuk a dioxánt, majd a maradékot sósavval megsavanyítottuk. A szilárd anyagot kiszűrtük és vákuumban szárítottuk (0,93 g szilárd anyag; LCMS 442,1 [M+H]). A maradékot metilén-dikloridban oxalil-dikloriddal reagáltatva a címvegyületet nyertük.

2. intermediér



1. lépés

7,0 g (57,8 mmol, 1 ekvivalens) (*R*)- α -metil-benzil-amin 10 ml diklór-etánnal készített oldatához hozzáadtuk 10 ml (1,22 ekvivalens) trifluor-ecetsavanhidrid 10 ml diklór-etánnal készített oldatát, miközben a hőmérsékletet mindvégig 30 °C alatt tartottuk. A keveréket 1,5 órán keresztül kevertettük, ezt követően 0 °C-ra hűtöttük, majd hozzáadtunk előbb 7,0 g (0,48 ekvivalens) jódot, ezt követően pedig 12,6 g (0,5 ekvivalens) bisz-(trifluor-acetoxi)-jód-benzolt. A reakciókeveréket egy éjszakán keresztül kevertettük, majd 130 ml 10 tömeg%-os nátrium-tioszulfát-oldat hozzáadásával leállítottuk a reakciót. A vizes keve-

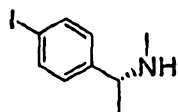
rékhez hozzáadtunk 130 ml metilén-dikloridot. A szerves fázist telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-karbonát felett szárítottuk, majd eltávolítottuk a metilén-dikloridot. A szilárd anyagot melegítés közben feloldottuk 50 ml dietil-éterben, majd az oldathoz hozzáadtunk 150 ml hexánt. Fehér csapadék képződött. A keveréket 2 órán keresztül kevertettük, majd szűrtük. A fehér kristályokat kétszer 30 ml hexánnal mostuk, majd levegőn szárítottuk. Ennek eredményeként 46 %-os kitermeléssel 9,2 g kívánt terméket nyertünk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,6 (d, 3 H, $J = 7,3$ Hz), 5,08 (m, 1 H), 6,40 (széles s, 1 H), 7,05 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,70 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz).

2. lépés

1 g (2,91 mmol, 1 ekvivalens) 1. lépés szerinti terméket feloldottunk 35 ml metanol, 10 ml víz és 6 ml 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldat elegyében. Az oldatot egy éjszakán keresztül kevertettük (a vékonyréteg-kromatográfia teljes átalakulást mutatott). Az oldószert eltávolítottuk, a maradékot pedig metilén-dikloriddal többször extraháltuk. Ennek eredményeként szintelen olaj formájában és 0,69 g mennyiségben (96 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,22 (d, 3 H, $J = 6,5$ Hz), 1,40 (s, 2 H), 3,98 (q, 1 H, $J = 6,6$ Hz), 7,00 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,58 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 27,12, 51,98, 93,09, 128,92, 138,36, 148,38.

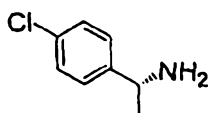
HRMS $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{IN}$ összegképletre ($M + 1$) számított: 247,9936; mért: 247,9936.

3. intermedier

1 g (2,92 mmol, 1 ekvivalens) 2. intermedier, 1. lépés szerinti termék 10 ml tetrahidrofuránnal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához nitrogénatmoszférában cseppenként hozzáadtunk 7 ml (1,2 ekvivalens) 0,5 M toluolos kálium-(hexametil-diszila-zid)-oldatot (KHMDs). Húsz perccel később a keverékhez hozzáadtunk 0,36 ml (2 ekvivalens) metil-jodidot. A reakciókeveréket egy éjszakán keresztül kevertettük, majd feldolgoztuk és a nyers terméket gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 1:10 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeveréget alkalmaztunk. Ennek eredményeként 1 g kívánt terméket izoláltunk. Egy 2:1 arányú rotamerkeveréket észleltünk, amelynek fő komponense a következő NMR-spektrumot mutatta.

^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1,58 (d, 3 H, $J = 6,6$ Hz), 2,80 (s, 3 H), 5,90 (q, 1 H, $J = 6,6$ Hz), 7,00 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,75 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz).

A fenti terméket metanolban nátrium-hidroxiddal hidrolizálva 85 %-os kitermeléssel nyertük az amint. ^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1,30 (d, 3 H, $J = 6,6$ Hz), 1,40 (széles s, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 3,60 (q, 1 H, $J = 6,6$ Hz), 7,05 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,61 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz).

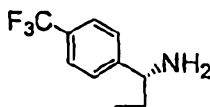
4. intermedier

4'-Klór-propiofenont ismert eljárással [J. ORG. CHEM., 58, 2880-2888 (1993)] (S)-4-klór- α -etil-benzil-alkohollá redukáltunk. [A megfelelő Mosher-észterek NMR-spektrumai alapján az enantiomertisztaság (ee) > 95 %]. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,98 (t, 3 H, $J = 7,4$ Hz), 1,60-1,78 (m, 2 H), 1,80-2,00 (széles s, 1 H), 4,58 (t, 1 H, $J = 6,7$ Hz), 7,22 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 7,30 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz).

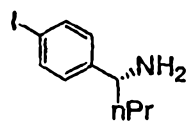
Ezt követően az (S)-4-klór- α -etil-benzil-alkoholt ismert eljárással [J. ORG. CHEM., 58, 2880-2888 (1993)] átalakítottuk a megfelelő (R)-aziddá. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,98 (t, 3 H, $J = 7,4$ Hz), 1,70-1,85 (m, 2 H), 4,35 (t, 1 H, $J = 6,7$ Hz), 7,22 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz), 7,38 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz).

Az azidot szakirodalmi eljárások alkalmazásával [J. MED. CHEM., 2755-2761 (1997)] trifenil-foszfinnal az aminná redukáltuk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,98 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz), 1,60 (m, 2 H), 3,75 (m, 1 H), 7,20 (m, 4 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 12,08, 33,64, 58,35, 128,83, 129,43, 132,97, 133,33.

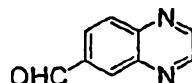
5. intermedier



A fenti eljárásokhoz hasonlóan állítottuk elő az (R)- α -etil-4-(trifluor-metil)-benzil-amint. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,90 (t, 3 H, $J = 7,4$ Hz), 1,60-1,78 (m, 2 H), 2,00-2,18 (széles s), 3,90 (t, 1 H, $J = 6,9$ Hz), 7,41 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,60 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz).

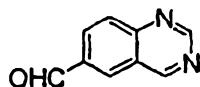
6. intermediar

A címvegyületet a fentiekben ismertetett eljárásokhoz hasonlóan állítottuk elő. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,99 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz), 1,20-1,40 (m, 2 H), 1,50-1,70 (m, 4H), 3,92 (t, 1 H, $J = 6,9$ Hz), 7,10 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,60 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz).

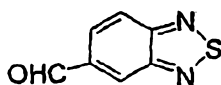
7. intermediar

6-Metil-kinoxalint ismert eljárással [CHEM. ABSTR., 39, 4077-4078 (1945)], szelén(IV)-oxid alkalmazásával 80 % feletti kitermeléssel 6-formil-kinoxalinná oxidáltunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,20 (m, 2 H), 8,59 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 10,22 (s, 1 H).

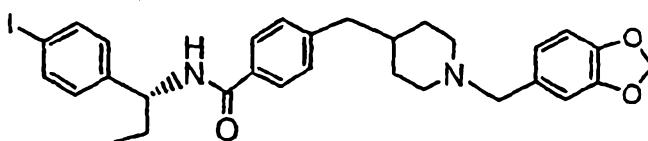
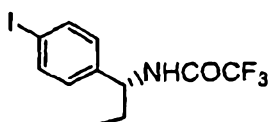
8. intermediar

4-Hidroxi-6-metil-kinazolinból ismert eljárással [J. AM. CHEM. Soc., 561 (1962)] előállított 6-metil-kinazolint szelén(IV)-oxiddal 10 %-os kitermeléssel 6-formil-kinazolinná oxidáltunk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,20 (d, 1 H, $J = 8,3$ Hz), 8,40 (d, 1 H, $J = 8,3$ Hz), 8,45 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 9,50 (s, 1 H), 10,20 (s, 1 H).

9. intermediér

5-Metil-2,1,3-benzotiadiazolt ismert eljárással [EUR. J. MED. CHEM., 28, 141 (1993)] alakítottunk át a megfelelő aldehiddé.

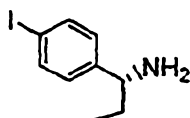
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8,10 (s, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 10,20 (s, 1 H).

