



(19) **HU**

**MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**  
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **227 034**

(13) **B1**

## SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 02 01658**

(22) A bejelentés napja: **2000. 06. 02.**

(40) A közzététel napja: **2002. 08. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlöny és Védjegyterjesztőben: **2010. 05. 28.**

(51) Int. Cl.: **C07D 215/26** (2006.01)

**A61K 31/395** (2006.01)

**C07C 215/80** (2006.01)

**C07C 233/43** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

**C07C 311/08** (2006.01)

**C07D 215/22** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

**PCT/EP 00/05058**

(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 0075114**

(30) Elsőbbségi adatok:

**9913083.3**    **1999. 06. 04.**    **GB**

(72) Feltalálók:

**Cuenoud, Bernard, Horsham, West Sussex (GB);**  
**Bruce, Ian, Horsham, West Sussex (GB);**  
**Fairhurst, Robin Alec,**  
**Ashington, West Sussex (GB);**  
**Beattie, David, Horsham, West Sussex (GB)**

(73) Jogosult:

**Novartis AG, Basel (CH)**

(74) Képviselő:

**Szentpéteri Zsolt, S. B. G. & K. Budapesti**  
**Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest**

(54)

**Béta2-adrenoreceptor-agonisták**

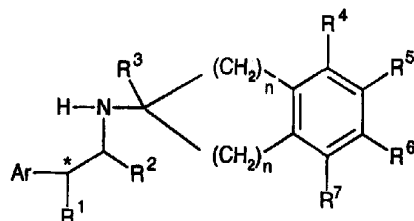
(57) Kivonat

A találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek – szabad formában, illetve só vagy szolvát formájában – képezik, ahol

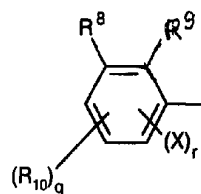
Ar jelentése (II) általános képletű csoport;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, X, n, q és r jelentése megfelel a leírásban definiáltaknak; a talá-

mány tárgyát képezi továbbá ezen vegyületek előállítás-  
sa, valamint azok gyógyszerként történő felhasználá-  
sa, különösen az obstruktív vagy a gyulladásos légúti  
betegségek kezelése során.



(I)



(II)

**HU 227 034 B1**

A leírás terjedelme 28 oldal (ezen belül 4 lap ábra)

A jelen találmány tárgyát a következők képezik: (I) általános képletű vegyületek, előállításuk és gyógyszerként történő felhasználása.

A találmány tárgyát az egyik aspektus szerint egy (I) általános képletű vegyület – szabad formában, illetve só vagy szolvát formájában – képezi, ahol

Ar jelentése (II) általános képletű csoport;

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, hidroxil- vagy alkoxicsoport;

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; halogénatom; cianocsoport; hidroxicsoport; alkoxicsoport; fenilcsoport; alkilcsoport; egy vagy több halogénatommal, egy vagy több hidroxilcsoporttal, illetve egy vagy több alkoxicsoporttal szubsztituált alkilcsoport; egy vagy több heteroatommal megszakított alkilcsoport; alkenilcsoport; trialkil-szilil-csoport; karboxilcsoport; alkoxi-karbonil-csoport; a –CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> általános képletű csoport, ahol az R<sup>11</sup> és az R<sup>12</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport; vagy az R<sup>4</sup> és az R<sup>5</sup>, az R<sup>5</sup> és az R<sup>6</sup>, illetve az R<sup>6</sup> és az R<sup>7</sup> azokkal a szénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, egy karbociklusos vagy egy heterociklusos gyűrűt alkot;

R<sup>8</sup> jelentése –NHR<sup>13</sup> általános képletű csoport, ahol

R<sup>13</sup> jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, egy vagy több heteroatommal megszakított alkilcsoport, a –COR<sup>14</sup> általános képletű csoport, ahol az R<sup>14</sup> jelentése hidrogénatom,

R<sup>13</sup> jelentése –SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup> általános képletű csoport, ahol

R<sup>17</sup> jelentése alkilcsoport, illetve egy vagy több heteroatommal megszakított alkilcsoport; és

R<sup>9</sup> jelentése hidrogénatom; vagy

R<sup>8</sup> jelentése –NHR<sup>18</sup> általános képletű csoport, ahol –NHR<sup>18</sup> és R<sup>9</sup> azokkal a szénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, egy 6 tagú N-heterociklusos gyűrűt alkot;

R<sup>10</sup> jelentése –OR<sup>19</sup> általános képletű csoport, ahol

R<sup>19</sup> jelentése hidrogénatom,

X jelentése halogénatom vagy alkilcsoport;

n jelentése 1 vagy 2;

q és r jelentése 0 vagy 1, azzal a kikötéssel, hogy q és r összege 1 vagy 2; és

ha az R<sup>1</sup> jelentése hidroxil- vagy alkoxicsoport, akkor a csillaggal (\*) jelzett szénatom konfigurációja R vagy S, illetve a kettő keveréke.

Az „alkilcsoport” kifejezés itt egy egyenes vagy elágazó láncú 1–10 szénatomos alkilcsoportot, ilyen csoportok például az alábbiak: metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, egyenes vagy elágazó láncú pentil-, egyenes vagy elágazó láncú hexil-, egyenes vagy elágazó láncú heptil-, egyenes vagy elágazó láncú nonil-, illetve egyenes vagy elágazó láncú decilcsoport. Az alkilcsoport előnyösen egy 1–4 szénatomos alkilcsoport. Az egy vagy több halogénatommal, illetve egy vagy több hidroxil- vagy alkoxicsoporttal szubsztituált alkilcsoport itt a fenti,

1–10 szénatomos alkilcsoportok bármelyike lehet, amely egy vagy több halogénatommal (előnyösen fluor- vagy klóratommal), egy vagy több hidroxicsoporttal, illetve egy vagy több, 1–10 szénatomos (előnyösen 1–4 szénatomos) alkoxicsoporttal van szubsztituálva.

Az „egy vagy több heteroatommal megszakított alkilcsoport” kifejezés itt egy olyan, egyenes vagy elágazó láncú 2–10 szénatomos alkilcsoportot jelent, ahol egy vagy több pár szénatomot –O–, –NR–, –S–, –S(=O)– vagy –SO<sub>2</sub>– köt össze, ahol az R jelentése hidrogénatom, vagy egy 1–10 szénatomos (előnyösen 1–4 szénatomos) alkilcsoport. Ezen csoportok előnyös képviselői az alkoxi-alkil-csoportok, előnyösen az (1–4 szénatomos alkoxi)-(1–4 szénatomos alkil)-csoportok.

Az „alkoxicsoport” kifejezés itt egy egyenes vagy elágazó láncú 1–10 szénatomos alkoxicsoportot jelent, ilyen csoportok például az alábbiak: metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-, illetve egy egyenes vagy elágazó láncú pentoxi-, hexil-oxi-, heptil-oxi-, oktil-oxi-, nonil-oxi- vagy decil-oxi-csoport. Előnyös alkoxicsoportok az 1–4 szénatomos alkoxicsoportok.

Az „alkenilcsoport” kifejezés itt egy egyenes vagy elágazó láncú 2–10 szénatomos alkenilcsoportot jelent, amely szubsztituátlan vagy szubsztituált, előnyösen egy vagy több halogénatommal, illetve egy vagy több alkoxicsoporttal, ilyen csoportok például az alábbiak: vinil-, 1-propenil-, 2-propenil-, 1-butenil-, izobutenil-, egyenes vagy elágazó láncú pentenil-, hexenil-, heptenil-, oktenil-, nonenil- vagy decenilcsoport. Előnyös alkenilcsoportok a 2–4 szénatomos alkenilcsoportok.

Az „arilcsoport” kifejezés itt szubsztituátlan fenilcsoportot jelent.

Az (I) általános képletben n jelentése 1 vagy 2, vagyis a benzolgyűrűhöz kapcsolódó gyűrű 2 vagy 4 –CH<sub>2</sub>– csoportot tartalmaz, és így a gyűrű 5 vagy 7 tagú.

A (II) általános képletű Ar-csoport, ahol az R<sup>8</sup> jelentése –NHR<sup>18</sup> általános képletű csoport, és –NHR<sup>18</sup>, valamint R<sup>9</sup> együtt egy 6 tagú N-heterociklusos gyűrűt alkot, például egy olyan csoport lehet, ahol

R<sup>8</sup> jelentése –NHR<sup>18</sup>, és –NHR<sup>18</sup>, valamint R<sup>9</sup> együtt az alábbiak közül kerülhet ki:

–NH–CO–R<sup>23</sup>- általános képletű csoport, ahol R<sup>23</sup> jelentése etilén-, vinilén- vagy metilén-oxi-csoport;

R<sup>10</sup> jelentése –OR<sup>19</sup> általános képletű csoport, ahol R<sup>19</sup> jelentése hidrogénatom;

X jelentése alkilcsoport;

q jelentése 1; valamint

r jelentése 0 vagy 1.

Azon (II) általános képletű Ar-csoportok közül, ahol R<sup>8</sup> jelentése –NHR<sup>18</sup> általános képletű csoport, és –NHR<sup>18</sup>, valamint R<sup>9</sup> együtt egy 6 tagú N-heterociklusos gyűrűt alkot, többek között azok az előnyösek, ahol R<sup>8</sup> jelentése –NHR<sup>18</sup>, és –NHR<sup>18</sup>, valamint R<sup>9</sup> együtt az alábbiak közül kerülhet ki:

–NH–CO–C(R<sup>27</sup>)=C(R<sup>28</sup>)– általános képletű csoport, ahol R<sup>27</sup> és R<sup>28</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

–NH–CO–CH<sub>2</sub>–O– képletű csoport;  
 R<sup>10</sup> jelentése hidroxilcsoport;  
 X jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport;  
 q jelentése 1;  
 r jelentése 0 vagy 1.

Azon (II) általános képletű Ar-csoportok közül, ahol az R<sup>8</sup> jelentése –NHR<sup>18</sup> általános képletű csoport, és –NHR<sup>18</sup>, valamint R<sup>9</sup> együtt egy 6 tagú N-heterociklusos gyűrűt alkot, még előnyösebbek többek között az alábbiak: a (III) és a (IIIa) általános képletű csoportok, ahol az R<sup>29</sup> az R<sup>30</sup> és az R<sup>31</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; (IV) képletű csoport.

Azok a (II) általános képletű Ar-csoportok, ahol R<sup>8</sup> jelentése –NHR<sup>13</sup> általános képletű csoport, azon (II) általános képletű csoportok közül kerülnek ki, ahol

R<sup>8</sup> jelentése –NHR<sup>13</sup> általános képletű csoport, ahol

R<sup>13</sup> jelentése hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport, 1–3 heteroatommal megszakított 2–10 szénatomos alkilcsoport, –COR<sup>14</sup> általános képletű csoport, ahol

az R<sup>14</sup> jelentése hidrogénatom, vagy

R<sup>13</sup> jelentése –SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup> általános képletű csoport, ahol

R<sup>17</sup> jelentése 1–10 szénatomos alkilcsoport vagy 1–3 heteroatommal megszakított 2–10 szénatomos alkilcsoport;

R<sup>9</sup> jelentése hidrogénatom;

R<sup>10</sup> jelentése –OR<sup>19</sup> általános képletű csoport, ahol

R<sup>19</sup> jelentése hidrogénatom,

q jelentése 1; valamint

az r jelentése 0. Ezen Ar-csoportok közül például a (XV) általános képletű csoportok az előnyösek, különösen azok, ahol R<sup>13</sup> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, a –COR<sup>14</sup> általános képletű csoport, ahol az R<sup>14</sup> jelentése hidrogénatom vagy az –SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup> általános képletű csoport, ahol az R<sup>17</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport.

Különösen a (III) és a (XV) általános képletű Ar-csoportok az előnyösek.

Az (I) általános képletű vegyület R<sup>1</sup> csoportja például az alábbiak közül kerülhet ki: hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxics csoport, például metoxi-, etoxi-, izopropoxi-, n-butoxi- vagy terc-butoxi-csoport. Az R<sup>1</sup> előnyösen hidroxilcsoport.

Ha az R<sup>1</sup> jelentése hidroxil- vagy alkoxics csoport, akkor az (I) általános képletben a csillaggal (\*) jelölt szénatom előnyösen R konfigurációjú.

Az (I) általános képletben R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése egymástól függetlenül előnyösen hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, mint például metil- vagy etilcsoport. A találmány legtöbb előnyös kiviteli formában R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

Az (I) általános képletben R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> jelentése előnyösen egymástól függetlenül hidrogénatom; klóratom; fluoratom; klór-metil-csoport; trifluor-metil-csoport; hidroxilcsoport; 1–10 szénatomos alkoxics csoport; 1–10 szénatomos alkilcsoport; egy vagy több ox-

gén- vagy kénatommal, illetve egy vagy több NH, SO, vagy SO<sub>2</sub> csoporttal megszakított 1–10 szénatomos alkilcsoport; 2–4 szénatomos alkenilcsoport; trimetilszilil-csoport; trietil-szilil-csoport; fenilcsoport; karboxilcsoport; (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport; a –CON-R<sup>11</sup>R<sup>12</sup> általános képletű csoport, ahol az R<sup>11</sup> és az R<sup>12</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport; vagy R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup>, illetve R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> azokkal a szénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, egy 5-6 tagú karbociklusos gyűrűt, amely előnyösen egy cikloalfás gyűrű és amely előnyösen telített, vagy egy 5-6 tagú, egy vagy két oxigénatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűt alkot. Az az előnyös, ha R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> mindegyike hidrogénatom, vagy az, ha a benzolgyűrű, amelyhez ezek a csoportok kapcsolódnak, szimmetrikusan van szubsztituálva, azaz vagy (a) R<sup>4</sup> és R<sup>7</sup> jelentése azonos, továbbá R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> jelentése is vagy azonos, vagy ezek együtt egy szimmetrikus gyűrűt alkotnak, vagy (b) R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup>, illetve R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> egyforma gyűrűket alkotnak. Előnyösebben, R<sup>4</sup> és R<sup>7</sup> azonos – és mindegyikük jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxics csoport; valamint R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> vagy azonos – és mindegyikük jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxics csoport vagy (1–4 szénatomos alkoxi)-(1–4 szénatomos alkil)-csoport-, vagy R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> együtt egy –(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>– vagy egy –O(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O– csoportot alkot, ahol az s jelentése 3 vagy 4, a t jelentése 1 vagy 2.

A jelen találmány különösen előnyös vegyületei közé tartoznak azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol az Ar-csoport a (III) vagy a (XV) általános képletű csoportokat jelenti; az R<sup>1</sup> jelentése hidroxilcsoport; R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom; továbbá R<sup>4</sup> és R<sup>7</sup> azonos – és mindegyikük jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxics csoport-, valamint R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> vagy azonos – és mindegyikük jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxics csoport vagy (1–4 szénatomos alkoxi)-(1–4 szénatomos alkil)-csoport-, vagy R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> együtt egy –(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>– vagy egy –O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O– csoportot alkot; ezek a vegyületek szabad formában, vagy só, illetve szolvát formájában lehetnek jelen. Ezen vegyületekben az (I) általános képlet csillaggal (\*) jelölt szénatomja előnyösen R konfigurációjú. Különösen előnyösek a példákban leírt vegyületek.