1. példa1. lépés

19,8 g (146,7 mmol, 1 ekvivalens) (R)- α -etil-benzil-amin 30 ml diklór-etánnal készített és 0 °C-ra hűtött oldatához cseppenként hozzáadtunk 25,3 ml (1,22 ekvivalens) trifluor-ecetsavanhidridet. A jégfürdőt eltávolítottuk, ezt követően a reakciókeveréket 1,5 órán keresztül kevertettük, majd 0 °C-ra hűtöttük és hozzáadtunk előbb 17,9 g (0,48 ekvivalens) jódot (I_2), végül pedig 32,1 g (0,51 ekvivalens) bisz(trifluor-acetoxi)-jód-benzolt. A sötét bíborvörös keveréket 18 órán keresztül kevertettük, majd az így nyert halványsárga keverékhez hozzáadtunk 330 ml 10 tömeg%-os nátrium-tioszulfát-oldatot és 330 ml metilén-dikloridot. A keveréket 30 percen keresztül 0 °C-on kevertettük, majd a fázisokat elkülönítettük. A szerves réteget telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal addig mostuk, amíg a vizes fázis pH-ja 9 lett. További metilén-dikloridos extrakciók után a szer-

ves fázisokat egyesítettük, majd vízmentes nátrium-karbonát felett szárítottuk. Az oldószer eltávolítása után kapott fehér, szilárd anyagot feloldottuk 300 ml metilén-dikloridban, majd az oldathoz hozzáadtunk 1 liter hexánt. Az ennek hatására precipitálódott fehér, szilárd anyagot kiszűrtük, majd hexánnal és di-etil-éterrel mostuk. Fehér, szilárd anyag formájában és 26,5 g mennyiségben (50 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

2. lépés



25 g 1. lépés szerinti terméket feloldottunk 200 ml metanolban, az oldatot 0 °C-on 100 ml 3 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal reagáltattuk, majd a reakciókeveréket egy éjszaka alatt fokozatosan szobahőmérsékletre melegítettük. Az oldószert eltávolítottuk, a maradékot pedig metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes nátrium-karbonát felett szárítottuk, majd eltávolítottuk az oldószert. Ennek eredményeként 77 %-os kitermeléssel 14 g kívánt terméket nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,82 (d, 3 H, $J = 7,3$ Hz), 1,46 (s, 2 H), 1,60 (m, 2 H), 3,78 (t, 1 H, $J = 6,7$ Hz), 7,05 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,60 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 12,14, 33,60, 58,46, 93,10, 129,56, 138,35, 146,99. HRMS $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{IN}$ összegképletre ($M + 1$) számított: 262,0093; mért: 262,0092. Elementáranalízis N: számított: 5,36; mért: 4,60.

3. lépés

10 g (0,76 mmol/g) Argopore aldehyd gyanta (Argonaut Corporation, San Carlos, CA) és 40 ml diklór-etán keverékéhez

keverés közben hozzáadtunk 7,93 g (4 ekvivalens) 2. lépés szerinti terméket. A keveréket 15 percen keresztül kevertettük, majd hozzáadtunk 6 g (4 ekvivalens) nátrium-[triacetoxi-hidridoborát](1-) reagenst. A reakciókeveréket nitrogénatmoszférában 20 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd metanol hozzáadásával leállítottuk a reakciót. A metanolt eltávolítottuk, a maradékot pedig 30 percen keresztül 2 M metanolos ammóniaoldattal reagáltattuk. A gyantát háromszor metanollal, majd háromszor metilén-dikloriddal mostuk, végül pedig egy éjszakán keresztül vákuumban 40 °C-on szárítottuk.

4. lépés

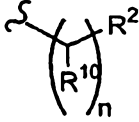
A 3. lépésben kapott gyantát metilén-dikloridban egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten 10 ekvivalens *N,N*-diizopropil-etil-aminnal és 2 ekvivalens 1. intermedierral reagáltattuk. Ezt követően a gyantát metilén-dikloriddal többször mostuk.

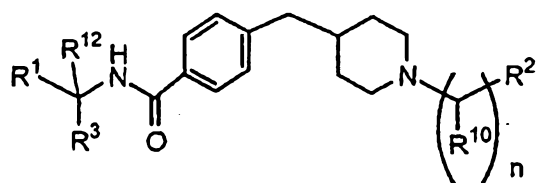
5. lépés

A 4. lépésben kapott gyantát egy órán keresztül 20 térfogat%-os *N,N*-dimetil-formamidos piperidinoldattal reagáltattuk. A műveletet megismételtük, majd a gyantát előbb metilén-dikloriddal, ezt követően pedig diklór-etánnal mostuk. A gyantát nitrogénatmoszférában 24-48 órán keresztül diklór-etánnal, 10 ekvivalens piperonállal és 10 ekvivalens nátrium-[triacetoxi-hidridoborát](1-) reagenssel reagáltattuk. Ezt követően a gyantát három-három alkalommal metanollal, 2 M metanolos ammóniaoldattal, metanollal és metilén-dikloriddal mostuk, majd vákuumban szárítottuk. A gyantát egy órán keresztül 10 térfogat%-os metilén-dikloridos trifluor-ecetsav-oldattal reagáltatva lehasítottuk a ter-

méket. A nyers termék (trifluor-ecetsav-só) kromatografálása után a címvegyületet izoláltuk. R_f 0,45 (97:3:1 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol/ammónium-hidroxid). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,99 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz), 1,22-1,37 (m, 2 H), 1,45-1,60 (m, 3 H), 1,80-1,99 (m, 4 H), 2,58 (d, 2 H, $J = 6,6$ Hz), 2,82 (d, 2 H, $J = 7,4$ Hz), 3,40 (s, 2 H), 5,00 (q, 1 H, $J = 7,4$ Hz), 5,90 (s, 2 H), 6,25 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 6,70 (s, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 7,10 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,18 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz), 7,65 (d, 4 H, $J = 8,1$ Hz). MS $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{IN}_2\text{O}_3$ összegképletre: 597 $(\text{M}+1)^+$. $R_T = 6,7$ perc [A. (acetonitril)/B. (0,1 térfogat% trifluor-ecetsavat tartalmazó víz) gradiens: 5 térfogat% A/B $\rightarrow$ 95 térfogat% A/B 10 perc alatt].

A megfelelő aminok és aldehidek alkalmazásával végzett hasonló eljárással a következő (I) általános képletű vegyületeket ál-

lítottuk elő, ahol az $\text{R}^1\text{-CR}^{12}\text{R}^3\text{-}$ és a  általános képletű csoportok jelentése az alábbi 1. táblázatban meghatározott.



Példa	$R^1-CR^{12}R^3-$	$\left(R^{10}\right)_n$	R_T (perc)	Mért tömeg
1-1.			6,06	441,1
1-2.			5,96	441,1
1-3.			5,96	481,1
1-4.			6,21	455,1
1-5.			7,06	573,1
1-6.			5,86	447,1
1-7.			4,91	420,1
1-8.			5,01	414,1
1-9.			4,26	414,1

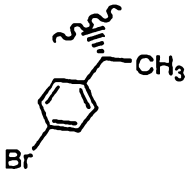
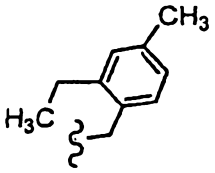
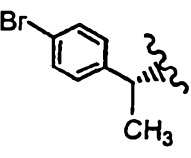
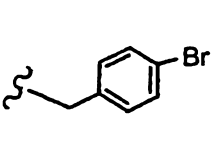
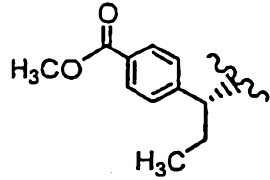
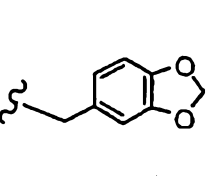
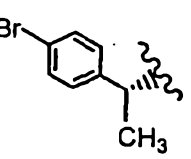
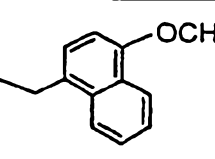
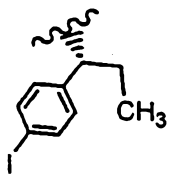
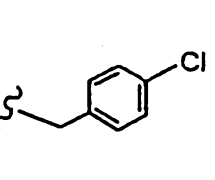
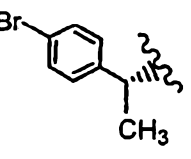
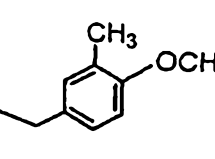
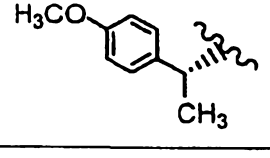
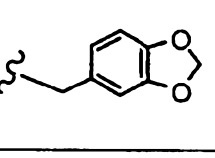
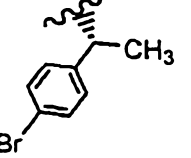
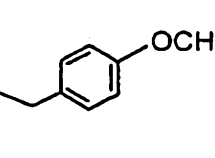
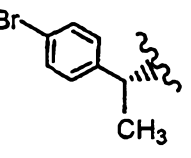
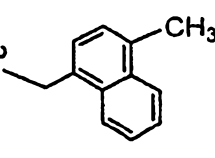
Példa	$R^1-CR^{12}R^3-$	$\left(\begin{array}{c} S \\ \text{---} \\ R^{10} \end{array} \right)_n R^2$	R_T (perc)	Mért tömeg
1-10.			4,36	414,1
1-11.			6,41	455,1
1-12.			5,96	493,1
1-13.			6,16	481,1
1-14.			6,01	481,1
1-15.			4,66	537
1-16.			6,71	537
1-17.			4,51	583
1-18.			7,31	491
1-19.			8,46	603

25805

Példa	$R^1-CR^{12}R^3-$	$\begin{matrix} R^2 \\ \diagup \\ (R^{10})_n \end{matrix}$	R_T (perc)	Mért tömeg
1-20.			4,86	533
1-21.			5,06	604,1
1-22.			5,36	597,1
1-23.			4,91	605,1
1-24.			7,16	512,1
1-25.			5,21	605,1
1-26.			4,51	583,1
1-27.			8,46	603,1
1-28.			7,46	546

25005

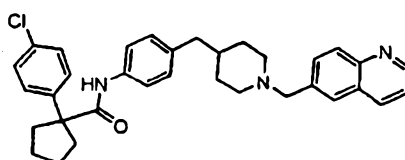
Példa	$R^1-CR^{12}R^3-$	$\begin{matrix} S \\ \diagup \\ (R^{10})_n \\ \diagdown \end{matrix} R^2$	R_T (perc)	Mért tömeg
1-29.			5,16	594
1-30.			5,01	611
1-31.			5,31	611,1
1-32.			8,61	611,1
1-33.			6,66	535,1
1-34.			4,91	491
1-35.			4,71	541
1-36.			4,31	595
1-37.			5,36	611

Példa	$R^1-CR^{12}R^3-$	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^{10} \end{array} \text{R}^2$ $\left(\begin{array}{c} \text{C} \\ \diagup \\ \text{R}^{10} \\ \diagdown \end{array} \right)_n$	R_T (perc)	Mért tömeg
1-38.			7,21	519
1-39.			4,51	571
1-40.			7,26	529
1-41.			4,71	571
1-42.			8,26	587
1-43.			4,66	535,1
1-44.			4,61	487
1-45.			6,81	521,1
1-46.			4,86	555

Példa	$R^1-CR^{12}R^3-$	$\left(\begin{array}{c} R^2 \\ R^{10} \end{array} \right)_n$	R_T (perc)	Mért tömeg
1-47.			4,65	519
1-48.			7,31	491
1-49.			5,31	553
1-50.			5,36	611
1-51.			5,21	597
1-52.			8,51	621
1-53.			8,11	663
1-54.			8,41	633

Példa	$R^1-CR^{12}R^3-$	$\left(\begin{array}{c} R^2 \\ \\ R^{10} \end{array} \right)_n$	R_T (perc)	Mért tömeg
1-55.			4,85	487
1-56.			4,82	487

2. példa



1. lépés

4,42 g (0,01 mol) (4) képletű savat 30 ml desztillált terc-butil-alkoholban szuszpendáltunk, ezt követően a szuszpenzióhoz nitrogénatmoszférában hozzáadtunk 1,66 ml (0,0095 mol) *N,N*-diizopropil-etil-amint és 2,16 ml (0,01 mol) difenil-foszforil-azidot, majd a reakciókeveréket egy éjszakán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraltuk. Ezt követően rotációs vákuumbepárlón eltávolítottuk a terc-butil-alkoholt, majd a maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 10 térfogat% metilén-dikloridot tartalmazó 1:3 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeveréget alkalmaztunk. Ennek eredményeként 1,65 g (5) képletű vegyületet izoláltunk.

2. lépés

2,85 g (5) képletű vegyületet feloldottunk 4 M dioxános hid-

rogén-klorid-oldatban, ezt követően az oldatot egy éjszakán keresztül kevertettük, majd betöményítettük. A maradékot feloldottuk 1 M sósavoldatban, az oldatot dietil-éterrel extraháltuk, ezt követően a sósavas réteget telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal pH 9-ig meglúgosítottuk, majd metilén-dikloriddal kétszer extraháltuk. A metilén-dikloridos oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk. 1,67 g (6) képletű vegyületet nyertünk.

3. lépés

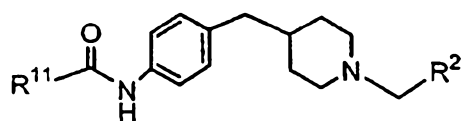
5,0 g (0,76 mmol/g) Argopore-MB-CHO gyantát 40 ml diklór-etánban szuszpendáltunk, a szuszpenzióhoz hozzáadtunk 1,67 g (4,05 mmol) (6) képletű vegyületet és 4,24 g (20,25 mmol) nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát](1-) reagenst. A reakciókeveréket 70 órán keresztül rázattuk, ezt követően metanolt adtunk hozzá, majd a keveréket 30 percen keresztül kevertettük. A gyantát kétszer-kétszer 2 M metanolos ammóniaoldattal, metanollal, tetrahidrofuránnal és metilén-dikloriddal mostuk, majd vákuumban szárítottuk, amelynek eredményeként a (7) képletű gyantát nyertük.

4. lépés

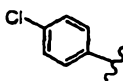
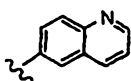
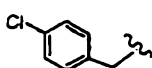
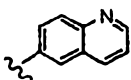
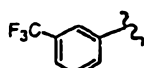
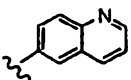
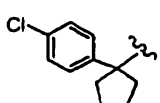
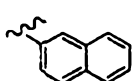
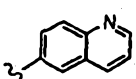
70 mg (0,76 mmol/g) (7) képletű gyantát vízmentes metilén-dikloridban szuszpendáltunk, majd a szuszpenzióhoz hozzáadtunk előbb 0,045 ml (0,532 mmol) vízmentes piridint, ezt követően pedig 65 mg (0,266 mmol) (ciklopentil-karbonil)-kloridot. A reakciókeveréket egy éjszakán keresztül rázattuk, ezt követően kétszer-kétszer metanollal, tetrahidrofuránnal és metilén-dikloriddal mostuk, majd vákuumban szárítottuk. Az így nyert, gyantá-

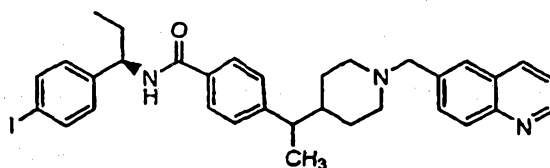
hoz kötött amidot három alkalommal 20-20 percen keresztül 20 térfogat%-os *N,N*-dimetil-formamidos piperidinoldattal reagáltattuk, majd kétszer-kétszer tetrahidrofuránnal, metanol és metilén-dikloriddal mostuk, végül pedig szárítottuk. Az így nyert gyantát diklór-etánban szuszpendáltuk, majd hozzáadtunk 167 mg (1,06 mmol) 6-kinolinkarbaldehidet és 112,8 mg (0,532 mmol) nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát](1-) reagenst. A reakciókeveréket 70 órán keresztül rázattuk, ezt követően a gyantát kétszer-kétszer tetrahidrofuránnal, metanollal és metilén-dikloriddal mostuk, majd 30 percen keresztül 40 térfogat%-os metilén-dikloridos trifluor-ecetsav-oldattal reagáltattuk. A reakciókeveréket szűrtük, majd az illékony komponenseket lepárolva maradékként a címvegyületet nyertük. LCMS $R_T = 7,59$ perc; mért tömeg 538,1 (M+H).

A megfelelő savkloridok és aldehidek alkalmazásával végzett ugyanilyen eljárásokkal állítottuk elő az alábbi 2. táblázatban felsorolt vegyületeket.



Példa	R^{11}	R^2	R_T (perc)	Mért tömeg
2-1.			6,54	480,1
2-2.			7,21	504,1
2-3.			8,76	531,1

Példa	R ¹¹	R ²	R _T (perc)	Mért tömeg
2-4.			6,89	470,1
2-5.			7,21	484,1
2-6.			7,51	504,1
2-7.			9,09	537,1
2-8.			7,29	476,1

3. példa**1. lépés**

4 g (11) képletű vegyület 20 ml tetrahidrofuránnal készített és -78 °C-ra hűtött oldatához keverés közben hozzáadtunk 11 ml 3 M tetrahidrofurános metil-magnézium-bromid-oldatot. Harminc perccel később a reakciókeveréket szobahőmérsékletre melegítettük, ezt követően egy órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd megosztottuk telített, vizes ammónium-klorid-oldat és etil-acetát között. A szerves rétegeket 1 M sósavoldattal és vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd szárazra pároltuk. A maradékot (2,2 g) feloldottuk 30 ml metilén-dikloridban, majd az oldathoz hozzáadtunk 15 ml

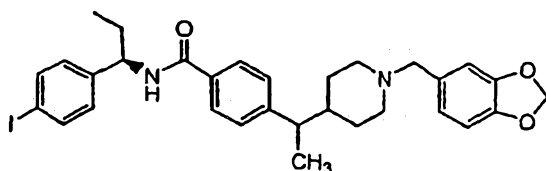
triethyl-szilánt és 15 ml trifluor-ecetsavat. A reakciókeveréket egy éjszakán keresztül kevertettük, majd vákuumban [266,6 Pa (2 mmHg)] 135 °C-on betöményítettük. A szilárd maradékot (0,96 g) feloldottuk 30 ml metilén-dikloridban, majd az oldathoz hozzáadtunk 1,6 g di(terc-butyl)-dikarbonátot [(BOC)₂O] és 20 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot. Két órával később a szerves réteget elkülönítettük, 1 M sósavoldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd csökkentett nyomás alatt [133,3 Pa (1 mmHg)] 100 °C-on betöményítettük. Világossárga olaj formájában 1,14 g (11a) képletű vegyületet nyertünk.