Az (I) általános képletű vegyületek képesek savaddíciós sókat képezni, különösen gyógyszerészeti el-fogadható savaddíciós sókat. Az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sói közé tartoznak a szerves savak és a szerves savakkal alkotott sók, a szerves savak közé például az alábbiak tartoznak: hidrogén-halogenid-ek, mint például hidrogén-fluorid, sósav, hidrogén-bromid vagy hidrogén-jodid, salétromsav, kénsav és foszforsav; a szerves savak közé például az alábbiak tartoznak: hangyasav, ecetsav, propionsav, vajsav, benzoésav, o-hidroxibenzoésav, p-hidroxibenzoésav, p-klórbenzoésav, difenil-ecetsav, trifenil-ecetsav, 1-hidroxinaftalin-2-karbonsav, 3-hidroxinaftalin-2-karbonsav, alifás hidroxisavak, mint például tejsav, cit-

romsav, borkósav vagy almasav, dikarbonsavak, mint például fumársav, maleinsav vagy borostyánkósav, valamint szulfonsavak, mint például metánszulfonsav vagy benzolszulfonsav. Ezek a sók az (I) általános képletű vegyületekből kiindulva ismert sóképzési eljárások segítségével állíthatók elő.

Az alkalmas szolvátok a gyógyszerészetileg elfogadható szolvátok, előnyösek a hidrátok.

A jelen találmány tárgyát képezik továbbá az (I) általános képletű vegyületek szabad formában, illetve só vagy szolvát formájában történő előállítására szolgáló eljárások is. Az (I) általános képletű vegyületek például az alábbi módokon állíthatók elő:

(a) egy olyan vegyületet, ahol  $R^1$  jelentése hidroxilcsoport úgy állíthatunk elő, hogy

(i) (XVI) általános képletű vegyületet (XVII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol  $Ar^1$  jelentése megfelel az Ar fenti definíciójának, vagy Ar védett formáját jelenti,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  és n jelentése megfelel a fent definiáltaknak,  $R^{32}$  jelentése pedig hidrogénatom vagy egy aminvédőcsoport; vagy úgy, hogy

(ii) (XVIII) általános képletű vegyületet – ahol  $Ar^1$  továbbá  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  és  $R^7$  jelentése megfelel a fent definiáltaknak – redukáljuk, azért hogy a képletben feltüntetett ketocsoportot egy  $-CH(OH)-$  csoporttá alakítsuk;

(b) egy olyan vegyületet, ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom, úgy állíthatunk elő, hogy a megfelelő (I) általános képletű vegyületet – ahol az  $R^1$  jelentése hidroxilcsoport – redukáljuk;

(c) egy olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol az  $R^1$  jelentése alkoxics csoport úgy állíthatunk elő, hogy

(i) a megfelelő (I) általános képletű vegyületet – ahol az  $R^1$  jelentése hidroxilcsoport – O-alkilezzük; vagy úgy, hogy

(ii) a megfelelő vegyületet – amely az  $R^1$  helyett egy távozó csoportot tartalmaz – egy  $R^1H$  általános képletű alkohollal reagáltatjuk, ahol az  $R^1$  jelentése alkoxics csoport;

majd abban az esetben, ha az (I) általános képletű vegyületet védett formában kapjuk meg, akkor azt a megfelelő, nem védett formává alakítjuk;

és végül, a kapott (I) általános képletű vegyületet szabad formában, illetve só vagy szolvát formájában kinyerjük.

Az (a)(i) eljárás során az epoxid-amin reakciók során alkalmazott, ismert eljárásokat alkalmazhatjuk. A reakciót kényelmesen oldószer nélkül, vagy inert oldószerben, például valamilyen szénhidrogénben, mint például toluolban; vagy valamilyen alkoholban, mint például n-butanolban végezzük. Az alkalmas reakcióhőmérséklet  $25\text{ }^\circ\text{C}$  és  $200\text{ }^\circ\text{C}$  között, előnyösen  $80\text{ }^\circ\text{C}$  és  $150\text{ }^\circ\text{C}$  között van. A megfelelő hőmérséklet hagyományos hevítéssel vagy mikrohullámú besugárzással érhető el.

Az (a)(ii) eljárás során hagyományos módszerek alkalmazhatók, mint amilyen például a nátrium-borohidriddel történő reakció, hagyományos körülmények mellett.

A (b) eljárás során a szekunder alkoholoknak szénhidrogénné történő redukciója során alkalmazott, ismert eljárásokat alkalmazhatjuk.

A (c)(i) eljárás során az O-alkilezéshez használt, ismert eljárásokat alkalmazhatjuk, ilyen például egy alkilezőszerrel, mint például egy alkil-halogeniddel, történő reakció, ismert körülmények mellett.

A (c)(ii) eljárás során a benziles szubsztitúciós reakciók során alkalmazott, ismert módszereket alkalmazhatjuk, ahol a távozó csoport például tozilátcsoport, mezilátcsoport, halogénatom vagy hidroxilcsoport lehet.

A szabad formában jelen lévő (I) általános képletű vegyületek hagyományos eljárások segítségével sóvá vagy szolváttá alakíthatók, és viszont.

A találmány szerinti vegyületek hagyományos eljárások segítségével nyerhetők ki a reakcióelegyből, és tisztíthatók. Az izomerek, mint például az enantiomerek, hagyományos eljárások segítségével – mint például frakcionált kristályosítással, vagy megfelelő, aszimmetrikusan szubsztituált anyagokból, például optikailag aktív anyagokból kiindulva aszimmetrikus szintézissel – állíthatók elő.

A (XVI) általános képletű vegyületek vagy ismert vegyületek, vagy az ismert vegyületek előállításához használt eljárásokkal analóg módon állíthatók elő; ilyen eljárásokat ismertet például az alábbi közlemény: *Journal of Medicinal Chemistry*, 30: 1563–1566, (1987). A (XVI) általános képletű vegyületek, amelyekben a csillaggal (\*) jelzett szénatom királis, például a (XIX) általános képletű vegyületekből állíthatók elő, ahol az  $Ar^1$  és az  $R^2$  jelentése megfelel a fent definiáltaknak, az L pedig egy távozó atomot vagy csoportot jelent, ahogy az a WO95/25104 számú, nemzetközi közzétételi iratban le van írva.

A (XVI) általános képletű vegyületek a (XX) általános képletű vegyületek – ahol az  $Ar^1$  és az  $R^2$  jelentése megfelel a fent definiáltaknak – epoxidációjával is előállíthatók, hagyományos eljárások segítségével, ilyen eljárások többek között a példákban ismertetett eljárások.

A (XX) általános képletű vegyületek vagy ismert vegyületek, vagy az ismert vegyületek előállításához használt eljárásokkal analóg módon állíthatók elő, ilyen eljárások többek között a példákban ismertetett eljárások.

A (XVII) általános képletű vegyületek vagy ismert vegyületek, vagy az ismert vegyületek előállításához használt eljárásokkal analóg módon állíthatók elő. A (XVII) általános képletű vegyületek  $R^{32}$ -vel jelölt aminvédőcsoportja például egy ismert aminvédőcsoport lehet, ilyen csoportokról például az alábbi műben olvashatunk: „Protective Groups in Organic Synthesis”, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc., 2. kiadás, (1991); előnyös aminvédőcsoport a benzil- vagy a trifluor-acetil-csoport.

Azok a (XVII) általános képletű vegyületek például, ahol  $R^3$  jelentése hidrogénatom, (XXI) általános képletű oxim, ahol  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  és n jelentése megfelel a fent definiáltaknak, redukálásával állíthatók elő. A re-

dukáláshoz az oximok aminokká történő redukálásához használt hagyományos eljárásokat használhatjuk. A redukálást például katalitikus hidrogénezés segítségével végezhetjük, katalizátorként előnyösen aktív szénre felvitt palládiumkatalizátort használva. A hidrogénezést ismert eljárások segítségével végezhetjük, ilyen eljárásokat ismertet például az alábbi közlemény: R. D. Sindelar és munkatársai: *J. Med. Chem.*, 25(7): 858–864, (1982). A (XXI) általános képletű oximok például az imént idézett műben (Sindelar és munkatársai) leírtak szerint, vagy az idézett műben ismertetett eljárásokkal analóg módon állíthatók elő.

Azok a (XVII) általános képletű vegyületek, ahol  $R^4$  és  $R^7$  jelentése hidrogénatom, úgy állíthatók elő, hogy egy (XXII) általános képletű vegyületet egy (XXIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{32}$  és  $n$  jelentése megfelel a fent definiáltaknak. A reakciót katalizátor [mint például trisz(trifenil-foszfín)-ródiium-klorid] jelenlétében végezhetjük. A reakció-hőmérséklet előnyösen  $60\text{ }^\circ\text{C}$  és  $120\text{ }^\circ\text{C}$  között lehet. A reakciót kényelmesen egy inert oldószerben, mint például etanolban, végezzük, ahol a reakció-hőmérséklet kényelmesen az oldószer reflux-hőmérsékletének felel meg. A reakciót ismert eljárások szerint végezhetjük, ilyen eljárásokat ismertet például a WO 96/23760 számú, nemzetközi közzétételi irat. Ha  $R^5$  és  $R^6$  jelentése trialkil-szilil-csoport, akkor a (XXII) és a (XXIII) általános képletű vegyületek közötti reakciót egy fém-karbonil-komplex-katalizátor jelenlétében végezhetjük, ehhez például az alábbi közleményben ismertetett eljárást alkalmazhatjuk: K. P. C. Vollhardt és R. Hillard: *J. Am. Chem. Soc.*, 99(12): 4058, (1977), vagy alkalmazhatunk egy ezzel analóg eljárást is. A (XXII) általános képletű vegyületek a WO 96/23760 számú, nemzetközi közzétételi iratban leírtak szerint, vagy azzal analóg módon állíthatók elő. A (XXIII) általános képletű vegyületek ismertek, vagy ismert eljárások segítségével állíthatók elő.

Azok a (XVII) általános képletű vegyületek, ahol  $R^3$  jelentése alkilcsoport, különösen metilcsoport, továbbá  $n$  jelentése 1, a megfelelő 2-alkil-indan-1-on aminálásával állíthatók elő, ammónia és  $K_3FeCN_6$  felhasználásával, például Fornum és Carlson eljárása szerint [*Synthesis*, 191, (1972)].

Azok a fent definiált, (XVII) általános képletű vegyületek, ahol  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  és  $R^7$  olyan csoportokat jelöl, hogy a benzolgyűrű, amelyhez ezek a csoportok kapcsolódnak, szimmetrikusan van szubsztituálva, azok a vegyületek új vegyületek, kivéve azokat a vegyületeket, ahol  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  és  $R^{32}$  mindegyike hidrogénatomot jelent, vagy azokat a vegyületeket, ahol  $R^4$  és  $R^7$  jelentése metil- vagy metoxycsoport, abban az esetben, ha  $R^5$ ,  $R^6$  és  $R^{32}$  mindegyike hidrogénatomot jelent, illetve azokat, ahol  $R^4$ ,  $R^7$  és  $R^{32}$  jelentése hidrogénatom, abban az esetben, ha  $R^5$  és  $R^6$  mindegyike hidroxilcsoportot, fluor- vagy klóratomot jelent. Különösen azok az előnyös, (XVII) általános képletű intermedierek újak, ahol (i) mind  $R^4$ , mind  $R^7$  jelentése hidrogénatom, továbbá vagy  $R^5$  és  $R^6$  mindegyike 2–4 szénatomos alkilcsoportot, 2–4 szénatomos alkoxycsoportot vagy

(1–4 szénatomos alkoxi)-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot jelent, vagy  $R^5$  és  $R^6$  együtt egy  $-(CH_2)_s-$ , illetve egy  $-O(CH_2)_sO-$  csoportot alkot, ahol  $s$  jelentése egy 1 és 4 közötti egész szám,  $t$  jelentése pedig 1 vagy 2; vagy ahol (ii)  $R^4$  és  $R^7$  mindegyike 2–4 szénatomos alkilcsoportot vagy 2–4 szénatomos alkoxycsoportot jelent, továbbá vagy  $R^5$  és  $R^6$  mindegyike hidrogénatomot, 1–4 szénatomos alkilcsoportot, 1–4 szénatomos alkoxycsoportot vagy (1–4 szénatomos alkoxi)-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot jelent, vagy  $R^5$  és  $R^6$  együtt egy  $-(CH_2)_s-$ , illetve egy  $-O(CH_2)_sO-$  csoportot alkot, ahol az  $s$  jelentése egy 1 és 4 közötti egész szám, a  $t$  jelentése pedig 1 vagy 2.

A (XVIII) általános képletű vegyületek új vegyületek, amelyek (XXIV) általános képletű vegyület, ahol az  $Ar^1$  jelentése megfelel a fent definiáltaknak, a Hal pedig halogénatomot, előnyösen klór- vagy brómatomot, jelent, és a fent definiált (XVII) általános képletű vegyület reakciójával állíthatók elő. A reakció hagyományos eljárások szerint végezhető, ilyen eljárásokat ismertet például az alábbi közlemény: Yoshizaki és munkatársai: *J. Med. Chem.*, 19(9): 1138–1142, (1976).

Ha szükséges, a reaktív csoportok bármelyike ellátható védőcsoportokkal, a fenti folyamatok bármelyik megfelelő szakaszában. Az alkalmas védőcsoport egy, a szakmában hagyományosan alkalmazott védőcsoport, és annak beépítése, valamint eltávolítása hagyományos eljárások szerint történhet. Például, ha az  $Ar^1$  hidroxilcsoportja egy benzilcsoporttal van védve, akkor ez utóbbi katalitikus hidrogénezéssel távolítható el, aktív szénre felvitt palládiumkatalizátor jelenlétében, hagyományos eljárások alkalmazásával, ilyen eljárások többek között a példákban ismertetett eljárások.

A szabad formában, illetve só vagy szolvát formájában jelen lévő (I) általános képletű vegyületek gyógyszerként használhatók. Ennélfogva az (I) általános képletű vegyület, szabad formában, illetve só vagy szolvát formájában, gyógyszerként történő felhasználása is a jelen találmány tárgyát képezi. A szabad formában, illetve só vagy szolvát formájában jelen lévő (I) általános képletű vegyületek, amelyeket ezentúl a „találmány szerinti hatóanyagok”-nak is nevezünk, kitűnő  $\beta_2$ -adrenoreceptor-agonista aktivitással rendelkeznek. A  $\beta_2$ -adrenoreceptor-agonista aktivitás, vagyis az, hogy milyen gyorsan alakul ki a találmány szerinti anyagok hatása, valamint az, hogy meddig tart ez a hatás, a „tengerimalac légsző-csik teszt”-tel (*in vitro* vizsgálati módszer) vizsgálható, R. A. Coleman és A. T. Nials módszere alapján [*J. Pharmacol. Methods*, 21(1): 71–86, (1989)]. A kötési erőssége, és a  $\beta_2$ -adrenoreceptor-szelektivitás (a  $\beta_1$ -adrenoreceptorhoz képest) vagy egy klasszikus filtrációs kötési vizsgálattal határozható meg – a „Current Protocols in Pharmacology”-ban [S. J. Enna (főszerkesztő) és munkatársai, John Wiley & Son Inc., (1998)] ismertetett eljárás szerint –, vagy a cAMP mérése alapján,  $\beta_2$ - vagy  $\beta_1$ -adrenoreceptort expresszáló sejtekben, B. January és munkatársai módszere alapján [*British J. Pharmacol.*, 123: 701–711, (1998)].