2. lépés

0,37 (11a) képletű vegyület 10 ml tetrahidrofuránnal készített és -78 °C-ra hűtött oldatához keverés közben hozzáadtunk 0,6 ml 2,5 M hexános *n*-butyl-lítium-oldatot. A keveréket 30 percen keresztül -78 °C-on kevertettük, majd hozzáadtunk egy 1-(4-jód-fenil)-propil-izocianát-oldatot [a vegyületet úgy állítottuk elő, hogy az 1. példa 2. lépés szerinti (R)- α -etil-4-jód-benzil-amint trifoszgénnel és protonszivaccsal reagáltattuk]. Tizenöt perccel később a reakciókeverékhez telített, vizes ammónium-klorid-oldatot adtunk, majd a vizes keveréket metilén-dikloriddal extraháltuk. A metilén-dikloridos rétegeket elkülönítettük, majd betöményítettük. A maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottuk, amelynek során eluensként 1:3 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,91 g színtelen olajt izoláltunk. Az olajt 2 órán keresztül 5 ml 10 térfogat%-os metilén-dikloridos trifluor-ecetsav-oldattal reagáltattuk, majd szárazra pároltuk. A ma-

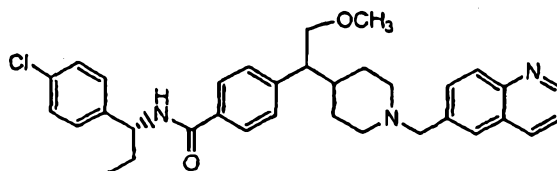
radék egy részét (0,026 g) metilén-dikloridban szuszpendáltuk, majd a szuszpenzióhoz hozzáadtunk 0,016 g 6-kinolinkarbaldehidet és 0,014 g nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát](1-) reagenst. A reakciókeveréket egy éjszakán keresztül kevertettük, majd preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottuk, amelynek során eluensként etil-acetátot alkalmaztunk. Sárga olaj formájában izoláltuk a címvegyületet. LCMS R_T = 5,26 perc; mért tömeg 618,1 (M+H).

Ugyanezzel az eljárással, azonban a 6-kinolinkarbaldehid helyett piperonált alkalmazva a 3a. példa szerinti vegyületet állítottuk elő:



LCMS R_T = 5,51 perc; mért tömeg 611,1 (M+H).

4. példa



1. lépés

13,58 g (38 mmol, 2 ekvivalens) $\text{CH}_3\text{Ph}_3\text{Br}$ 65 ml tetrahidrofuránnal készített és -78°C -ra hűtött oldatához cseppenként hozzáadtunk 15,2 ml (2 ekvivalens) 2,5 M hexános *n*-butil-lítium-oldatot. A keveréket 0°C -ra melegítettük, ezt követően visszahűtöttük -78°C -ra, majd az anionoldathoz hozzáadtuk 7 g (1 ekvivalens) (11) képletű keton 30 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. Tizenöt perccel később az oldatot szobahőmérsékletre

melegítettük, majd egy órával később víz hozzáadásával leállítottuk a reakciót. A vizes keveréket dietil-éterrel extraháltuk, majd gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 1:6 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Tiszta olaj formájában és 6,7 g mennyiségben (97 %-os kitermeléssel) izoláltuk a (11f) képletű olefint. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,30 (m, 1 H), 1,41 (s, 9 H), 1,60 (m, 1 H), 1,80 (m, 2 H), 2,50 (m, 1 H), 2,75 (m, 2 H), 4,20 (, 2 H), 5,01 (s, 1 H), 5,20 (s, 1 H), 7,20 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,41 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz).

2. lépés

A (11f) képletű vegyületet 9-BBN-nel hidrobortuk, amelynek eredményeként 97 %-os kitermeléssel nyertük az alkoholt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (m, 1 H), 1,10-1,38 (m, 4 H), 1,40 (s, 9 H), 1,60-1,80 (m, 3 H), 2,40-2,60 (m, 2 H), 2,60-2,70 (m, 1 H), 3,60 (m, 2 H), 3,90-4,20 (m, 2 H), 7,00 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,40 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz).

0,63 g (1,64 mmol, 1 ekvivalens) alkohol, 0,13 g (2 ekvivalens) 60 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperzió, 0,2 g (tetrabutil-ammónium)-bromid és 5 ml tetrahidrofurán keverékét 40 percen keresztül kevertettük, majd hozzáadtunk 1 ml metil-jodidot. A reakciókeveréket 2 órán keresztül 40 °C-on kevertettük, ezt követően etil-acetáttal extraháltuk, majd gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 1:3 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 69 %-os kitermeléssel 0,45 g (11g) képletű metilétert izoláltunk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,99 (m, 1 H), 1,10-1,38 (m, 4 H), 1,40 (s, 9 H), 1,60-1,80 (m, 3 H), 2,40-2,60 (m, 2 H), 2,60-2,70 (m,



1 H), 3,20 (s, 3 H), 3,60 (m, 2 H), 3,90-4,20 (m, 2 H), 7,00 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,40 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz).

3. lépés

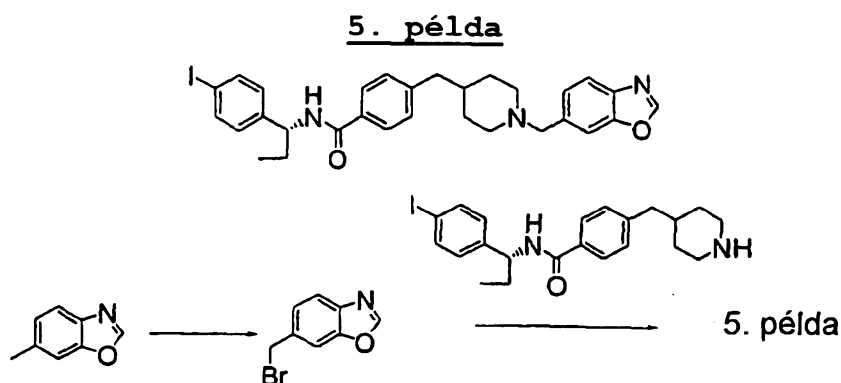
0,45 g (1,13 mmol, 1 ekvivalens) (11g) képletű vegyületet nitrogénatmoszférában feloldottunk 6 ml tetrahidrofuránban. Az oldatot -78 °C-ra hűtöttük, keverés közben cseppenként hozzáadtunk 0,54 ml (1,2 ekvivalens) 2,5 M hexános *n*-butil-lítium-oldatot, a keveréket 5 percen keresztül kevertettük, majd hozzáadtunk 0,26 g (1,2 ekvivalens) (*R*)- α -etil-4-klór-benzil-izocianátot [a vegyületet úgy állítottuk elő, hogy 1 g (5,90 mmol, 1 ekvivalens) amint 10 ml metilén-dikloridban 0,85 ml (1,2 ekvivalens) difoszfénnel és 2,53 g (2 ekvivalens) protonszivaccsal reagáltattunk]. Harminc perccel később a reakciókeveréket 1 M sósavoldattal és 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal mostuk. Az 1:5 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeleggyel mint eluenssel végzett gyorskromatográfia eredményeként 0,9 g színtelen folyadékot izoláltunk, amit azonnal felhasználtunk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz), 1,80 (m, 2 H), 4,5 (t, 1 H, $J = 7,3$ Hz), 7,20 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,30 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz). A reakciókeveréket egy órán keresztül -78 °C-on kevertettük, majd újabb egy óra alatt szobahőmérsékletre melegítettük. Víz hozzáadásával leállítottuk a reakciót, a vizes keveréket extraháltuk, majd az 1:3 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeleggyel mint eluenssel végzett gyorskromatográfia eredményeként 69 %-os kitermeléssel 0,40 g (11h) képletű vegyületet izoláltunk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3 H, $J = 7,0$ Hz), 1,10-1,25 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H), 1,60-1,90 (m, 4 H), 2,40-2,65

(m, 3 H), 3,22 (s, 3 H), 3,40 (m, 2 H), 3,80-4,20 (m, 2 H), 5,00 (q, 1 H, $J = 7,2$ Hz), 6,60 (d, 1 H, $J = 7,7$ Hz), 7,20 (d, 2 H, $J = 7,1$ Hz), 7,25 (s, 4 H), 7,70 (d, 2 H, $J = 7,0$ Hz). ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ (ppm): 12,12, 29,64, 30,28, 31,34, 31,59, 39,53, 52,43, 55,91, 60,15, 75,11, 80,44, 128,01, 129,06, 129,62, 129,69, 133,66, 133,88, 141,90, 147,50, 155,63, 167,68. HRMS $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{ClN}_2\text{O}_4$ összegképletre ($M + 1$) számított: 262,0093; mért: 262,0092.