A találmány szerinti hatóanyagok általános jellemzője, hogy a hatásuk gyorsan kialakul, és a  $\beta_2$ -adreno-

receptorokra hosszan tartó serkentő hatást fejtenek ki; a példákban ismertetett vegyületek  $K_i$ -értéke ( $\beta_2$ ) 0,1 és 1000 nM közötti nagyságrendű, a hatásuk időtartama 1 óra és több, mint 12 óra között van, és a  $\beta_2$ -adrenoreceptorhoz való kötődés szelektivitása a  $\beta$ -adrenoreceptorhoz képest 1,5 és 500 között van. Például, az 1., 2., 4., 5., 6. és a 29. példa szerinti vegyületek  $\beta_2$ - és  $\beta_1$ -kötő képessége, amit a cAMP mérésével határoztunk meg,  $\beta_2$ -, illetve  $\beta_1$ -adrenoreceptort expresszáló sejtekben, az  $EC_{50}$ -értékekkel kifejezve ( $\beta_2/\beta_1$ ), nM-ban megadva, 0,92/9,52, 0,23/1,25, 6,07/14,5, 0,79/6,10, 0,3/3,60, 0,57/8,46, valamint 0,012/0,5. A 2., a 4., az 5., a 27. és a 29. példa szerinti vegyületek T(50%-a az egyes vegyületek esetén a tengerimalac trachea-csik tesztben az alábbi: >400 perc 71 nM-os koncentrációnál, 82 perc 100 nM-nál, 444 perc 100 nM-nál, 222 perc 1,0 nM-nál, illetve 279 perc 10 nM-nál, ahol a T(50%) az az időtartam, ami alatt a kontrakciógátlás a maximális-érték 50%-ára csökken.

A találmány szerinti hatóanyagok a  $\beta_2$ -agonista aktivitásuknak köszönhetően bármilyen olyan állapot kezelése során felhasználhatók, amelyet a  $\beta_2$ -adrenoreceptor aktiválása képes megelőzni vagy enyhíteni. A találmány szerinti anyagok a hosszan tartó és szelektív  $\beta_2$ -agonista aktivitásuknak köszönhetően alkalmasak a hörgők simaizmainak az elernyesztésére, és ezáltal képesek mérsékelni a hörgők összehúzódását. A hörgők összehúzódásának a mérséklődése többek között *in vivo* pletizmográfiamodellek [Chong és munkatársai: J. Pharmacol. Toxicol. Methods, 39: 163–168, (1998); Hammelmann és munkatársai: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 156: 766–775, (1997)] vagy hasonló modellek segítségével mérhető. A találmány szerinti hatóanyagok ezért felhasználhatók az obstruktív vagy a gyulladós légúti betegségek kezelése során. A találmány szerinti hatóanyagok hosszan tartó hatása lehetővé teszi, hogy az ilyen betegségek kezelése során azokat naponta csak egyszer adjuk be. A találmány szerinti hatóanyagok esetében általában ritkán fordulnak elő mellékhatások, amelyek egyébként gyakoriak a  $\beta_2$ -agonisták esetében, ilyen mellékhatások például a következők: tachycardia, remegés és nyugtalanság; ennél fogva a találmány szerinti hatóanyagok az obstruktív vagy a gyulladós légúti betegségnek mind a tünetek fellépésekor történő kezelése során, mind a megelőző kezelése során alkalmazhatók.

Egy betegség kezelése lehet tüneti vagy megelőző kezelés. Azon gyulladós és obstruktív légúti betegségek közé, amelyek kezelése során a találmány szerinti hatóanyag alkalmazható, többek között az asztma tartozik, bármilyen típusú és eredetű is legyen az, mind a belső eredetű, nem allergiás, mind a külső eredetű, allergiás asztma idetartozik. Az asztma kezeléséhez olyan betegek átfogó kezelése is hozzátartozik, akik például 4-5 évesnél fiatalabbak, és akiknek a légzése ziháló vagy sípoló, az ilyen gyermekeket „sípoló kisgyermeknek” nevezik, ami egy elfogadott, és nagy orvosi jelentőséggel bíró betegkategória, ezeket a gyermekeket manapság gyakran olyan betegként azonosítják, akinek kezdődő vagy korai fázisú asztmája van.

A kényelem kedvéért ezt a bizonyos asztmatikus állapotot „sípoló kisgyermek szindrómának” („wheezing-infant syndrome”) nevezik.

Az asztma kezelése során a profilaktikus hatékonyságot a tünetek fellépésével járó rohamok (például az akut asztmás vagy hörgőszűkítő rohamok) gyakoriságának vagy súlyosságának a csökkenése, a tüdőműködés javulása vagy a légúti hiperreaktivitás javulása jelzi. A profilaktikus hatékonyságra utal továbbá az is, ha csökken az igény az egyéb, tüneti kezelés iránt, azaz az olyan kezelés iránt, amely a tünetekkel járó roham enyhítésére vagy megszüntetésére irányul (ezt a kezelést a roham fellépésekor alkalmazzuk), egy ilyen kezelés például gyulladáscsökkentő, például kortikoszteroidok által, vagy hörgőtágító hatású. A profilaktikus hatás az asztma esetében különösen az úgynevezett „morning dipping”-re hajlamos betegek esetén szembetűnő. A „morning dipping” egy ismert asztmatikus szindróma, amely az asztmás betegek jelentős hányadánál előfordul; ez a szindrómára asztmás rohammal jár, például hajnali 4 és 6 óra között, azaz olyan időpontban, amely rendszerint elég messze esik attól az időponttól, amikor a beteg utoljára részesült az asztma tüneti kezelésében.

Azon egyéb gyulladós vagy obstruktív légúti betegségek és állapotok közé, amelyek esetében a találmány szerinti hatóanyagok alkalmazhatók, többek között az alábbiak tartoznak: ARDS (adult respiratory distress syndrome), krónikus obstruktív tüdő- vagy légúti betegség (COPD vagy COAD), beleértve a krónikus hörghurutot, vagy az ahhoz társuló nehézlégzést, az emfizémát, valamint a légúti hiperreaktivitás fokozódását (ami egyéb gyógyszeres kezelés, azonban belül is főleg az inhalációval bevitt gyógyszerek miatt alakul ki). A találmány a hörghurut kezelése során is alkalmazható, bármilyen típusú és eredetű is legyen az, idetartozik például az akut, az arachidon, a hurutos, a kruppos, a krónikus vagy a phthinoid hörghurut. Azon további, gyulladós vagy obstruktív légúti betegségek közé, amelyek esetében a találmány szerinti hatóanyag alkalmazható, többek között a pneumoconiosis (ez a tüdő gyulladós, általában foglalkozási, betegsége, amelyhez gyakran társul a légutak krónikus vagy akut eldugulása, ezt a betegséget különböző porok ismételt belégzése váltja ki) tartozik, bármilyen típusú és eredetű is legyen az, ilyen például az aluminózis, az antrakózis, az azbesztózis, a chalicosis, a ptilosis, a sziderózis, a szilikózis, a tabakózis és a bisszinózis.

A találmány szerinti anyagok a  $\beta_2$ -agonista aktivitásuknak köszönhetően olyan állapotok kezelése során is alkalmazhatók, ahol a méh vagy az érrendszer simaizmainak az elernyesztése kívánatos. Ezek az anyagok alkalmasak arra, hogy a terhesség során megelőzzék, vagy enyhítsék a korai szülési fájdalmakat. A találmány szerinti anyagok ezenkívül a krónikus és az akut csalánkiütés, a pikkelysömör, az allergiás kötőhártya-gyulladás, az actinitis, a szénanátha és a masztocitózis kezelése során is alkalmazhatók.

A találmány szerinti hatóanyagok egyéb, gyulladáscsökkentő vagy hörgőtágító gyógyszerekkel együtt is

alkalmazhatók, különösen az obstruktív vagy a gyulladós légúti betegségek – mint amilyenek például a fent említett betegségek – kezelése során; a találmány szerinti anyagok például fokozhatják az ilyen gyógyszerek terápiás hatékonyságát, illetve csökkenthetik ezen gyógyszerek szükséges adagját vagy potenciális mellékhatásait. Egy, a találmány szerinti hatóanyag egy gyógyszerészeti készítmény formájában már előre össze lehet keverve a gyulladáscsökkentő vagy a hörgőtágító gyógyszerrel, vagy ezen gyógszertől függetlenül adható be, a gyulladáscsökkentő vagy a hörgőtágító gyógyszer beadása előtt, azzal egy időben, vagy az után. Az ilyen gyulladáscsökkentő gyógyszerek közé például szteroidok (leginkább glükokortikoszteroidok, mint például budezonid, beklametazon, flutikazon vagy mometazon) vagy dopamin-receptor-agonisták (mint például kabergolin, bromokriptin vagy ropinirol) tartoznak. A hörgőtágító gyógyszerek közé többek között antikolinerg vagy antimuszkarin hatású anyagok tartoznak, különösen az ipratropium-bromid, az oxitropium-bromid és a tiotropium-bromid. A találmány szerinti anyagok és a szteroidok kombinációja például a COPD, illetve leginkább az asztma kezelése során alkalmazhatók. A találmány szerinti hatóanyagok és az antikolinerg vagy az antimuszkarinikus anyagok, vagy a dopamin-receptor-agonisták kombinációja például az asztma, illetve leginkább a COPD kezelése során alkalmazhatók.

Az előzőekkel összhangban, a találmány szerinti hatóanyagok az obstruktív vagy a gyulladós légúti betegségek kezelésére alkalmazhatók, amelynek során egy arra rászoruló betegbe, leginkább egy emberbe, a fent leírt (I) általános képletű vegyületek valamelyikét, vagy annak – szintén az előzőekben ismertetett – gyógyszerészetileg elfogadható sóját, illetve szolvátját adják be. Egy másik aspektus szerint a találmány tárgyát a fent leírt (I) általános képletű vegyületek valamelyikének, vagy annak – szintén az előzőekben ismertetett – gyógyszerészetileg elfogadható sójának, illetve szolvátjának a felhasználása képezi egy, az obstruktív vagy a gyulladós légúti betegségek kezelésére alkalmas gyógyszer előállításának során.

A találmány szerinti hatóanyagok bármilyen alkalmas módon beadhatók, a beadás történhet például orálisan (például tabletták vagy kapszula formájában); parenterálisan (például intarvénásan); helyileg, a bőrön keresztül (például a pikkelysömör kezelése során); intranazálisan (például a szénanátha kezelése során); vagy előnyösen inhalációval, különösen az obstruktív vagy a gyulladós légúti betegségek kezelése során.

A találmány tárgyát továbbá egy gyógyszerészeti készítmény képezi, amely tartalmaz egy (I) általános képletű vegyületet, szabad formában vagy gyógyszerészetileg elfogadható só, illetve szolvát formájában, és opcionálisan egy gyógyszerészetileg elfogadható hígító- vagy hordozóanyagot. Az ilyen készítmények előállítása során a gyógyszerészeti gyakorlatban ismert, hagyományos hígító- vagy segédanyagokat, illetve eljárásokat alkalmazhatjuk. Így tehát az orális beadásra alkalmas egységadagok például tabletták vagy

kapszulák formájában lehetnek jelen. A helyi beadásra alkalmas készítmények például krémek, kenőcsök, gélek vagy transzdermális beviteli rendszerek (például tapaszok) formájában lehetnek jelen. Az inhalálásra alkalmas készítmények közé például aeroszolok vagy egyéb, porlasztható készítmények, illetve száraz por-készítmények tartoznak.

A találmány szerinti hatóanyagok, azaz az előzőekben ismertetett (I) általános képletű vegyület, szabad formában vagy gyógyszerészetileg elfogadható só, illetve szolvát alakjában (A) inhalációra alkalmassá formázhatók; (B) egy inhalációra alkalmas gyógyszerként is kiszerezhetők, amely egy ilyen vegyületet tartalmaz, inhalációra alkalmas formában, és ezenkívül tartalmaz egy inhalációra alkalmas, gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagot is; (C) kiszerezhetők egy gyógyszerészeti terméként, amely egy ilyen vegyületet tartalmaz, inhalációra alkalmas formában, és ezenkívül egy inhalálókészülékkel együtt is forgalmazható, továbbá jól alkalmazható egy inhalálókészülék is, amely egy ilyen vegyületet inhalációra alkalmas formában tartalmaz.

A gyakorlati megvalósítása során alkalmazott dózis nagysága természetesen sok tényezőtől függ, ilyenek például a következők: az aktuálisan kezelendő állapot, az elérni kívánt hatás, és a beadás módja. Inhalációval történő beadás esetén a napi dózis megfelelő nagysága általában 1 és 5000 µg között van.

A találmányt az alábbi példák illusztrálják. A példákban felhasznált vegyületeket az alábbiak szerint állítottuk elő:

*1. intermedier: (5,6-dietil-inden-2-il)-amin-hidroklorid*

*1. előállítás: 3-klór-1-(3,4-dietil-fenil)-1-propanon*

75 ml nitro-metán és 22,3 g (167,8 mmol) AlCl<sub>3</sub> elegyéhez 30 percen keresztül 10,9 g (74,6 mmol) 1,2-dietil-benzolt és 9,7 g (74,6 mmol) propionil-kloridot csepegtettünk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 2 órán keresztül kevertettük, majd az elegyhez 70 g jeget és 14 ml tömény kénsavat adtunk. A vizes fázist éterrel extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat 2 N sósavval, majd telített, vizes nátrium-klorid-oldattal extraháltuk. A szerves fázist ezután aktív szénrel és magnézium-szulfáttal kezeltük, majd szűrtük, és végül az oldószert vákuumban elpárologtattuk. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 7,8 (1H, s, Ar), 7,7 (1H, d, Ar), 7,2 (1H, d, Ar), 3,9 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 3,4 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 2,8 (4H, q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,2 (6H, m, CH<sub>3</sub>).

*2. előállítás: 2,3-dihidro-5,6-dietil-1H-inden-1-on*

66 ml tömény kénsavban 15,5 g 3-klór-1-(3,4-dietil-fenil)-1-propanont oldottunk, majd az elegyet 4 órán keresztül 90 °C-on tartottuk. A reakcióelegyet ezután lehűtöttük, majd 70 g jeget adtunk hozzá, és végül a vizes oldatot toluollal kétszer extraháltuk. A szerves fázist nátrium-bikarbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd aktív szénrel és magnézium-szulfáttal kezeltük. Az elegyet ezután szűrtük, majd az oldószert vákuumban elpárologtattuk. A ter-

méket flash-oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilika, hexán/etil-acetát 10:1), és ezután hexánban kristályosítottuk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 7,6 (1H, s, Ar), 7,3 (1H, d, Ar), 3,1 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2,7 (6H, m, CH<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,2 (6H, m, CH<sub>3</sub>).

3. előállítás: 5,6-dietil-3-oxim-1H-indén-1,2(3H)-dion

75 ml metanol és 5 g (26 mmol) 2,3-dihidro-5,6-dietil-1H-indén-1-on elegyét 40 °C-ra melegítettük, majd az elegyhez 3,0 g (28,6 mmol) n-butil-nitritet csepegtettünk, és végül a reakcióelegyhez 1,25 ml tömény sósavat adtunk. A reakcióelegyet 1 óra múlva szoba-hőmérsékletűre hűtöttük, a kicsapódott terméket leszűrtük, jéghideg metanollal mostuk, majd szárítottuk.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) ppm: 12,6 (1H, s, OH), 7,4 (1H, s, Ar), 7,3 (1H, d, Ar), 3,6 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 2,6 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,1 (6H, m, CH<sub>3</sub>).

4. előállítás: (5,6-dietil-indan-2-il)-amin-hidroklorid

150 ml ecetsav és 4,5 ml tömény kénsav keverékéhez 4,5 g 5,6-dietil-3-oxim-1H-indén-1,2(3H)-diont adtunk. Ezután 1,5 g 5%-os Pd/C-t adtunk az elegyhez, majd azt nitrogénnel gáztalanítottuk, és végül a reak-

cióelegyet 5 órán keresztül hidrogénezttük. A katalizátort ezután szűréssel eltávolítottuk, majd az elegy pH-ját 4 M koncentrációjú nátrium-hidroxid-oldattal 10-esre állítottuk, és végül az oldatot kloroformmal extraháltuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítottuk, majd az oldószeret vákuumban elpárologtattuk. A maradékot minimális mennyiségű éterben újraoldottuk, majd az oldathoz hidrogén-kloriddal telített étert adtunk. A fehér csapadékot szűréssel összegyűjtöttük, majd szárítottuk, így megkaptuk az (5,6-dietil-indan-2-il)-amin [amely a (XVII) általános képletnek felel meg, ahol R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> és R<sup>7</sup> jelentése hidrogénatom, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> jelentése CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, R<sup>32</sup> jelentése hidrogénatom, n jelentése pedig 1] hidrokloridsóját.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) ppm: 8,7 (3H, bd s, NH<sub>3</sub>), 7,3 (2H, s, Ar), 4,2 (1H, bd s, CH), 3,5 (2H, dd, CH<sub>2</sub>), 3,3 (2H, dd, CH<sub>2</sub>), 2,8 (4H, q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,4 (6H, t, CH<sub>3</sub>).

Az egyéb, (XVII) általános képletű vegyületeket az 1. intermedier előállítása során használt eljárásokkal analóg módon állítottuk elő, vagy beszerezhető vegyületekből kiindulva azokat a 3. és a 4. előállítás során használt eljárásokkal analóg módon állítottuk elő. Ezeket a (XVII) általános képletű vegyületeket az alábbi táblázat mutatja, mindegyik vegyület esetén R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, n jelentése 1.

Intermedier	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
2.	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
3.	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H
4.	H	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-		H
5.	H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H
6.	H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H
7.	H	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H

2. intermedier: ES+MS m/e (MH<sup>+</sup>): 204.

3. intermedier: <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) ppm: 8,1 (3H, bd s, NH<sub>3</sub>), 6,9 (2H, s, Ar), 3,9 (1H, bd s, CH), 3,2 (2H, dd, CH<sub>2</sub>), 2,8 (2H, dd, CH<sub>2</sub>), 2,7 (4H, m, CH<sub>2</sub>Ar), 1,7 (6H, t, CH<sub>2</sub>).

4. intermedier: <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) ppm: 8,3 (3H, bd s, NH<sub>3</sub>), 6,85 (2H, s, Ar), 4,2 (4H, s, 2CH<sub>2</sub>), 3,1 (2H, dd, CH<sub>2</sub>), 2,85 (2H, dd, CH<sub>2</sub>).

5. intermedier: <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) ppm: 6,9 (2H, s, Ar), 3,8 (1H, m, CH), 3,1 (2H, dd, CH<sub>2</sub>), 2,6 (2H, dd, CH<sub>2</sub>), 2,5 (4H, t, 2CH<sub>2</sub>), 1,65 (2H, bd s, NH<sub>2</sub>), 1,55 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>), 1,4 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>), 0,95 (6H, t, 2CH<sub>3</sub>).

6. intermedier: <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) ppm: 8,1 (3H, bd s, NH<sub>3</sub>), 7,0 (2H, s, Ar), 3,9 (1H, bd s, CH), 3,2 (2H, dd, CH<sub>2</sub>), 2,8 (2H, dd, CH<sub>2</sub>), 2,5 (4H, q, EtCH<sub>2</sub>Ar), 1,6 (4H, q, CH<sub>2</sub>), 0,9 (6H, t, CH<sub>3</sub>).

7. intermedier: <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) ppm: 8,3 (3H, bd s, NH<sub>3</sub>), 6,9 (2H, s, H-Ar), 3,9 (1H, bd m, CHN), 3,7 (6H, s, CH<sub>3</sub>O), 3,2 (2H, dd, CH<sub>2</sub>), 2,9 (2H, dd, CH<sub>2</sub>).

8. intermedier: 2-(trifluor-acetil-amino)-5,6-bis(metoxi-metil)-indán

Magnus és munkatársai módszere alapján [Tetrahed. Lett., 34: 23–26, (1993)] a kereskedelmi forgalomban kapható 1,4-dimetoxi-2-butin 1,32 g-jának (11,5 mmol) etanolos oldatát (az etanolt nitrogénnel gáztalanítottuk) keverés mellett, nitrogénatmoszférában 80 °C-ra melegítettük. Az elegyhez ezután 2 órán keresztül, kisebb adagokban az alábbiakat adtuk: 64 mg (0,07 mmol) trisz(trifenil-foszfin)-ródiom-klorid és 470 mg (2,32 mmol) 2,2,2-trifluor-N-[1-(2-propinil)-3-butinil]-acetamid [amelyet a WO 96/23760 számú, nemzetközi közzétételi irat (Arthur G. Romero, Jeffrey A. Leiby) alapján állítottunk elő] etanolos oldata (2 ml etanol, nitrogénnel gáztalanítva). Az elegyet ezután nitrogénatmoszférában, 80 °C-on további 3 órán keresztül kevertettük. Az oldószeret vákuumban elpárologtattuk, majd a maradékot flashkromatográfiával szilikagélen tisztítottuk, eluensként hexán és etil-acetát 2:1 térfogatarányú keverékét használva.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) Ppm: 2,9 (2H, dd), 3,35 (2H, dd), 3,45 (6H, s), 4,57 (4H, s), 4,85 (1H, m), 6,4 (1H, br s), 7,30 (2H, s).

9. *intermedier: 2-amino-5,6-bisz(metoxi-metil)-indán*

3 ml metanolban 240 mg (0,75 mmol) 2-(trifluor-acetil-amino)-5,6-bisz(metoxi-metil)-indánt oldottunk, ezután ehhez az oldathoz 150 mg kálium-hidroxid (2,60 mmol) vizes oldatát (0,5 ml víz) adtuk, majd az elegyet 2,5 órán keresztül refluxáltattuk. Az oldószert vákuumban elpárologtattuk, majd a maradékot 10 ml vizes nátrium-hidroxid-oldat és 20 ml etil-acetát között osztottuk meg. A szerves extraktumot magnézium-szulfáttal szárítottuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtattuk, és így sötét olaj formájában megkaptuk a terméket.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2,60 (2H, dd), 3,10 (2H, dd), 3,33 (6H, s), 3,75 (1H, m), 4,42 (4H, s), 7,17 (2H, s).

10. *intermedier: 8-hidroxi-5-[(indan-2-il-amino)-acetil]-1H-kinolin-2-on*

25 mg (0,105 mmol) 5-(klór-acetil)-8-hidroxi-2(1H)-kinolinont [amelyet a szakirodalom alapján állítottunk elő; lásd: Shiro Yoshizaki, Kaoru Tanimura, Shigeharu Tamada, Youichi Yabuuchi, Kazuyuki Nakagawa: J. Med. Chem., 19(9): 1138–1142, (1976)] 25 °C-on, 2 órán keresztül 205 mg (1,21 mmol) (indan-2-il)-aminol tisztán reagáltattunk. A reakcióelegyet flashkromatográfiával tisztítottuk (szilika, diklór-metán/metanol 9:1).

ES+MS m/e 335 ( $\text{MH}^+$ ).

11. *intermedier*

Ezt a (XVIII) általános képletű vegyületet – ahol Ar egy (III) általános képletű csoportot jelent,  $\text{R}^{27}$ ,  $\text{R}^{28}$  és  $\text{R}^{29}$  jelentése hidrogénatom, továbbá  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  és  $\text{R}^7$  jelentése is hidrogénatom,  $\text{R}^5$  és  $\text{R}^6$  jelentése pedig metoxicsoport – a 10. intermedier előállításánál alkalmazott eljárással analóg módon állítottuk elő.

ES+MS m/e ( $\text{MH}^+$ ): 395.

12. *intermedier: 8-(benzil-oxi)-3-metil-5-oxiranil-1H-kinolin-2-on*

A 8-hidroxi-3-metil-1H-kinolin-2-ont Wang és munkatársai módszere alapján [T. C. Wang, Y. L. Chen, K. H. Lee és C. C. Izeng: Synthesis, 87–90, (1997)] állítottuk elő.

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_4\text{-CH}_3\text{OH}$ ) ppm: 2,14 (s, 3H), 6,84–6,89 (m, 1H), 6,95–7,03 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,71 (s, 1H).

8-(Benzil-oxi)-3-metil-1H-kinolin-2-on

36 ml acetoneban 1,26 g 8-hidroxi-3-metil-1H-kinolin-2-ont oldottunk, ezután ebben az oldatban 2,98 g kálium-karbonátot szuszpendáltunk, majd a szuszpenzióhoz szobahőmérsékleten 1,28 ml benzil-bromidot adtunk. A reakcióelegyet ezután 18 órán keresztül refluxáltattuk, majd az elegyet leszűrtük, bepárooltuk, és végül flash-oszlopkromatográfia segítségével

tisztítottuk (szilikagél; eluens: 2% metanol diklór-metánban).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2,11 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,92–6,98 (m, 1H), 7,02–7,08 (m, 2H), 7,29–7,40 (m, 5H), 7,57 (s, 1H), 9,23 (s, 1H).

8-(Benzil-oxi)-5-bróm-3-metil-1H-kinolin-2-on

12 ml ecetsavban 0,94 g 8-(benzil-oxi)-3-metil-1H-kinolin-2-ont és 0,96 g nátrium-acetátot oldottunk, majd az oldathoz szobahőmérsékleten az alábbi összetételű oldatot csepegtettük: 0,57 g bróm és 2 ml ecetsav. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 3 órán keresztül kevertettük, majd az elegyet bepárooltuk, és a maradékot 5 ml víz és 5 ml etil-acetát között osztottuk meg, majd két további extrakciót végeztünk (2×5 ml etil-acetát). Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítottuk, majd flash-oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk (szilikagél; eluens: 2% metanol diklór-metánban).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2,27 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,37–7,41 (m, 5H), 7,91 (s, 1H), 9,08 (s, 1H).

8-(Benzil-oxi)-3-metil-5-vinil-1H-kinolin-2-on

7 ml toluolban 239 mg 8-(benzil-oxi)-5-bróm-3-metil-1H-kinolin-2-ont és 203  $\mu\text{l}$  tributil-vinil-ont oldottunk, majd az oldathoz szobahőmérsékleten 30 mg palládium-tetrakisz-(trifenil-foszfín)-t adtunk. A reakcióelegyet 2 órán keresztül 100 °C-on tartottuk, majd az elegyet szoba-hőmérsékletre hűtöttük le, bepárooltuk, és végül a terméket flash-oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk (szilikagél; eluens: 2% etil-acetát diklór-metánban).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2,24 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 5,32–5,39 (m, 1H), 5,61–5,68 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,09–7,20 (m, 1H), 7,21–7,26 (m, 2H), 7,31–7,43 (m, 4H), 7,89 (s, 1H), 9,20 (s, 1H).

8-(Benzil-oxi)-3-metil-5-oxiranil-1H-kinolin-2-on

Egy 0,1 M koncentrációjú dimetil-dioxirán-oldathoz (az oldószert 12,4 ml acetone) 300 mg 8-(benzil-oxi)-3-metil-5-vinil-1H-kinolin-2-ont adtunk. Az elegyet ezután szobahőmérsékleten 2 órán keresztül kevertettük, majd az oldószert vákuumban elpárologtattuk, és így megkaptuk a terméket.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2,23 (s, 3H), 2,77–2,81 (m, 1H), 3,18–3,23 (m, 1H), 4,17–4,21 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 9,10 (s, 1H).

13. *intermedier: 8-(benzil-oxi)-5-[2-5,6-dietil-indan-2-il-amino]-1-hidroxi-etil]-3-metil-1H-kinolin-2-on*

1,5 ml DMSO-ban az alábbiakat oldottuk: a 12. intermedier 65 mg-ja és 120 mg (5,6-dietil-indan-2-il)-amin, majd az oldatot 18 órán keresztül 90 °C-on tartottuk. Ezután vákuumban elpárologtattuk az oldószert, majd a terméket flashkromatográfia segítségével tisztítottuk (szilikagél; eluens: 10% metanol diklór-metánban).

<sup>13</sup>C-NMR (d<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>OH) ppm: 15,96, 17,14, 26,33, 36,77, 53,34, 59,82, 67,33, 71,73, 112,09, 118,98, 121,73, 125,42, 128,74, 129,24, 129,47, 129,61, 131,84, 134,56, 137,52, 137,64, 142,29, 145,94, 164,02.

14. *intermedier: 8-(metoxi-metoxi)-6-metil-5-oxiranil-1H-kinolin-2-on*

A 8-hidroxi-6-metil-1H-kinolin-2-ont Wang és munkatársai módszere alapján [T. C. Wang, Y. L. Chen, K. H. Lee és C. C. Izeng: *Synthesis*, 87–90, (1997)] állítottuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) ppm: 2,26 (s, 3H), 6,45 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,78 (d, 1H).

5-Bróm-8-hidroxi-6-metil-1H-kinolin-2-on

9 ml dimetil-szulfoxidban 316 mg 8-hidroxi-6-metil-1H-kinolin-2-ont oldottunk, majd az oldathoz szobahőmérsékleten az alábbi összetételű oldatot csepegtettük: 324 µl, 45%-os ecetsavas hidrogén-bromid. A reakcióelegyet 18 órán keresztül hagytuk állni szobahőmérsékleten, majd az oldószert vákuumban elpárologtattuk.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) ppm: 2,33 (s, 3H), 6,58 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 10,44 (s, 1H), 10,67 (s, br, 1H).