4. lépés

87 mg (0,169 mmol, 1 ekvivalens) (11h) képletű vegyületet feloldottunk 0,5 ml metilén-dikloridban, majd az oldatot 24 órán keresztül 3 ml 4 M dioxános hidrogén-klorid-oldattal reagáltattuk. Ezt követően eltávolítottuk az oldószert, a maradékot pedig telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meglúgosítottuk. A keveréket etil-acetáttal extraháltuk, majd az ennek eredményeként kapott 80 mg nyers terméket 5 ml metilén-dikloridban 24 órán keresztül 80 mg (3 ekvivalens) 6-formil-kinolinnal és 107 mg (3 ekvivalens) nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát](1-) reagenssel reagáltattuk. A reakciókeveréket telített, vizes nátrium-karbonát-oldattal mostuk, majd metilén-dikloriddal extraháltuk. A 98:2:1 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol/ammónium-hidroxid oldószereleggyel mint eluenssel végzett gyorskromatográfia eredményeként 60 mg (11i) általános képletű kívánt terméket izoláltunk. ^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm): 0,99 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz), 1,20 (m, 2 H), 1,40 (m, 1 H), 1,60 (m, 1 H), 1,90 (m, 4 H), 2,02 (m, 1 H), 2,60 (m, 1 H), 2,80 (d, 1 H, $J = 12,1$ Hz), 2,99 (d, 1 H, $J = 11,7$ Hz), 3,20 (s, 3 H), 3,60 (m, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 5,00 (q, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 6,58 (d, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 7,20

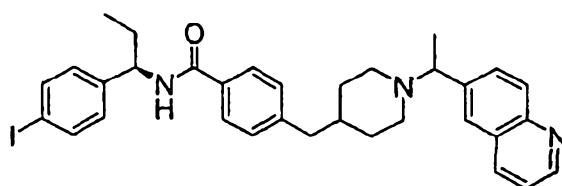
(d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,22 (m, 3 H), 7,38 (m, 1 H), 7,70 (m, 4 H), 8,00 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 8,10 (d, 1 H, $J = 8,3$ Hz), 8,90 (d, 1 H, $J = 4,0$ Hz).



6-Metil-benzoxazolt szén-tetrakloridban 12 órán keresztül 90 °C-on 1 ekvivalens *N*-bróm-szukcinimiddel (NBS) és katalitikus mennyiségű benzoil-peroxiddal reagáltattunk, majd az így nyert 6-(bróm-metil)-benzoxazolt gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 1:5 térfogatarányú etil-acetát/-hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 4,60 (s, 2 H), 7,42 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 7,64 (s, 1 H), 7,76 (d, 1 H, $J = 8,2$ Hz), 8,12 (s, 1 H). A terméket azonnal felhasználtuk, amelynek során a bróm-metil-származékot (42 mg, 1,5 ekvivalens) nitrogénatmoszféra alatt 3 ml acetonitrilben 80 °C-on egy éjszán keresztül 62 mg (1 ekvivalens) piperidinszármazékkal és kálium-karbonáttal reagáltattuk. A reakciókeveréket közvetlenül kromatografáltuk, amelynek során eluensként 98:2:1 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol/ammónium-hidroxid oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 8,4 mg kívánt terméket izoláltunk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz), 1,20-1,40 (m, 2 H), 1,50-1,70 (m, 3 H), 1,80-2,00 (m, 4 H), 2,60 (d,

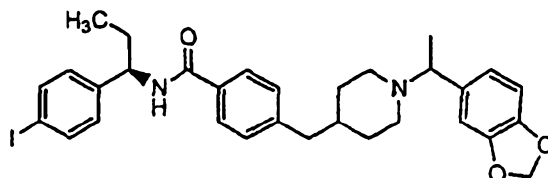
2 H, $J = 6,6$ Hz), 2,90 (d, 2 H, $J = 10,5$ Hz), 3,60 (s, 2 H), 5,00 (q, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 6,38 (d, 1 H, $J = 7,9$ Hz), 7,05 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,19 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,30 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 7,60 (s, 1 H), 7,62-7,70 (dm, 5 H). HRMS $C_{30}H_{33}IN_3O_2$ összegképletre ($M + 1$) számított: 594,1618; mért: 594,1612.

6. példa



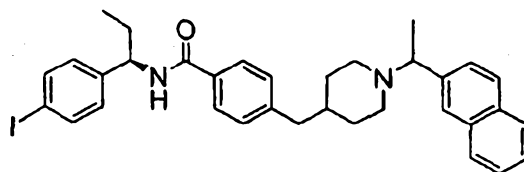
150 mg (0,325 mmol) (14) képletű vegyületet nitrogénatmoszférában feloldottunk vízmentes metilén-dikloridban, majd az oldathoz hozzáadtunk 0,144 ml (0,487 mmol) titán(IV)-izopropoxidot $[Ti(Oi-Pr)_4]$ és 77 mg (0,487 mmol) 6-kinolinkarbaldehydet. A keveréket egy éjszakán keresztül kevertettük, ezt követően nitrogénatmoszférában $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtöttük, majd hozzáadtunk előbb csepenként 0,325 ml (0,975 mmol) 3 M metil-magnézium-bromid-oldatot, végül pedig 1 ml tetrahidrofuránt. A reakciókeveréket 4 órán keresztül kevertettük, majd víz, etil-acetát és 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával leállítottuk a reakciót. A keveréket Celite[®] rétegen szűrtük, a szerves fázist elkülönítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 97:3 térfogatarányú metilén-diklorid/(2 M metanol ammóniaoldat) oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként a címvegyületet izoláltuk. LCMS R_T 7,06 perc; mért tömeg 618,1 ($M+H$).

Ugyanezzel az eljárással, azonban a 6-kinolinkarbaldehid helyett piperonált alkalmazva a 6a. példa szerinti vegyületet állítottuk elő:



LCMS R_T = 5,01 perc; mért tömeg 611,1 (M+H).

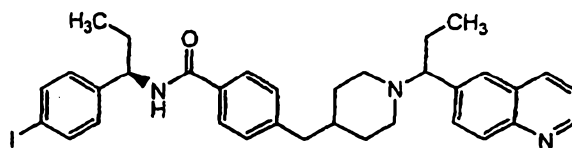
7. példa



100 mg (0,22 mmol) (14) képletű vegyületet és 63 mg (0,33 mmol) [1-(2-naftil)-etil]-kloridot 3 ml 4-metil-2-pentanonban szuszpendáltunk. A szuszpenzióhoz hozzáadtunk 466 mg (4,4 mmol) nátrium-karbonátot és 4,0 mg (0,022 mmol) kálium-jodidot, ezt követően a reakciókeveréket lezárt csőben egy éjszakán keresztül 80 °C-on melegítettük, majd szobahőmérsékletre hűtöttük, szűrtük és metilén-dikloriddal mostuk. A metilén-dikloridos oldatot betöményítettük, majd a maradékot gyorskromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 97:3 térfogatarányú metilén-diklorid/(2 M metanol ammóniaoldat) oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként a címvegyületet izoláltuk. LCMS R_T 5,51 perc; mért tömeg 617,1 (M+H).

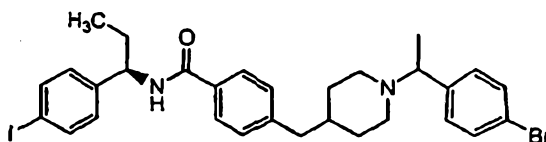
Ugyanezzel az eljárással, azonban az [1-(2-naftil)-etil]-klorid helyett 6-{1-[(metil-szulfonil)-oxil]-propil}-kinolint alkalmazva a 7a. példa szerinti vegyületet állítottuk elő [a 6-{1-

-[(metil-szulfonil)-oxi]-propil}-kinolint úgy állítottuk elő, hogy a megfelelő alkoholt dietil-éterben metánszulfonil-kloriddal és *N,N*-diizopropil-etil-aminnal reagáltattuk]:



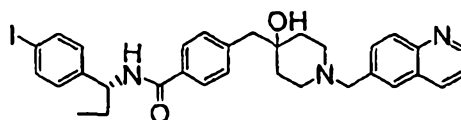
LCMS R_T = 5,16 perc; mért tömeg 632,1 (M+H).