5-Bróm-8-(metoxi-metoxi)-6-metil-1H-kinolin-2-on

9 ml dimetil-formamidban 480 mg 5-bróm-8-hidroxi-6-metil-1H-kinolin-2-ont oldottunk, ezután ebben az oldatban 1,24 g kálium-karbonátot szuszpendáltunk, majd a szuszpenzióhoz 0 °C-on 410 µl metoxi-metil-kloridot adtunk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 18 órán keresztül kevertettük, majd leszűrtük, és végül az oldószert vákuumban elpárologtattuk. A terméket flash-oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk (szilikagél; eluens: 2% metanol diklór-metánban).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 23,42, 56,52, 95,07, 115,78, 116,19, 119,32, 123,30, 128,13, 132,14, 139,78, 141,78, 161,32.

8-(Metoxi-metoxi)-6-metil-5-vinil-1H-kinolin-2-on

14 ml dimetil-formamidban 410 mg 5-bróm-8-(metoxi-metoxi)-6-metil-1H-kinolin-2-ont és 603 µl tributilvinil-ónt oldottunk, majd az oldathoz szobahőmérsékleten 98 mg bisz-(trifenil-foszfín)-palládium(II)-kloridot adtunk. A reakcióelegyet 24 órán keresztül 90 °C-on tartottuk, majd az elegyet bepároltuk, és flash-oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk (szilikagél; eluens: 2% metanol diklór-metánban).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2,19 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 5,18 (d, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,60 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,63–6,69 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 9,78 (s, 1H).

A 8-(metoxi-metoxi)-6-metil-5-oxiranil-1H-kinolin-2-ont 186 mg 8-(metoxi-metoxi)-6-metil-5-vinil-1H-kinolin-2-onból kiindulva állítottuk elő, a 12. intermedier előállításának utolsó lépésében alkalmazott eljárás szerint.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2,38 (s, 3H), 2,68–2,72 (m, 1H), 3,19–3,23 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,97–4,01 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 9,09 (s, 1H).

5

15. *intermedier: (R)-2-(4-(benzil-oxi)-3-nitro-fenil)-oxirán*

A cím szerinti vegyületet R. Hett és munkatársai módszere szerint [Tetrahedron Lett., 38(7): 1125–1128, (1997)] állítottuk elő.

10

16. *intermedier: (S)-8-(benzil-oxi)-5-oxiranil-1H-kinolin-2-on*

8-(Benzil-oxi)-5-((S)-2-klór-1-hidroxi-etil)-1H-kinolin-2-on

15

10 ml vízmentes THF-hez (tetrahidrofurán; amely egy kemencében szárított lombikban van) az (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidin 1 M koncentrációjú toluolos oldatából 0,30 ml-t (0,30 mmol) adtunk. Az elegyhez ezután 1 M koncentrációjú borán-THF-komplexet (az oldószert THF; 3,05 ml) csepegtettünk, majd az oldatot szobahőmérsékleten 15 percig kevertettük, és végül 0 °C-ra hűtöttük le. Ezután 30 perc alatt kis adagokban 1,00 g 8-(benzil-oxi)-5-(klór-acetil)-1H-kinolin-2-ont (amelyet a WO 95/25140 számú, nemzetközi közzétételi iratban leírtak szerint állítottunk is) adtunk az elegyhez. A reakcióelegyet ezután 0 °C-on kevertettük. TLC-vel (vékonyréteg-kromatográfia) megállapítottuk, hogy a reakció 15 perc alatt végbement. A reakciót 1 ml metanollal leállítottuk, az oldószert vákuumban elpárologtattuk, majd a maradékot 100 ml, 0,2 M koncentrációjú kénsav és 100 ml kloroform között osztottuk meg. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítottuk, majd leszűrtük, és végül az oldószert vákuumban elpárologtattuk. A terméket etil-acetátból kristályosítottuk. TLC (szilika, diklór-metán/metanol 25:1): R<sub>f</sub>=0,30.

25

(S)-8-(Benzil-oxi)-5-oxiranil-1H-kinolin-2-on

20 ml acetonban 0,55 g 8-(benzil-oxi)-5-((S)-2-klór-1-hidroxi-etil)-1H-kinolin-2-ont oldottunk, ezután az oldathoz 0,58 g kálium-karbonátot adtunk, majd az elegyet refluxáltattuk. TLC-vel megállapítottuk, hogy a reakció 18 óra alatt ment végbe. Az oldószert vákuumban elpárologtattuk, majd a maradékot 100 ml etil-acetát és 100 ml víz között osztottuk meg. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítottuk, majd leszűrtük, és végül az oldószert vákuumban elpárologtattuk. A terméket dietil-éterrel trituráltuk, szűrtük, majd szárítottuk. TLC (szilika, diklór-metán/metanol 25:1): R<sub>f</sub>=0,45.

30

17. *intermedier: (6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepten-7-il)-amin*

Benzil-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepten-7-il)amin

35

50 ml etanolban 3,00 g 5,6,8,9-tetrahidrobenzociklohepten-7-ont és 2,00 g benzil-amint oldottunk. Az oldathoz ezután 10%-os, aktív szénre felvitt palládiumkatalizátor katalitikus mennyiségét adtuk, majd a reakcióelegyet hidrogénatmoszférába helyeztük. Az elegyet szobahőmérsékleten kevertettük. TLC-vel megállapí-

40

10

tottuk, hogy a reakció 24 óra alatt ment végbe. A katalizátort szűrővel eltávolítottuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtattuk. A terméket nem tisztítottuk tovább.

TLC (szilika, n-hexán/etil-acetát 1:2):  $R_f=0,50$ .

*(6,7,8,9-Tetrahidro-5H-benzociklohepten-7-il)-amin*

100 ml metanolban 2,80 g benzil-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepten-7-il)-amint oldottunk, majd a vegyület védőcsoportját úgy távolítottuk el, hogy az oldathoz 10%-os, aktív szénre felvitt palládiumkatalizátor katalitikus mennyiségét adtuk, majd a reakcióelegyet hidrogénatmoszférába helyeztük. Az elegyet szobahőmérsékleten kevertettük. TLC-vel megállapítottuk, hogy a reakció 24 óra alatt ment végbe. A katalizátort szűrővel eltávolítottuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtattuk. A terméket nem tisztítottuk tovább.

TLC (szilika, diklór-metán/metanol 25:1):  $R_f=0,15$ .

*18. intermedier: benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amin N-(5,6-Dietil-indan-2-il)-benzamid*

150 ml diklór-metánban 4,10 g (5,6-dietil-indan-2-il)-amint oldottunk, majd az oldathoz 2,41 g trietil-amint adtunk. Az elegyhez ezután 3,20 g benzoil-kloridot csepegtettünk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. TLC-vel megállapítottuk, hogy a reakció 1 óra alatt ment végbe. Az oldatot 100 ml, 0,2 M koncentrációjú sósavval, 100 ml vízzel, és végül 100 ml sóoldattal mostuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítottuk, az elegyet leszűrtük, majd az oldószert vákuumban elpárologtattuk. A terméket etil-acetátból kristályosítottuk.

TLC (szilika, diklór-metán/metanol 10:1):  $R_f=0,85$ .

*Benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amin*

100 ml vízmentes THF-ben 3,30 g N-(5,6-dietil-indan-2-il)-benzamidot oldottunk, majd az oldathoz 1 M koncentrációjú lítium-alumínium-hidrid-oldatot (az oldószert THF; 22,52 ml) csepegtettünk. A reakcióelegyet ezután 50 °C-on kevertettük. TLC-vel megállapítottuk, hogy a reakció 6 óra alatt ment végbe. A reakcióelegyet ezután hagytuk lehűlni, majd lassan 200 ml jeges vízbe öntöttük, és végül az elegyet 2×150 ml dietil-éterrel extraháltuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítottuk, az elegyet leszűrtük, majd az oldószert vákuumban elpárologtattuk. A terméket nem tisztítottuk tovább.

TLC (szilika, n-hexán/etil-acetát 2:1):  $R_f=0,20$ .

*19. intermedier: (R)-1-[3-amino-4-(benzil-oxi)-fenil]-2-[benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-etanol (R)-2-[Benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-[4-(benzil-oxi)-3-nitro-fenil]-etanol*

A cím szerinti vegyületet a 15. intermedier 3,01 g-jából és a 18. intermedierből 3,10 g-jából kiindulva állítottuk elő, analóg módon, mint ahogyan a 19. példában az (S)-8-(benzil-oxi)-5-[2-((5,6-dietil-indan-2-il)-amino)-1-hidroxi-etil]-1H-kinolin-2-ont előállítottuk. TLC-vel megállapítottuk, hogy a reakció 24 óra alatt

ment végbe. A terméket flash-oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilika; n-hexán/etil-acetát 4:1).

TLC (szilika, n-hexán/etil-acetát 4:1):  $R_f=0,25$ .

*5 (R)-1-[3-Amino-4-(benzil-oxi)-fenil]-2-[benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-etanol*

50 ml THF és 50 ml toluol keverékében 3,00 g (R)-2-[benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-[4-(benzil-oxi)-3-nitro-fenil]-etanolt oldottunk. Az oldathoz ezután katalitikus mennyiségű PtO<sub>2</sub>-t adtunk, majd az elegyet hidrogénatmoszférában kevertettük. TLC-vel megállapítottuk, hogy a reakció 6 óra alatt ment végbe. A katalizátort szűrővel eltávolítottuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtattuk. A terméket nem tisztítottuk tovább.

TLC (szilika, n-hexán/etil-acetát 1:1):  $R_f=0,75$ .

*20. intermedier: 1-[3-amino-4-(benzil-oxi)-fenil]-2-[benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-etanon*

*2-[Benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-[4-(benzil-oxi)-3-nitro-fenil]-etanon*

100 ml metimetil-etonban 2,00 g 1-(4-(benzil-oxi)-3-nitro-fenil)-2-bróm-etanont [amelyet az alábbi közleményben leírtak szerint állítottunk elő: Robert Hett, Qun Kevin Fang, Yun Gao, Yaping Hong, Hal T. Butler, Xiaoyi Nie és Stephan A. Wald: Tetrahedron Lett., 38: 1125–1128, (1997)] oldottunk, az oldathoz ezután 0,64 g trietil-amint, majd 1,60 g benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amint adtunk. A reakcióelegyet ezután refluxáltattuk. TLC-vel megállapítottuk, hogy a reakció 3 óra alatt ment végbe. Az oldószert vákuumban elpárologtattuk, majd a terméket flash-oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilika; n-hexán/etil-acetát 4:1).

TLC (szilika, n-hexán/etil-acetát 2:1):  $R_f=0,75$ .

*35 Az 1-[3-amino-4-(benzil-oxi)-fenil]-2-[benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-etanont 1,50 g 2-[benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-[4-(benzil-oxi)-3-nitro-fenil]-etanonból kiindulva állítottuk elő, analóg módon, mint ahogyan a 19. példában az (R)-1-[3-amino-4-(benzil-oxi)-fenil]-2-[benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-etanolt előállítottuk. TLC-vel megállapítottuk, hogy a reakció 48 óra alatt ment végbe. A katalizátort szűrővel eltávolítottuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtattuk. A terméket flash-oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilika; n-hexán/etil-acetát 4:1).*

TLC (szilika, n-hexán/etil-acetát 2:1):  $R_f=0,70$ .

<sup>1</sup>H-NMR [CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz] d 1,20 (6H, t), 1,60 (2H, kiszélesedés), 2,60 (4H, q), 3,00 (4H, m), 3,90 (6H, m), 5,15 (2H, s), 6,80 (1H, d), 6,95 (2H, s), 7,30 (12H, m).

*50 21. intermedier: benzil-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il)-amin*

A 3-klór-1-(2,3,4,5-tetrametil-fenil)-propan-1-ont 1,2,3,4-tetrametil-benzolból és 3-klór-propionil-kloridból kiindulva állítottuk elő, az 1. előállításnál leírt eljárással analóg módon.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) ppm: 7,5 (1H, s), 4,2 (2H, t), 3,6 (2H, t), 2,6 (3H, s), 2,57 (3H, s), 2,52 (3H, s), 2,5 (3H, s).

A 4,5,6,7-tetrametil-indan-1-ont 3-klór-1-(2,3,4,5-tetrametil-fenil)-propan-1-onból kiindulva állítottuk elő, a 2. előállításnál leírt eljárással analóg módon.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) ppm: 3,2 (2H, t), 2,9 (2H, t), 2,85 (3H, s), 2,6 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,5 (3H, s).

A 4,5,6,7-tetrametil-indan-1,2-dion-2-oximot 4,5,6,7-tetrametil-indan-1-onból kiindulva állítottuk elő, a 3. előállításnál leírt eljárással analóg módon.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) ppm: 12,4 (1H, s), 3,65 (2H, s), 2,7 (3H, s), 2,4 (3H, s), 2,3 (6H, s).

A 2-amino-4,5,6,7-tetrametil-indan-1-on-hidrokloridot 4,5,6,7-tetrametil-indan-1,2-dion-2-oximból kiindulva állítottuk elő, a 4. előállításnál leírt eljárással analóg módon.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) ppm: 9,0 (3H, bd s), 4,5 (1H, bd t), 3,7 (1H, dd), 3,2 (1H, dd), 2,8 (3H, s), 2,6 (3H, s), 2,5 (6H, 2s).

*N-(4,5,6,7-Tetrametil-1-oxo-indan-2-il)-benzamid*

60 ml vízmentes diklór-metán, 2,53 g 4,5,6,7-tetrametil-indan-1,2-dion-2-oxim és 2,25 g trietil-amin elegyéhez 0 °C-on 1,635 g benzoil-kloridot csepegtettünk. A reakcióelegyet 1,5 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten, ezután a szilárd terméket szűréssel összegyűjtöttük, majd azt 150 ml vízzel kevertettük. Ezután újból leszűrtük az elegyet, majd a szilárd anyagot szárítottuk. A szerves szűrletet 1 M koncentrációjú sósavval, 10%-os sóoldattal, telített nátrium-bikarbonát-oldattal, majd ismét 10%-os sóoldattal mostuk. Az elegyet ezután magnézium-szulfáttal kezeltük, majd szűrtük. Az oldószeret vákuumban elpárologtattuk, ezután a terméket dietil-éterrel trituráltuk, szűrtük, majd szárítottuk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 7,8 (2H, d), 7,45 (1H, m), 7,4 (2H, m), 6,8 (1H, bd d), 4,6 (1H, m), 3,8 (1H, dd), 2,8 (1H, dd), 2,55 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,15 (6H, 2s).