Ugyanezzel az eljárással, azonban az [1-(2-naftil)-etil]-klorid helyett [1-(4-bróm-fenil)-etil]-kloridot alkalmazva a 7a. példa szerinti vegyületet állítottuk elő:



LCMS R_T = 5,23 perc; mért tömeg 647,2 (M+H).

8. példa



1. lépés

10,1 g (20,14 mmol, 1 ekvivalens) (15) képletű vegyület 90 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített szobahőmérsékletű oldatához nitrogénatmoszférában hozzáadtunk 44 ml (1,1 ekvivalens) 0,5 M kálium-(hexametil-diszilazid)-oldatot (KHMDS). A keveréket egy órán keresztül kevertettük, majd hozzáadtunk 4,8 g (1,2 ekvivalens) ketont (lásd az 5. reakcióvázlatot). A reakciókeveréket 24 órán át 90 °C-on melegítettük, ezt követően víz hozzáadásával leállítottuk a reakciót, majd a vizes keveréket etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk,

majd gyorskromatográfiát végeztünk, amelynek során eluensként 1:10 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Fehér, szilárd anyag formájában és 4,15 g mennyiségben (62 %-os kitermeléssel) a (15a) képletű vegyületet izoláltuk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,40 (s, 9 H), 2,38 (m, 2 H), 2,42 (m, 2 H), 3,40 (m, 2 H), 3,70 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 6,40 (s, 1 H), 7,20 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 8,00 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz).

2. lépés

0,9 g (2,72 mmol, 1 ekvivalens) (15a) képletű intermediert szobahőmérsékleten feloldottunk 10 ml metilén-dikloridban, majd az oldatot 24 órán át 1,87 g (50 %, 2 ekvivalens) 3-klór-perbenzoesavval reagáltattuk. Ezt követően a reakciókeverékhez hozzáadtunk 10 ml 10 tömeg%-os vizes nátrium-szulfid-oldatot, majd a szerves fázist telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal tovább mostuk. A metilén-dikloridos réteget vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, az oldószert eltávolítottuk, majd a maradékot feloldottuk metanolban. Az oldathoz hozzáadtunk 0,1 g palládium/szén katalizátort, majd a keveréket ballonnyomású hidrogénatmoszférában 3 órán keresztül szobahőmérsékleten hidrogéneztek. Ezt követően a reakciókeveréket Celite[®] rétegen szűrtük, majd gyorskromatográfiát végeztünk, amelynek során eluensként 1:1 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletet alkalmaztunk. Fehér, szilárd anyag formájában és 0,59 g mennyiségben (56 %-os kitermeléssel) a (15b) képletű vegyületet izoláltuk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,30-1,60 (m, 4 H), 1,40 (s, 9 H), 2,78 (s, 2 H), 3,00-3,16 (m, 2 H), 3,70-3,90 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 7,20 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,90 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz). $^{13}\text{C-}$

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 29,64, 29,69, 30,28, 37,84, 50,49, 53,23, 70,70, 80,57, 129,52, 130,43, 131,55, 142,83, 155,69, 167,88. HRMS C₁₉H₂₈NO₅ összegképletre (M + 1) számított: 350,1967; mért: 350,1968.

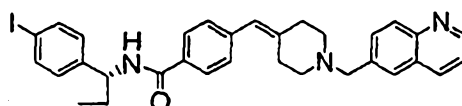
3. példa

0,56 g (0,968 mmol, 1 ekvivalens) (15b) képletű vegyület, 40 mg lítium-hidroxid-monohidrát, 2 ml tetrahidrofurán, 2 ml metanol és 2 ml víz keverékét 20 órán keresztül 40 °C-on kevertettük. Ezt követően az oldószert eltávolítottuk, a maradékként kapott oldatot pedig tömény sósavval pH 1-ig megsavanyítottuk. A keveréket metilén-dikloriddal extraháltuk, amelynek eredményeként 84 %-os kitermeléssel 0,45 g savat nyertünk. ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1,40-1,65 (m, 4 H), 1,42 (s, 9 H), 2,80 (s, 2 H), 3,00-3,20 (m, 2 H), 3,80-3,95 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 7,30 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 8,00 (d, 2 H, J = 8,2 Hz).

215 mg (0,371 mmol, 1 ekvivalens) sav, 97 mg (1 ekvivalens) (R)-α-etil-4-jód-benzil-amin, 142 mg (1 ekvivalens) [O-(7-aza-1-benzotriazolil)-1,1,3,3-tetrametil-urónium]-hexafluoro-foszfát (HATU), 0,14 ml (2 ekvivalens) Hünig-bázis (N,N-diizopropil-etil-amin) és 1 ml N,N-dimetil-formamid keverékét 1,5 órán keresztül kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket etil-acetáttal extraháltuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd eltávolítottuk az oldószert. A maradékot 5 órán keresztül 2 ml 4 M dioxános hidrogén-klorid-oldattal reagáltattuk. Eltávolítottuk az oldószert, majd a maradékot telített, vizes nátrium-karbonát-oldattal meglúgosítottuk. A keveréket metilén-dikloriddal többször extraháltuk, a szerves olda-

tokat egyesítettük, majd az oldószer eltávolítása után a kívánt terméket nyertük, amihez azonnal hozzáadtuk 65 mg (1,1 ekvivalens) 6-formil-kinolin és 89 mg (1,1 ekvivalens) nátrium-[tri-acetoxi-hidrido-borát](1-) reagens 5 ml metilén-dikloriddal oldatát. A reakciókeveréket 39 órán keresztül kevertettük, ezt követően telített, vizes nátrium-karbonát-oldattal mostuk, majd metilén-dikloriddal extraháltuk. Gyorskromatográfiát végeztünk, amelynek során eluensként 98:2:1 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol/ammónium-hidroxid oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 23 %-os kitermeléssel 39 mg címvegyületet izoláltunk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,98 (t, 3 H, $J = 7,4$ Hz), 1,30 (széles s, 1 H), 1,50 (d, 2 H, $J = 13,2$ Hz), 1,70-1,80 (m, 2 H), 1,80-2,00 (m, 2 H), 2,35 (t, 2 H, $J = 10,9$ Hz), 2,62 (d, 2 H, $J = 11,2$ Hz), 2,80 (s, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 5,00 (q, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 6,30 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,05 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,24 (d, 2 H, $J = 7,6$ Hz), 7,40 (dd, 1 H, $J = 4,2, 8,2$ Hz), 7,60-7,77 (m, 6 H), 8,02 (d, 1 H, $J = 9,1$ Hz), 8,10 (d, 1 H, $J = 8,8$ Hz), 8,90 (d, 1 H, $J = 4,1$ Hz). HRMS $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$ összegképletre: (M + 1) számított: 620,1774; mért: 620,1769.

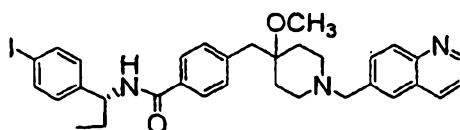
A 3. lépés szerinti eljárásban kiindulási vegyületként a (15a) képletű vegyületet alkalmazva a 8A. példa szerinti vegyületet állítottuk elő:



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,99 (t, 3 H, $J = 7,2$ Hz), 1,80-1,90 (m, 2 H), 2,40-2,70 (m, 8 H), 3,73 (s, 2 H), 5,00 (q, 1 H, $J = 7,2$ Hz), 6,29 (s, 1 H), 6,32 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,09 (d, 2 H,

$J = 8,0$ Hz), 7,20 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,40 (dd, 1 H, $J = 4,4, 8,3$ Hz), 7,65 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,69 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz); 7,76 (d, 1 H, $J = 7,2$ Hz), 8,07 (d, 1 H, $J = 8,8$ Hz), 8,13 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 8,88 (d, 1 H, $J = 4,0$ Hz). HRMS $C_{32}H_{33}IN_3O$ ösz-szegképletre: (M + 1) számított: 602,1668; mért: 602,1657.

A 8B. példa szerinti vegyületet



úgy állítottuk elő, hogy 0,19 g (0,54 mmol, 1 ekvivalens) (15b) képletű tercier alkoholt feloldottunk 5 ml vízmentes tetrahidrofuránban, majd az oldathoz hozzáadtunk 0,2 g (10 ekvivalens) 60 tömeg%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperziót és 1 ml metil-jodidot. A reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd metanol hozzáadásával leállítottuk a reakciót. Az oldószert eltávolítottuk, ezt követően a maradékot metilén-dikloriddal extraháltuk, majd gyorskromatográfiát végeztünk, amelynek során eluensként 1:3 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerelegyet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 23 %-os kitermeléssel 46 mg kívánt metilétert izoláltunk. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,42 (s, 9 H), 1,35-1,50 (m, 2 H), 1,60-1,70 (m, 2 H), 2,80 (s, 2 H), 2,90-3,10 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,70-3,85 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,20 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,99 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz).

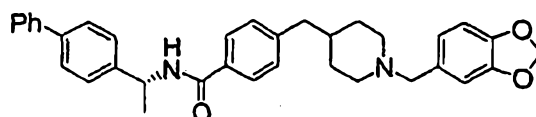
A metilétert hozzáadtuk 58 mg lítium-hidroxid-monohidrát 1 ml víz, 0,5 ml tetrahidrofurán és 0,5 ml metanol elegyével készített oldatához. A reakciókeveréket 60 órán keresztül 40 °C-on kevertettük, ezt követően eltávolítottuk az oldószert, majd a

maradékot pH 1-ig megsavanyítottuk. A keveréket etil-acetáttal extraháltuk, majd a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk. 45 mg megfelelő savat nyertünk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,42 (s, 9 H), 1,40-1,50 (m, 2 H), 1,60-1,70 (m, 2 H), 2,80 (s, 2 H), 2,90-3,10 (m, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,70-3,85 (m, 2 H), 7,20 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 8,02 (d, 15 2 H, $J = 8,1$ Hz).

45 mg sav, 37 mg (1,1 ekvivalens) (R)- α -etil-4-jód-benzil-amin, 49 mg HATU, 2 ekvivalens Hünig-bázis és 0,5 ml *N,N*-dimetil-formamid keverékét 24 órán keresztül kevertettük. Feldolgozás után 74 mg nyers terméket kaptunk, amit feloldottunk 2 ml 4 M dioxános hidrogén-klorid-oldatban, majd a reakciókeveréket egy éjszakán keresztül kevertettük. Az oldószer eltávolítása után a maradékot pH 10-ig meglúgosítottuk, majd etil-acetáttal extraháltuk. Az így nyert termék körülbelül felét (30 mg, 0,061 mmol) 4 ml metilén-dikloridban 22 órán keresztül 76 mg (8 ekvivalens) 6-formil-kinolinnal és 103 mg (8 ekvivalens) nátrium-[triace-toxi-hidrido-borát](1-) reagenssel reagáltattuk. Ezt követően a reakciókeveréket telített, vizes nátrium-karbonát-oldattal mos-tuk, majd metilén-dikloriddal extraháltuk. A 98:2:1 térfogatará-nyú metilén-diklorid/metanol/ammónium-hidroxid oldószereleggyel mint eluenssel végzett gyorskromatográfia eredményeként 32 mg címvegyületet izoláltunk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0,98 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz), 1,50-1,70 (m, 4 H), 1,80-1,90 (m, 2 H), 2,2-2,00-2,40 (m, 2 H), 2,55-2,70 (m, 2 H), 2,78 (s, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,70 (s, 2 H), 4,90 (s, 1 H), 5,00 (q, 1 H, $J = 7,3$ Hz), 6,40 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,05 (d, 2 H, $J = 8,1$ Hz), 7,18 (d, 2 H, $J = 8,0$

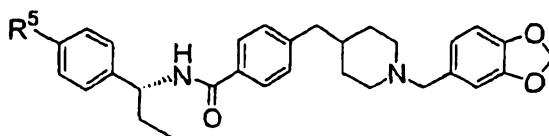
Hz), 7,40 (m, 1 H), 7,60-7,80 (m, 5 H), 8,02 (m, 1 H), 8,10 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 8,95 (m, 1 H).

9. példa

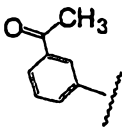
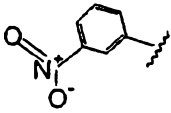
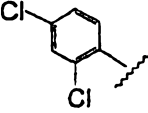
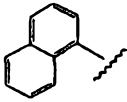
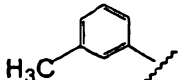
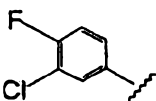
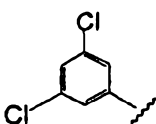
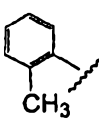
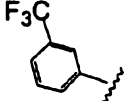
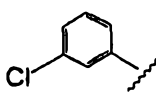
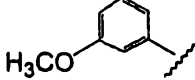


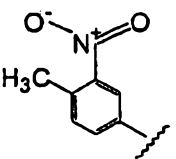
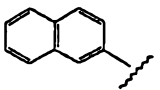
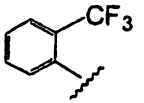
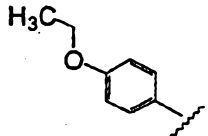
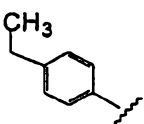
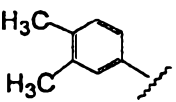
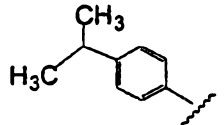
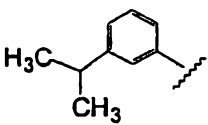
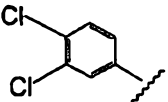
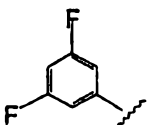
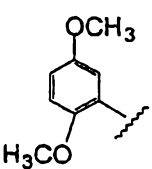
42 mg fenil-boronsav, 8 mg tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) katalizátor, 100 mg kálium-karbonát és 0,5 ml *N,N*-dimetil-formamid keverékéhez hozzáadtunk 100 mg (0,7 mmol/g, 0,07 mmol) Argopore-MB-CHO gyantán kötött jodid-analógot. A reakciókeveréket argonatmoszféra alatt 12 órán keresztül 40 °C-on kevertettük, ezt követően 5 tömeg%-os *N,N*-dimetil-formamidos kálium-cianid-oldattal, vízzel, metanollal és metilén-dikloriddal mostuk, majd a végterméket 10 térfogat%-os metilén-dikloridos trifluor-ecetsav-oldattal lehasítottuk a gyantáról. A trifluor-ecetsav-só formájában nyert a kívánt vegyületet. LCMS $R_T = 4,83$ perc; mért tömeg 533 (M+H),

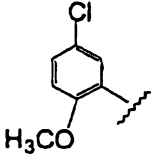
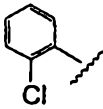
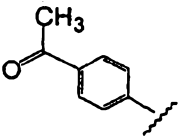
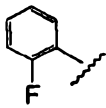
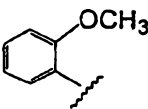
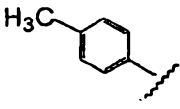
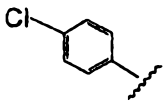
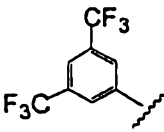
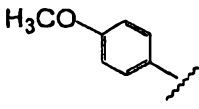
Az előbbi eljárásban a megfelelő aromás halogenideket alkalmazva a 3. táblázatban felsorolt,

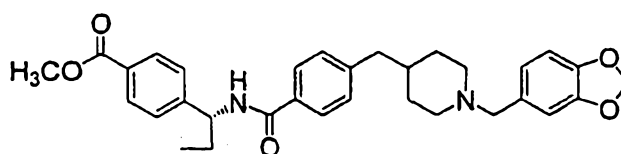


általános képletű vegyületeket állítottuk elő, amelyek általános képletében R^5 jelentése az alábbi 3. táblázatban meghatározott.

Példa	R ⁵	R _T (perc)	Mért tömeg (M+H)
9-1.		4,36	589
9-2.		4,61	547
9-3.		4,56	592
9-4.		5,26	615
9-5.		5,06	597
9-6.		4,86	561
9-7.		4,96	599
9-8.		5,46	615
9-9.		4,86	561
9-10.		5,01	615
9-11.		4,96	581
9-12.		4,61	577

Példa	R ⁵	R _T (perc)	Mért tömeg (M+H)
9-13.		4,76	606
9-14.		5,16	597
9-15.		4,86	615
9-16.		4,86	591
9-17.		5,16	575
9-18.		5,16	575
9-19.		5,46	589
9-20.		5,36	589
9-21.		5,31	615
9-22.		4,81	583
9-23.		4,56	607

Példa	R ⁵	R _T (perc)	Mért tömeg (M+H)
9-24.		4,96	611
9-25.		4,86	581
9-26.		4,36	589
9-27.		4,71	565
9-28.		4,71	577
9-29.		4,96	561
9-30.		5,06	581
9-31.		5,36	683
9-32.		4,66	577