*N-(1-Hidroxi-4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il)-benzamid*

20 ml kloroform, 20 ml metanol és 495 mg N-(4,5,6,7-tetrametil-1-oxo-indan-2-il)-benzamid elegyéhez 213 mg nátrium-borohidridet adtunk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten 2 órán keresztül kevertettük, majd 50 ml vizet, és végül 20 ml kloroformot adtunk hozzá. A vizes fázist kétszer mostuk kloroformmal, ezután a szerves fázisokat egyesítettük, magnézium-szulfáttal kezeltük, és szűrtük, majd az oldószeret vákuumban elpárologtattuk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 7,65 (2H, d), 7,4 (1H, m), 7,35 (2H, m), 6,3 (1H, bd d), 5,15 (1H, d), 4,5 (1H, m), 3,7 (1H, bd s), 3,5 (1H, dd), 2,65 (1H, dd), 2,25 (3H, s), 2,15 (9H, 3s).

Az N-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il)-benzamidot N-(1-hidroxi-4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il)-benzamidból kiindulva állítottuk elő, a 4. előállításnál leírt eljárással analóg módon.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 7,65 (2H, d), 7,4 (1H, m), 7,3 (2H, m), 6,25 (1H, bd d), 4,85 (1H, m), 3,35 (1H, dd), 2,80 (1H, dd), 2,1 (12H, 2s).

*Benzil-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il)-amin*

10 ml vízmentes THF-ben 352 mg N-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il)-benzamidot oldottunk, majd az oldathoz szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszférában 2,4 ml, 1 M koncentrációjú lítium-alumínium-hidridet (az oldószer tetrahidrofurán) csepegtettünk. A reakcióelegyet 50 °C-on 20 órán keresztül kevertettük. 4 óra múlva további 1 M koncentrációjú lítium-alumínium-hidridet (1,2 ml, 1,20 mmol, az oldószer THF) adtunk az elegyhez. A reakciót hűtés után jeges vízzel állítottuk le. A vizes fázist háromszor mostuk dietil-éterrel, ezután a szerves fázisokat egyesítettük, magnézium-szulfáttal kezeltük, és szűrtük, majd az oldószeret vákuumban elpárologtattuk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 7,25 (4H, m), 7,15 (1H, m), 3,8 (2H, s), 3,55 (1H, m), 3,1 (2H, dd), 2,7 (2H, dd), 2,1 (12H, 2s).

*22. intermediér: benzil-(2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciklopenta[b]naftalin-2-il)-amin*

A. F. Abdel-Magid és munkatársai módszere alapján [J. Org. Chem., 61: 3849–3862, (1996)] 30 ml 1,2-diklór-etánban szuszpendált (2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciklopenta[b]naftalin-2-il)-aminhoz keverés mellett, szobahőmérsékleten, és nitrogénatmoszférában 0,87 ml (6,17 mmol) trietil-amint adtunk. Az elegyhez ezután 0,52 ml (5,14 mmol) benzaldehidet, majd 1,64 g (7,7 mmol) nátrium-triacetoxi-borohidridet és 0,44 ml (7,7 mmol) ecetsavat adtunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán keresztül kevertettük. Az elegyet ezután diklór-metánnal hígítottuk, majd 50 ml, 1 M koncentrációjú, vizes NaOH-oldattal, és végül sóoldattal mostuk. Az oldószer eltávolítása, valamint a kromatográfia (szilika, etil-acetát/hexán 2:1) után egy olajat kaptunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1,70 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,68 (dd, 2H), 3,05 (dd, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 6,83 (s, 2H), 7,25 (m, 5H).

*23. intermediér: (2-metil-indan-2-il)-amin*  
*2-Amino-2-metil-indan-1-on*

1,35 l vizet 80 °C-on kevertettünk, és azt periodikus leszívattyúzással és nitrogénnel történő átöblítéssel (3×) gáztalanítottuk [lásd: Farnum és munkatársai: Synthesis, 191–192, (1972)]. Ezután a vízhez 202 g (615 mmol) K<sub>3</sub>FeCN<sub>6</sub>-ot és 20 g (137 mmol) 2-metil-indan-1-ont adtunk. Az elegyet 80 °C-on, nitrogénatmoszférában gyorsan kevertettük, miközben 30 perc alatt 105 ml, tömény, vizes ammóniaoldatot adtunk az elegyhez. A 80 °C-on történő keverést további 20 órán keresztül folytattuk. Az elegyet ezután lehűtöttük, majd 2 g nátrium-hidroxid hozzáadásával meglúgosítottuk, és végül 2×200 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves extraktumot 200 ml-nyi térfogatra töményítettük be, majd ebből a terméket 200 ml, 1 M koncentrációjú, vizes sósavoldattal kivontuk. A savas vizes fázist elválasztottuk, nátrium-hidroxiddal meglúgosítottuk, majd 2×100 ml etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist elválasztottuk, nátrium-szulfáttal szárítottuk, majd az oldószer eltávolítása után egy narancssárga olajat kaptunk.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1,38 (s, 3H), 1,8 (br s, 2H), 3,07 (d, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,45 (m, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,80 (d, 1H).

*2,2,2-Trifluor-N-(2-metil-1-oxo-indan-2-il)-acetamid*  
100 ml THF és 16,4 g 2-amino-2-metil-indan-1-on elegyét nitrogénatmoszférában 0 °C-ra hűtöttük. Az elegyhez ezután 21 ml trietil-amint adtunk, majd lassan 18,5 ml trifluor-ecetsavanhidridet adagoltunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át kevertettük, majd az oldószereket eltávolítottuk. A maradékot diklór-metánban oldottuk, majd vizes sósavoldattal, és végül vizes nátrium-hidroxid-oldattal mostuk. A szerves extraktumot magnézium-szulfáttal szárítottuk, majd az oldószert eltávolítottuk. A termék kromatográfiás tisztítása után (szilika, etil-acetát) egy krém állagú szilárd anyagot kaptunk.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1,52 (s, 3H), 3,44 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 7,05 (br s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,87 (d, 1H).

*2,2,2-Trifluor-N-(2-metil-indan-2-il)-acetamid*  
25 ml ecetsav, 0,5 ml kénsav és 3,41 g 2,2,2-trifluor-N-(2-metil-1-oxo-indan-2-il)-acetamid keverékét szobahőmérsékleten, hidrogénatmoszférában, 10% Pd/C jelenlétében 18 órán keresztül kevertettük. Az elegyet ezután celiten átszűrtük, majd a szűrletet vákuumban betöményítettük. Az elegyet ezután vízzel hígítottuk, majd dietil-éterrel extraháltuk. A szerves fázist elválasztottuk, majd vizes nátrium-bikarbonát-oldattal többször mostuk, és végül nátrium-szulfáttal szárítottuk. Az oldószert eltávolítása után egy megszilárduló olajat kaptunk.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1,55 (s, 3H), 3,05 (d, 2H), 3,28 (d, 2H), 6,28 (br s, 1H), 7,12 (s, 4H).

*(2-Metil-indan-2-il)-amin*

100 ml metanol, 1 ml víz, 6,70 g 2,2,2-trifluor-N-(2-metil-indan-2-il)-acetamid és 4,0 g nátrium-hidroxid elegyét keverés mellett 2 órán keresztül 70 °C-on tartottuk. Ezután eltávolítottuk az oldószert, majd a maradékot 100 ml, 2 M koncentrációjú vizes sósavoldat és 100 ml etil-acetát között osztottuk meg. A vizes extraktumot elválasztottuk, vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk, majd etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist elválasztottuk, majd magnézium-szulfáttal szárítottuk, és végül az oldószert eltávolítása után egy narancssárga színű, megszilárduló olajat kaptunk.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1,19 (s, 3H), 1,5 (br s, 2H), 2,65 (d, 2H), 2,79 (d, 2H), 6,97 (m, 4H).

*24. intermediér: (2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciklopenta[b]naftalin-2-il)-amin*

*1-(5,6,7,8-Tetrahidro-naftalin-2-il)-propan-1-on*

61,3 g  $\text{AlCl}_3$  nitro-metános oldatához (200 ml nitro-metán) 0 °C-on, keverés mellett 1 óra alatt lassan 17,5 ml propionil-kloridot és 27,5 ml 1,2,3,3-tetrahidro-naftalint adtunk. Az elegyet ezután szobahőmérsékleten 18 órán keresztül kevertettük, majd óvatosan jég és tömény sósav keverékéhez adtuk. A terméket etil-ace-

táttal extraháltuk, majd sóoldattal mostuk, és végül nátrium-szulfáttal szárítottuk.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1,15 (t, 3H), 1,72 (m, 4H), 2,72 (m, 4H), 2,88 (q, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,60 (m, 1H).

*2-Metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-ciklopenta[b]naftalin-1-on*

Bhattacharya és munkatársai eljárása szerint [Synth. Commun., 26: 1775–1784, (1996)] 37,6 g 1-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalin-2-il)-propan-1-on, 44,9 g hexametilén-tetramin és 38,8 ml ecetsavanhidrid elegyét keverés mellett 23 órán keresztül 80 °C-on tartottuk. A reakcióelegyet ezután hagytuk lehűlni, majd keverés mellett lassan 200 ml etil-acetát és 200 ml, 2 M koncentrációjú, vizes nátrium-hidroxid-oldat keverékéhez adtuk. A szerves fázist elválasztottuk, majd vizes sósavoldattal és sóoldattal mostuk, és végül nátrium-szulfáttal szárítottuk. Az oldószert eltávolítása után egy barna olajat kaptunk, amelyet óvatosan 120 ml tömény kénsavhoz adtunk, majd az így kapott elegyet 5 órán keresztül 55 °C-on, majd 18 órán keresztül szobahőmérsékleten tartottuk. A reakcióelegyet ezután vízzel hígítottuk, majd diklór-metánnal extraháltuk. Nátrium-szulfáttal történő szárítás után az oldószert eltávolítottuk, és így egy olajat kaptunk. A terméket kromatográfiával tisztítottuk (szilika, etil-acetát/hexán), és így izomerek keverékét kaptunk, amely többek között a következőket tartalmazta: 2-metil-1,2,6,7,8,9-hexahidro-ciklopenta[a]naftalin-3-on, valamint a cím szerinti vegyület.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm (keverék): 1,4 (m, 3H), 1,9 (m, 4H), 2,5–3,0 (m, 6H), 3,35 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,55 (m, 1H).

*2,2,2-Trifluor-N-(2-metil-1-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciklopenta[b]naftalin-2-il)-acetamid*

Ezt a vegyületet egy, a 2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-ciklopenta[b]naftalin-1-ont tartalmazó izomerkeverékből kiindulva állítottuk elő, a 2,2,2-trifluor-N-(2-metil-1-oxo-indan-2-il)-acetamid előállításához használt eljárás szerint. A termékek izomerkeverékét etil-acetát és hexán keverékéből átkristályosítottuk, és így egy 4:1 arányú keveréket kaptunk, a cím szerinti vegyület javára.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm (fő komponens): 1,55 (s, 3H), 1,85 (m, 4H), 2,87 (m, 4H), 6,88 (br s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,57 (s, 1H).

TOF MS ES<sup>-</sup> m/e 310 (M-H<sup>-</sup>).

*(2-Metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciklopenta[b]naftalin-2-il)-amin*

A geometriai izomerek 4:1 arányú keverékét, amely túlnyomórészt a 2,2,2-trifluor-N-(2-metil-1-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciklopenta[b]naftalin-2-il)-acetamidot tartalmazta, Pd/C jelenlétében ecetsav és kénsav keverékében hidrogénezttük, majd a terméket a (2-metil-indan-2-il)-amin előállításánál ismertetett eljárás szerint nátrium-hidroxiddal elszappanosítottuk. Az így kapott termékkeveréket hexánból egymás után többször átkristályosítottuk, és így megkaptuk a cím szerinti vegyületet (amely egy egyedi izomer).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1,40 (s, 3H), 1,6 (br s,  $\text{NH}_2$ ), 1,75 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 2,78 (d, 2H), 2,94 (d, 2H), 6,93 (s, 2H).

25. *intermedier: (2-etil-indan-2-il)-amin*

A 2-etil-indan-1-ont benzolból kiindulva állítottuk elő, a 2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-ciklopenta[b]naftalin-1-on előállításához használt eljárással analóg módon.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 0,97 (t, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,75 (dd, 1H), 3,25 (q, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,69 (d, 1H).

A (2-etil-indan-2-il)-amint 2-etil-indan-1-onból kiindulva állítottuk elő, a 23. intermedier előállításához használt eljárással analóg módon.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1,05 (t, 3H), 1,5 (br s,  $\text{NH}_2$ ), 2,70 (q, 2H), 2,75 (d, 2H), 3,01 (d, 2H), 7,20 (m, 4H).

26. *intermedier: (2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amin*

A cím szerinti vegyületet 1,2-dimetil-benzolból kiindulva állítottuk elő, a (2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciklopenta[b]naftalin-2-il)-amin előállításához használt eljárással analóg módon.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1,29 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 2,69 (d, 2H), 2,84 (d, 2H), 2,89 (s, 2H).

27. *intermedier: ecetsav-(R)-1-[3-amino-4-(benzil-oxi)-fenil]-2-[benzil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-etil-észter*

(R)-2-[Benzil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-[4-(benzil-oxi)-3-nitro-fenil]-etanol

A cím szerinti vegyületet 2,52 g (R)-2-(4-(benzil-oxi)-3-nitro-fenil)-oxiránból és 2,20 g benzil-(2-metil-indan-2-il)-aminból kiindulva állítottuk elő, analóg módon, mint ahogyan a 19. példában az (S)-8-(benzil-oxi)-5-[2-((5,6-dietil-indan-2-il)-amino)-1-hidroxi-etil]-1H-kinolin-2-ont előállítottuk. TLC-vel megállapítottuk, hogy a reakció 24 óra alatt ment végbe. A terméket flash-oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilika; n-hexán/etil-acetát 4:1).

TLC (szilika, n-hexán/etil-acetát 4:1):  $R_f=0,30$ .

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz] d 1,20 (3H, s), 2,65 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,90 (2H, m), 3,25 (2H, m), 3,60 (1H, d), 3,70 (1H, kiszélesedés), 3,80 (1H, dd), 4,10 (1H, d), 5,20 (2H, s), 7,00 (1H, d), 7,20 (4H, m), 7,35 (11H, m), 7,60 (1H, d).

*Ecetsav-(R)-2-[benzil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-[4-(benzil-oxi)-3-nitro-fenil]-etil-észter*

15 ml piridinben 2,75 g (R)-2-[benzil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-[4-(benzil-oxi)-3-nitro-fenil]-etanol oldotunk. Az oldathoz ezután 1,66 g ecetsavanhidridet adtunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. TLC-vel megállapítottuk, hogy a reakció 18 óra alatt ment végbe. Ezután 10 ml vízzel leállítottuk a reakciót. Az elegyhez ezt követően 250 ml etil-acetátot adtunk, majd az elegyet  $3 \times 100$  ml, 1 M koncentrációjú kálium-hidrogén-szulfát-oldattal, 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 100 ml vízzel, és végül 100 ml sóoldattal mostuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítottuk, majd szűrtük, és végül az

oldószert vákuumban elpárologtattuk. A terméket nem tisztítottuk tovább.

TLC (szilika, n-hexán/etil-acetát 4:1):  $R_f=0,40$ .

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz] d 1,20 (3H, s), 1,90 (3H, s), 2,80 (3H, m), 3,00 (1H, d), 3,10 (1H, m), 3,20 (1H, d), 3,75 (1H, d), 3,90 (1H, d), 5,20 (2H, s), 5,25 (1H, m), 6,95 (1H, d), 7,10 (4H, m), 7,30 (11H, m), 7,55 (1H, d).

*Ecetsav-(R)-1-[3-amino-4-(benzil-oxi)-fenil]-2-[benzil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-etil-észter*

A cím szerinti vegyületet 2,90 g ecetsav-(R)-2-[benzil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-[4-(benzil-oxi)-3-nitro-fenil]-etil-észterből kiindulva állítottuk elő, analóg módon, mint ahogyan a 19. példában az (R)-1-[3-amino-4-(benzil-oxi)-fenil]-2-[benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-etanol előállítottuk. TLC-vel megállapítottuk, hogy a reakció 6 óra alatt ment végbe. A katalizátort szűrésrel eltávolítottuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtattuk. A terméket nem tisztítottuk tovább.

TLC (szilika, n-hexán/etil-acetát 2:1):  $R_f=0,60$ .

$^1\text{H-NMR}$  [ $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz] d 1,10 (3H, s), 1,80 (3H, s), 2,70 (3H, m), 3,05 (2H, m), 3,15 (1H, d), 3,65 (2H, kiszélesedés), 3,75 (1H, d), 3,90 (1H, d), 4,95 (2H, s), 5,20 (1H, m), 6,40 (2H, m), 6,65 (1H, d), 7,20 (14H, m).

28. *intermedier: benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amin N-(2,5,6-Trimetil-indan-2-il)-benzamid*

A 26. intermediert diklór-metán és trietil-amin keverékében 1 órán keresztül benzoil-kloriddal kezeltük. Az elegyet ezután 1 N sósavval és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, majd nátrium-szulfáttal szárítottuk, és végül bepároltuk. A maradékot éter és hexán keverékével trituráltuk, és így fehér színű kristályokat kaptunk.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1,60 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 3,02 (d, 2H), 3,30 (d, 2H), 6,17 (br s, NH), 6,90 (s, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,63 (d, 1H).

*Benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amin*

Az N-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-benzamid THF-es oldathoz nitrogénatmoszférában  $\text{LiAlH}_4$ -et adtunk, majd az elegyet 48 órán keresztül refluxáltattuk. A reakciót  $0^\circ\text{C}$ -on jeges vízzel leállítottuk, az elegyet éterrel extraháltuk, nátrium-szulfáttal szárítottuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtattuk. Kromatográfiás tisztítás után (szilika, etil-acetát/hexán 1:4) egy szintelen olajat kaptunk.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1,58 (s, 3H), 1,79 (br s, NH), 2,40 (s, 6H), 3,00 (d, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,99 (s, 2H), 7,15 (s, 2H), 7,37–7,53 (m, 5H).

29. *intermedier: ecetsav-(R)-1-[3-amino-4-(benzil-oxi)-fenil]-2-[benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-etil-észter*

(R)-1-[4-(Benzil-oxi)-3-nitro-fenil]-2-[benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-etanol

2-(4-Metil-3-nitro-fenil)-oxirán és benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amin keverékét 48 órán keresztül

110 °C-on tartottuk. Az anyagot további tisztítás nélkül használtuk fel.

ES<sup>+</sup> MS m/e 538 (MH<sup>+</sup>).

*Ecetsav-(R)-1-[4-(benzil-oxi)-3-nitro-fenil]-2-[benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-etil-észter*

Az (R)-1-[4-(benzil-oxi)-3-nitro-fenil]-2-[benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-etanol piridines oldatához ecetsavanhidridet adtunk, majd az elegyet 18 órán keresztül kevertettük. A reakciót vízzel leállítottuk, ezt követően az elegyhez etil-acetátot adtunk, majd az elegyet kétszer mostuk vizes KHSO<sub>4</sub>-oldattal, kétszer vizes NaHCO<sub>3</sub>-oldattal, és végül egyszer sóoldattal. A terméket kromatográfiával tisztítottuk (szilika, etil-acetát/hexán 1:4).

ES<sup>+</sup> MS m/e 579 (MH<sup>+</sup>).

*Ecetsav-(R)-1-[3-amino-4-(benzil-oxi)-fenil]-2-[benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-etil-észter*

THF és toluol keverékében hidrogénatmoszférában, PtO<sub>2</sub> jelenlétében, szobahőmérsékleten ecetsav-(R)-1-[4-(benzil-oxi)-3-nitro-fenil]-2-[benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-etil-észtert kevertettünk 15 órán keresztül. Az elegyet ezután celiten átszűrtük, majd a szűrletet vákuumban betöményítettük.

ES<sup>+</sup> MS m/e 549 (MH<sup>+</sup>).

*30. intermedier: (5,6-dietil-2-metil-indan-2-il)-amin N-(5-Acetil-2-metil-indan-2-il)-benzamid*

12 ml nitro-metánban nitrogénatmoszférában 0 °C-on 3,7 g alumínium-kloridot, majd 3,0 g N-(2-metil-indan-2-il)-benzamidot oldottunk. Az elegyhez ezután 30 perc alatt 0,85 ml acetyl-kloridot csepegtettünk. A reakcióelegyet 4 órán keresztül hagytuk állni szobahőmérsékleten, majd a reakciót jéggel és tömény sósavval leállítottuk, és végül az elegyet diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázisokat híg sósavval, és sóoldattal mostuk. Az oldószer elpárolgatása után megkaptuk a kívánt terméket.

ES<sup>+</sup> MS m/e 294 (MH<sup>+</sup>).

*N-(5-Etil-2-metil-indan-2-il)-benzamid*

200 ml etanol és 2 ml tömény sósav elegyében 3,4 g N-(5-acetil-2-metil-indan-2-il)-benzamidot oldottunk, majd az oldatot szobahőmérsékleten, hidrogénatmoszférában, 10% Pd/C jelenlétében 48 órán keresztül kevertettük. Az elegyet ezután celiten átszűrtük, majd a szűrletet vákuumban betöményítettük, és így megkaptuk a cím szerinti vegyületet.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1,20 (t, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,55 (q, 2H), 3,05 (d, 2H), 3,35 (d, 2H), 6,35 (br s, NH), 6,90–7,10 (m, 3H), 7,39 (d, 2H), 7,65 (s, 2H).

Az N-(5-acetil-6-etil-2-metil-indan-2-il)-benzamidot 2,6 g N-(5-etil-2-metil-indan-2-il)-benzamidból kiindulva állítottuk elő, az N-(5-acetil-2-metil-indan-2-il)-benzamid előállításához használt eljárás alapján. A terméket kromatográfiával tisztítottuk (szilika, hexán/etil-acetát 4:1), és így megkaptuk a cím szerinti vegyületet.

ES<sup>+</sup> MS m/e 322 (MH<sup>+</sup>).

Az N-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-il)-benzamidot 1,1 g N-(5-acetil-6-etil-2-metil-indan-2-il)-benzamidból kiindulva állítottuk elő, az N-(5-etil-2-metil-indan-2-il)-benzamid előállításához használt eljárás alapján.

5 ES<sup>+</sup> MS m/e 308 (MH<sup>+</sup>).

A *benzil-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-il)-amint* N-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-il)-benzamidból kiindulva állítottuk elő, analóg módon, mint ahogyan a 18. intermedier előállítása során a *benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amint* előállítottuk.

10 ES<sup>+</sup> MS m/e 294 (MH<sup>+</sup>).

*(5,6-Dietil-2-metil-indan-2-il)-amin*

15 10 ml metanolban 0,48 g *benzil-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-il)-amint* oldottunk, majd az oldatot szobahőmérsékleten, hidrogénatmoszférában, 10% Pd/C jelenlétében 18 órán keresztül kevertettük. Az elegyet ezután celiten átszűrtük, majd a szűrletet vákuumban betöményítettük, és így megkaptuk a cím szerinti vegyületet.

20 ES<sup>+</sup> MS m/e 204 (MH<sup>+</sup>).

*1. példa*

*(a) (R)-8-(Benzil-oxi)-5-[2-((4,7-dimetoxi-indan-2-il)-amino)-1-hidroxi-etil]-1H-kinolin-2-on*

25 1 ml toluolban 100 mg (0,34 mmol) (R)-8-(benzil-oxi)-5-oxiranil-karbonsztrilil [amelyet a WO 95/25104 számú, nemzetközi közzétételi iratban (Lee James Beeley és David Kenneth Dean) leírtak alapján állítottunk elő] és 66 mg (0,34 mmol) (4,7-dimetoxi-indan-2-il)-amint [amelyet R. D. Sindelar, J. Mott, C. F. Barfknecht, S. P. Americ, J. R. Flynn, J. P. Long, és R. K. Bhatnagar módszere alapján [J. Med. Chem., 25(7): 858–864, (1982)] állítottunk elő] oldottunk. A reakcióelegyet ezután 35 110 °C-ra melegítettük, majd az oldószert hagytuk elpárologni. A maradékot 110 °C-on 4 órán keresztül kevertettük. TLC-vel megállapítottuk, hogy a reakció teljesen végbement. A terméket flash-oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilika; diklór-metán/metanol 20:1).

40 TLC (szilika, diklór-metán/metanol 25:1): R<sub>f</sub>=0,10.

ES+ MS m/e 487 (MH<sup>+</sup>).

*(b) (R)-8-(Hidroxi)-5-[2-((4,7-dimetoxi-indan-2-il)-amino)-1-hidroxi-etil]-1H-kinolin-2-on-hidroklorid*

45 10 ml metanolban 37 mg (0,08 mmol) (R)-8-(benzil-oxi)-5-[2-((4,7-dimetoxi-indan-2-il)-amino)-1-hidroxi-etil]-1H-kinolin-2-on-t oldottunk, majd a vegyület védőcsoportját úgy távolítottuk el, hogy az oldathoz 10%-os, aktív szénre felvitt palládiumkatalizátor katalitikus mennyiségét adtuk, majd a reakcióelegyet hidrogénatmoszférába helyeztük. TLC-vel megállapítottuk, hogy a reakció 4 óra alatt ment végbe. A katalizátort szűrőssel eltávolítottuk, ezután az elegyhez 1 M koncentrációjú sósavat (az oldószer dietil-éter) adtunk, 1,1 ekvivalensnyi mennyiségben, majd az oldószert vákuumban elpárologtattuk.

55 TLC (szilika, diklór-metán/metanol 10:1): R<sub>f</sub>=0,15.

ES+ MS m/e 397 (MH<sup>+</sup>).

60 Az egyéb, (I) általános képletű vegyületeket az (R)-8-(benzil-oxi)-5-oxiranil-karbonsztrililből kiindulva [a 11. példában az (R)-2-(4-(benzil-oxi)-3-nitro-fenil)-oxiránból

kiindulva (15. intermedier)] állítottuk elő; a megfelelő (XVII) általános képletű vegyületeket pedig az 1. példában leírt eljárásokkal analóg módon állítottuk elő. Ezeket a vegyületeket – ahol R<sup>1</sup> jelentése hidroxilcsoport, R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, Ar a (III) általános

képletű csoportot jelenti, ahol R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup> és R<sup>31</sup> jelentése hidrogénatom [kivéve a 11. példát, ahol Ar (XV) általános képletű csoportot jelenti, ahol az R<sup>13</sup> jelentése hidrogénatom], az n jelentése pedig 1 (kivéve a 9. példát, ahol az n jelentése 2) – az alábbi táblázat mutatja.

Példa	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	ES+MS m/e (MH <sup>+</sup> )
2.	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	H	393
3.	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	365
4.	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	393
5.	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	391
6.	H	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-		H	395
7.	H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	449
8.	H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	421
9.	H	H	H	H	365
10.	H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub>	H	
11.	H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	H	341

10. példa: <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>4</sub>-MeOH) ppm: 2,78 (2H, m), 2,9 (2H, m), 3,15 (2H, m), 3,28 (6H, s), 3,7 (1H, m), 4,55 (1H, br s), 5,15 (1H, m), 6,58 (1H, d), 6,9 (1H, d), 7,11 (2H, s), 7,15 (1H, s), 8,25 (1H, s).

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>OH) ppm 1,11 (t, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,58 (q, 4H), 3,01–3,37 (m, 6H), 4,10–4,16 (m, 1H), 5,31–5,38 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,00 (s, 2H), 7,21 (d, 1H), 8,13 (s, 1H).

12. példa

8-Hidroxi-5-[1-hidroxi-2-(indan-2-il-amino)-etil]-1H-kinolin-2-on

2 ml metanolban a 10. intermedier 18 mg-ját (0,054 mmol) oldottuk, majd az oldatot jéggel hűtöttük. Az oldathoz ezután 2 óra alatt 6 mg (0,12 mmol) nátrium-borohidridet adtunk. A reakcióelegyhez ezután tömény sósavat adtunk, amíg a pH-értéke el nem érte az 1-et, majd az elegyet leszűrtük. A szűrletet metanollal mostuk. Az egyesített folyadékfázisokat bepároltuk, majd a maradékot metanolban újraoldottuk, a bepárlást és az újraoldást még egyszer megismételtük. A metanolt ezután vákuumban elpárologtattuk, majd a maradékot vízben újraoldottuk, és végül a pH-t 1 N kálium-hidroxiddal 12-esre állítottuk. Az oldószert ezután vákuumban elpárologtattuk, majd a maradékot toluollal együtt kétszer bepároltuk. A maradékot flashkromatográfiával tisztítottuk (szilika; diklór-metán/metanol 8:2). ES+ MS m/e 337 (MH<sup>+</sup>).

13. példa

5-[2-((5,6-Dimetoxi-indan-2-il)-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-kinolin-2-on

Ezt a vegyületet a 11. intermedierből kiindulva állítottuk elő, a 12. példában leírt eljárással analóg módon. ES+MS m/e 397 (MH<sup>+</sup>).

14. példa

5-[2-((5,6-Dietil-indan-2-il)-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-3-metil-1H-kinolin-2-on

Ezt a vegyületet a 13. intermedier 21 mg-jából kiindulva állítottuk elő, a benzilcsoport eltávolítására az 1. példában leírt hidrogénezési eljárás alapján.

15. példa

5-[2-((5,6-Dietil-indan-2-il)-amino)-1-hidroxi-etil]-8-(metoxi-metoxi)-6-metil-1H-kinolin-2-on

Ezt a vegyületet a 14. intermedier 20 mg-jából és 72 mg (5,6-dietil-indan-2-il)-aminból kiindulva állítottuk elő, a 13. intermedier előállításánál használt eljárás alapján.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1,14 (t, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,51 (q, 4H), 2,64–3,16 (m, 6H), 3,41 (s, 3H), 3,60–3,68 (m, 1H), 5,18–5,25 (m, 3H), 6,50 (d, 1H), 7,89–7,94 (m, 3H), 8,68 (d, 2H), 9,15 (s, br, 1H).