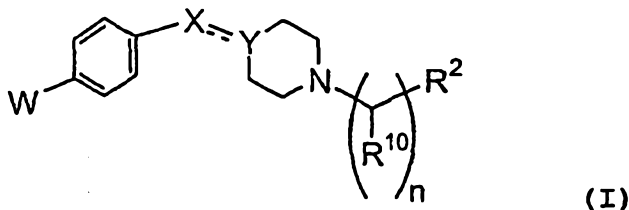
10. példa

100 mg (0,7 mmol/g, 0,07 mmol) Argopore-MB-CHO gyantán kötött

jodid-analóg, 50 mg palládium(II)-acetát, 0,2 ml trietil-amin, 0,1 g trifenil-foszfín és 10 ml metanol keverékét szén-monoxid-atmoszférában 12 órán keresztül 50 °C-on kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket vízzel, metanollal és metilén-dikloriddal mostuk, majd 10 térfogat%-os metilén-dikloridos trifluor-ecetsav-oldattal trifluor-ecetsav-só formájában lehasítottuk a végterméket a gyantáról, végül pedig szárítottuk. A 98:2:1 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol/ammónium-hidroxid oldószer-eleggyel mint eluenssel végzett gyorskromatográfia eredményeként 19 mg címvegyületet izoláltunk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,00 (t, 3 H, $J = 7,4$ Hz), 1,30 (m, 2 H), 1,50 (m, 3 H), 1,70-2,00 (m, 4 H), 2,58 (d, 2 H, $J = 6,8$ Hz), 2,90 (d, 2 H, $J = 11,5$ Hz), 3,40 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 5,10 (q, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 5,99 (s, 2 H), 6,40 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,70 (s, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 7,20 (d, 2 H, $J = 8,2$ Hz), 7,40 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 7,66 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz), 8,00 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz). LC-MS $R_T = 4,36$ perc; mért tömeg 528 (M + H).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az



általános képletű vegyületek — amelyek képletében

W jelentése $R^1-CR^3R^{12}NR^4C(O)-$ vagy $R^{11}C(O)NR^4-$ általános képletű csoport;

--- jelentése egyes vagy kettős kötés;

X jelentése karbonilcsoport, $-CHR^8-$, $-C(=NOR^9)-$ általános képletű csoport, vagy ha X kettős kötéshez kapcsolódik, akkor $-CR^8=$ általános képletű csoport;

R^1 jelentése $R^5-(3-8\text{ szénatomos cikloalkil})-$, $[R^5-(3-8\text{ szénatomos cikloalkil})]-(1-6\text{ szénatomos alkil})-$, $R^5\text{-aril-}$, $(R^5\text{-aril})-(1-6\text{ szénatomos alkil})-$, $R^5\text{-heteroaril-}$, $(R^5\text{-heteroaril})-(1-6\text{ szénatomos alkil})-$, $R^5\text{-heterocikloalkil-}$ vagy $(R^5\text{-heterocikloalkil})-(1-6\text{ szénatomos alkil})\text{-csoport}$;

R^2 jelentése $R^6\text{-aril-}$ vagy $R^6\text{-heteroaril-csoport}$;

n értéke 1, 2 vagy 3;

R^3 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, aril- vagy heteroarilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^5 a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-4 szubsztituenst jelent: hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, hidroxicssoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport, trifluor-metil-csoport, (1-6 szénatomos alko-

xi)-karbonil-csoport, $-\text{SO}_2\text{NHR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$ általános képletű csoport, R^{13} -fenil- és naftilcsoport;

R^6 a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-4 szubsztituenst jelent: hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, hidrox-, merkaptocsoport, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoport, cianocsoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, (1-6 szénatomos alkil)-karboxi-csoport, trifluor-metil-, nitro-, aminocsoport, 1-6 szénatomos alkil-amino-csoport, fenilcsoport, (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport és R^7 -fenoxi-csoport, vagy a szomszédos szénatomok az $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-3}-$ vagy $-\text{O}(\text{CF}_2)\text{O}-$ képletű csoporttal egy gyűrűt képeznek;

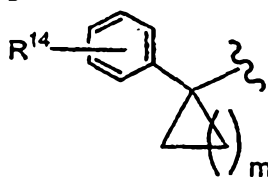
R^7 a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-3 szubsztituenst jelent: hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, hidroxics csoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport és trifluor-metil-csoport;

R^8 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

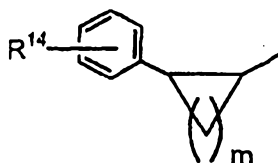
R^9 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy arilcsoport;

R^{11} jelentése



vagy



általános képletű cso-

port, vagy ha R^2 jelentése R^6 -heteroaril-csoport, vagy R^{10} jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor R^{11} (R^5 -fenil)-(0-2 szénatomos alkil)-csoportot is jelenthet;

m értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5;

R^{12} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^{13} a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-3 szubsztituenst jelent: hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, hidroxicssoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, nitro- és acetilcsoport; és

R^{14} a következő csoportból egymástól függetlenül kiválasztott 1-3 szubsztituenst jelent: hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, hidroxicssoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport és trifluor-metil-csoport —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik, észterek vagy szolvátjaik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben W jelentése $R^1-CR^3R^{12}NR^4C(O)-$ általános képletű csoport.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése R^5 -fenil-csoport.

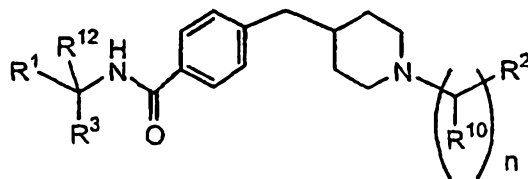
4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^2 jelentése R^6 -aril-csoport.

5. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^{10} jelentése hidrogénatom, és n értéke 1.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben X jelentése $-CHR^8$ általános képletű csoport, és Y jelentése metincsoport.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben X és Y kettős kötést képez.

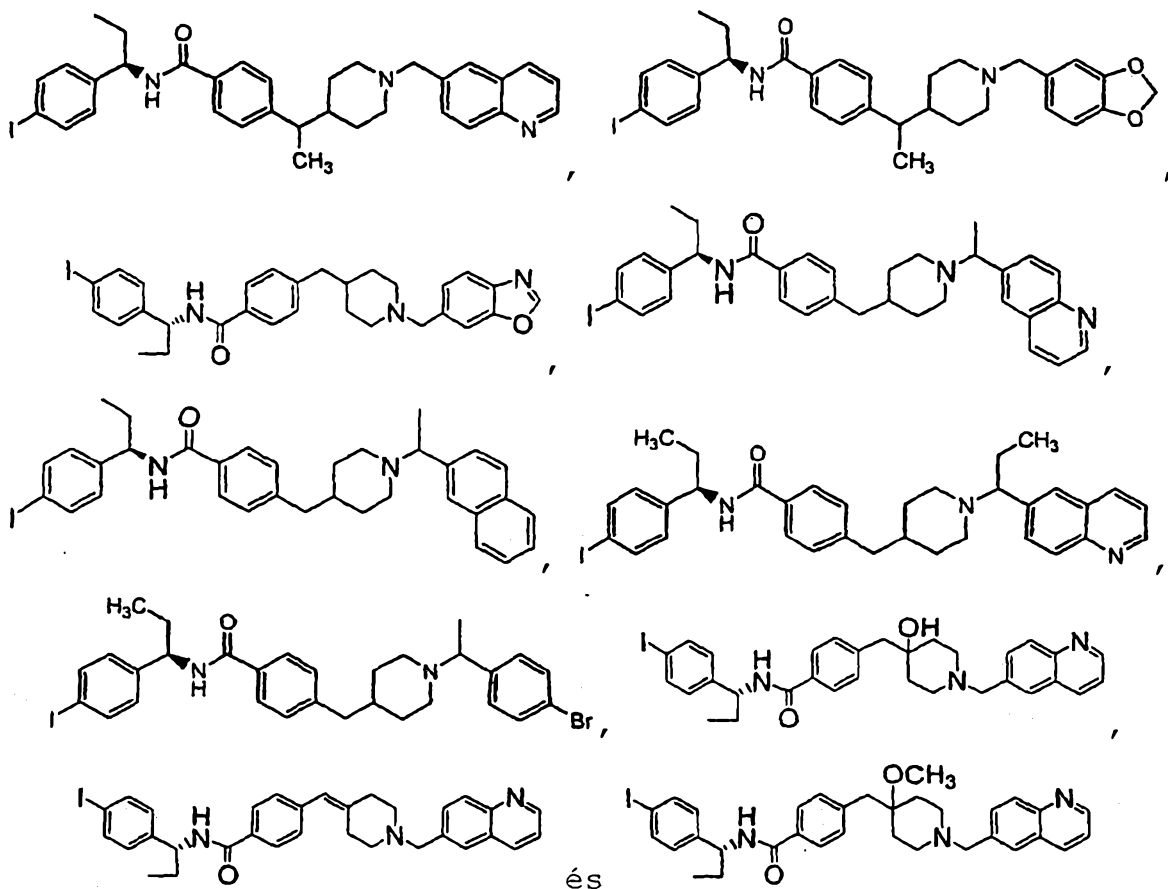
8. Az 1. igénypont szerinti



általános képletű vegyületek, amelyekben

$R^1-CR^{12}R^3-$	$\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} \begin{pmatrix} R^2 \\ R^{10} \end{pmatrix}_n$

és a



képletű vegyületek.

9. Gyógyszerkészítmény, amely gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálva gyógyászatilag hatásos mennyiségben egy 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása étkezési rendellenességek és diabétesz kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

A meghatalmazott:

Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099