5-[2-((5,6-Dietil-indan-2-il)-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-6-metil-1H-kinolin-2-on

1 ml izopropanolban és 1 ml tetrahidrofuranban 12 mg 5-[2-((5,6-dietil-indan-2-il)-amino)-1-hidroxi-etil]-8-(metoxi-metoxi)-6-metil-1H-kinolin-2-ont oldottunk, ezután az oldathoz szobahőmérsékleten 1 ml 3 N sósavat adtunk, majd a reakcióelegyet 18 órán keresztül 40 °C-on tartottuk. Az oldószert vákuumban elpárologtattuk, majd a terméket preparatív HPLC-vel, C<sub>8</sub>-oszlopot használva tisztítottuk, eluensként víz/acetonitril/trifluor-ecetsav gradienst használtunk.

<sup>13</sup>C-NMR (d<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>OH) ppm: 15,97, 20,09, 26,34, 36,87, 51,75, 59,72, 67,33, 118,41, 119,12, 121,21, 125,45, 126,11, 128,60, 133,35, 137,52, 137,55, 142,32, 142,50, 145,69, 163,24.

16. példa

8-Hidroxi-5-[2-((5,6-dietil-indan-2-il)-amino)-1-hidroxi-etil]-3,4-dihidro-1H-kinolin-2-on

A 8-hidroxi-5-[2-((5,6-dietil-indan-2-il)-amino)-1-hidroxi-etil]-1H-kinolin-2-on (2. példa) metanolos/etanolos



oldatát 10%-os, csontszénre felvitt palládiumkatalizátor jelenlétében, 30 °C-on, 1 atmoszféra nyomású hidrogénnel 48 órán keresztül hidrogénezük. Az elegy szűrése, majd bepárlása után megkaptuk a cím szerinti vegyületet. A további tisztítást preparatív HPLC-vel végeztük (oszlop: Phenomenex Luna 10 µm 150 mm×50 mm; eluens: 0,1% trifluor-ecetsavat tartalmazó 10–95%-os acetonitril (vízben); detektálás: UV-vel, 254 nm-en).

<sup>13</sup>C-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) ppm: 15,77, 21,42, 25,01, 30,37, 37,73, 37,83, 53,88, 58,68, 67,37, 113,28, 120,21, 122,08, 124,31, 124,34, 131,01, 138,46, 138,52, 139,58, 143,12, 169,44.

#### 17. példa

(a) *Ecetsav-(R)-1-[4-(benzil-oxi)-3-(formil-amino)-fenil]-2-[benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-etil-észter*

A 29. intermedier toluolos/THF-es oldatához lassan a következőt adagoltuk: hangyasav és ecetsavanhidrid érlelt keveréke; majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 órán keresztül kevertettük. Ezt követően etil-acetátot adtunk az elegyhez, majd azt telített NaHCO<sub>3</sub>-oldattal mostuk. Kromatográfias tisztítás (szilika, etil-acetát/hexán 1:2) és éterrel történő triturálás után piszkosfehér színű kristályokat kaptunk. ES<sup>+</sup> MS m/e 577 (MH<sup>+</sup>).

(b) *N-(2-(Benzil-oxi)-5-[(R)-2-[benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-fenil)-formamid*

A 17 a példa termékét etanolban szuszpendáltuk, majd a szuszpenzióhoz katalitikus mennyiségű NaOCH<sub>3</sub>-t (metanolban) adtunk. Az elegyet 2 órán keresztül 70 °C-on tartottuk, ezután az oldószert eltávolítottuk, majd a maradékot kromatográfiával tisztítottuk (szilika, etil-acetát/hexán 2:3), és így fehér színű kristályokat kaptunk. ES<sup>+</sup> MS m/e 535 (MH<sup>+</sup>).

(c) *Az N-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-etil}-fenil}-formamidot a 17 b példa termékéből kiindulva állítottuk elő, a 34 c példában leírtakkal analóg módon.*

ES<sup>+</sup> MS m/e 355 (MH<sup>+</sup>).

#### 18. példa

(a) *8-(Benzil-amino)-5-[(R)-2-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-1H-kinolin-2-on*

0,7 ml n-butanol, 0,28 g (5,6-dietil-2-metil-indan-2-il)-amin és 0,42 g 8-(benzil-oxi)-5-oxiranil-1H-kinolin-2-on elegyét egy mikrohullámú sütő (Prolabo) segítségével 75 percig 100 °C-on tartottuk. A termék kromatográfias tisztítása után (szilika, diklór-metán/etanol 5:1) megkaptuk a kívánt terméket.

ES<sup>+</sup> MS m/e 497 (MH<sup>+</sup>).

(b) *5-[(R)-2-(5,6-Dietil-2-metil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-kinolin-2-on*

20 ml metanolban a 18 a példa termékének 0,20 g-ját oldottuk, majd az oldatot 10% Pd/C jelenlété-

ben, szobahőmérsékleten, hidrogénatmoszférában 2 órán keresztül kevertettük. Az elegyet ezt követően celiten átszűrtük, majd a szűrletet vákuumban betöményítettük. Dietil-éterrel történő triturálás után megkaptuk a kívánt terméket.

ES<sup>+</sup> MS m/e 407 (MH<sup>+</sup>).

#### 19. példa

(a) *Az (S)-8-(benzil-oxi)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-1H-kinolin-2-ont a 16. intermedier 152 mg-jából és az 1. intermedier 100 mg-jából kiindulva állítottuk elő, az 1 a példában alkalmazott eljárással analóg módon.*

TLC (szilika, diklór-metán/metanol 10:1): R<sub>f</sub>=0,25.

15

(b) *Az (S)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-kinolin-2-on-hidrokloridot a 19 a példa termékéből kiindulva állítottuk elő, az 1 b példában leírtakkal analóg módon.*

TLC (szilika, diklór-metán/metanol 10:1): R<sub>f</sub>=0,05.

20

#### 20. példa

(a) *A 8-(benzil-oxi)-5-[(R)-1-hidroxi-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepten-7-il)-amino]-etil]-1H-kinolin-2-ont 203 mg (R)-8-(benzil-oxi)-5-oxiranil-karboxystirilből és a 17. intermedier 110 mg-jából kiindulva állítottuk elő, az 1 a példában leírtakkal analóg módon.*

TLC (szilika, diklór-metán/metanol 10:1): R<sub>f</sub>=0,30.

25

(b) *Az 5-[(R)-1-hidroxi-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepten-7-il)-amino]-etil]-8-hidroxi-1H-kinolin-2-on-hidrokloridot a 20 a példa termékéből kiindulva állítottuk elő, az 1 b példában leírtakkal analóg módon.*

TLC (szilika, diklór-metán/metanol 10:1): R<sub>f</sub>=0,05.

30

#### 21. példa

(a) *(R)-8-(Benzil-oxi)-5-[(S)-2-[benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)amino]-1-hidroxi-etil]-1H-kinolin-2-on*

5,00 g (R)-8-(benzil-oxi)-5-oxiranil-karboxystiril és 3,87 g 2-amino-5,6-dietil-indán n-butanolos oldatát 4 órán keresztül 110 °C-on tartottuk. A reakcióelegyet ezután szoba-hőmérsékletűre hűtöttük le, majd az elegyhez 100 ml toluolt adtunk. A szerves fázist 3×25 ml vízzel mostuk, majd egy szilikagéllal töltött

45

kromatográfias oszlopra vittük fel. Az elúcióhoz először toluolt használtunk, majd toluol, etanol, etil-acetát és tömény ammónia 45:10:45:2 arányú keverékét, és így megkaptuk a cím szerinti vegyületet.

(b) *(R)-5-[2-(5,6-Dietil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-kinolin-2-on-maleát*

10 ml metanolban 360 mg (R)-8-(benzil-oxi)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-1H-kinolin-2-ont oldottunk, majd a vegyület védőcsoportját úgy távolítottuk el, hogy az oldathoz 10 tömeg%-os, aktív szénre felvitt palládiumkatalizátor katalitikus mennyiségét adtuk, majd a reakcióelegyet hidrogénatmoszférába helyeztük. TLC-vel megállapítottuk, hogy a reakció 4 óra alatt ment végbe. A katalizátort szűrővel eltávolítottuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtattuk.

55

60

A terméket izopropanolban vettük fel, majd az elegyhez maleinsav izopropanolos oldatát adtuk. Etanolból történő átkristályosítás után megkaptuk a cím szerinti vegyületet.

TLC (szilika, diklór-metán/metanol 10:1):  $R_f=0,05$ .  
ES+ MS m/e 393 (MH<sup>+</sup>).

#### 22. példa

(a) Az *N*-(5-[(*R*)-2-(benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil)-2-(benzil-oxi)-fenil]-formamidot a 19. intermedier 1,00 g-jából, 155 mg hangyasavból és 226 mg ecetsavanhidridből kiindulva állítottuk elő, a 21 a példában leírtakkal analóg módon.

TLC (szilika, n-hexán/etil-acetát 2:1):  $R_f=0,20$ .

(b) Az *N*-(5-[(*R*)-2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil]-formamidot a 22 a példa termékéből kiindulva állítottuk elő, az 1 b példában leírtakkal analóg módon.

TLC (szilika, n-hexán/etil-acetát 2:1):  $R_f=0,05$ .

#### 23. példa

(a) (*R*)-2-[Benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-[4-(benzil-oxi)-3-(dimetil-amino)-fenil]-etanol

50 ml metanolban a 19. intermedier 0,37 g-ját oldottuk, majd az oldathoz 10 ml vízben oldott, 5 ml-nyi, 37 tömeg%-os, vizes formaldehid-oldatot adtunk. Az oldathoz ezután katalitikus mennyiségű PtO<sub>2</sub>-t adtunk, majd az elegyet hidrogénatmoszférában kevertettük. TLC-vel megállapítottuk, hogy a reakció 24 óra alatt ment végbe. A katalizátort szűrőssel eltávolítottuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtattuk, és végül a maradékot 100 ml etil-acetát és 100 ml víz között osztottuk meg. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítottuk, majd leszűrtük, és végül az oldószert vákuumban elpárologtattuk. A terméket flash-oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilika; n-hexán/etil-acetát 4:1).

TLC (szilika, n-hexán/etil-acetát 2:1):  $R_f=0,65$ .

(b) A 4-[(*R*)-2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-2-[dimetil-amino]-fenol-hidrokloridot a 23 a példa termékéből kiindulva állítottuk elő, az 1 b példában leírtakkal analóg módon.

<sup>1</sup>H-NMR [DMSO, 400 MHz]  $\delta$  1,10 (6H, t), 2,55 (4H, q), 3,05 (2H, m), 3,10 (6H, s), 3,20 (4H, m), 4,00 (1H, m), 4,95 (1H, m), 7,00 (2H, s), 7,15 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,80 (1H, s), 9,20 (1H, kiszélesedés), 9,75 (1H, kiszélesedés), 11,40 (1H, kiszélesedés).

#### 24. példa

(a) (*R*)-2-[Benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-[4-(benzil-oxi)-3-(metil-amino)-fenil]-etanol

20 ml dioxánban a 22. példa termékének 260 mg-ját oldottuk, ezután az oldathoz 90 mg nátrium-borohidridet adtunk, majd az elegyhez 142 mg ecetsavanhidridet csepegtettünk. A reakcióelegyet 90 °C-on kevertettük. TLC-vel megállapítottuk, hogy a

reakció 4 óra alatt ment végbe. Az oldószert vákuumban elpárologtattuk, majd a maradékot 100 ml etil-acetát és 100 ml víz között osztottuk meg. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítottuk, majd leszűrtük, és végül az oldószert vákuumban elpárologtattuk. A terméket flash-oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilika; n-hexán/etil-acetát 4:1).

TLC (szilika, n-hexán/etil-acetát 2:1):  $R_f=0,65$ .

(b) A 4-[(*R*)-2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-2-[metil-amino]-fenol-hidrokloridot a 24 a példa termékéből kiindulva állítottuk elő, az 1 b példában leírtakkal analóg módon.

<sup>1</sup>H-NMR [DMSO, 400 MHz]  $\delta$  1,10 (6H, t), 2,55 (4H, q), 2,85 (3H, s), 3,10 (6H, m), 4,00 (1H, m), 4,90 (1H, m), 7,00 (3H, m), 7,15 (1H, m), 7,40 (1H, m), 9,10 (1H, kiszélesedés), 9,60 (1H, kiszélesedés), 10,80 (1H, kiszélesedés).

#### 25. példa

(a) *N*-(5-[[Benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-acetil]-2-(benzil-oxi)-fenil]-metánszulfonamid)

10 ml diklór-metánban a 20. intermedier 240 mg-ját oldottuk, ezután az oldathoz 56 mg trietil-amint, majd 58 mg metánszulfonil-kloridot adtunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. TLC-vel megállapítottuk, hogy a reakció 24 óra alatt ment végbe. Az oldószert vákuumban elpárologtattuk, majd a terméket flash-oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilika; n-hexán/etil-acetát 4:1).

TLC (szilika, n-hexán/etil-acetát 2:1):  $R_f=0,40$ .

(b) *N*-(5-[2-[Benzil-(5,6-dietil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-2-(benzil-oxi)-fenil]-metánszulfonamid)

10 ml etanolban a 25 a példa termékének 120 mg-ját oldottuk, az oldathoz ezután 9 mg nátrium-borohidridet adtunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. TLC-vel megállapítottuk, hogy a reakció 3 óra alatt ment végbe. A reakciót ezután 1 ml, 2 M koncentrációjú sósavval leállítottuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtattuk, és végül a maradékot 50 ml etil-acetát és 50 ml, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között osztottuk meg. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítottuk, majd leszűrtük, és végül az oldószert vákuumban elpárologtattuk. A terméket nem tisztítottuk tovább. TLC (szilika, n-hexán/etil-acetát 2:1):  $R_f=0,45$ .

(c) Az *N*-(5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil]-metánszulfonamid)-hidrokloridot a 25 b példa termékéből kiindulva állítottuk elő, az 1 b példában leírtakkal analóg módon.

<sup>1</sup>H-NMR [CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz]  $\delta$  1,15 (6H, t), 2,55 (4H, q), 2,95 (3H, s), 3,10 (6H, m), 4,00 (1H, m), 4,85 (1H, m), 6,10 (1H, kiszélesedés), 6,90 (2H, d), 7,00 (2H, s), 7,10 (1H, dd), 7,25 (1H, d), 8,75 (1H, s), 8,95 (1H, kiszélesedés), 9,25 (1H, kiszélesedés), 10,00 (1H, s).

## 26. példa

(a) (R)-8-(Benzil-oxi)-5-[(S)-2-[benzil-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-1H-kinolin-2-on

0,5 ml n-butanolban nitrogénatmoszférában az alábbiakat oldottuk: 204 mg (R)-8-(benzil-oxi)-5-oxiranil-karboxiziril és a 21. intermedier 194 mg-ja. A reakcióelegyet ezután 22 órán keresztül 110 °C-on tartottuk. Hűtés után az oldószert vákuumban elpárologtatuk. A terméket flash-oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilika; etil-acetát/hexán 50:50). ES<sup>+</sup> MS m/e 573 (MH<sup>+</sup>).

(b) Az (R)-8-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il-amino)-etil]-1H-kinolin-2-ont a 26 a példa termékéből kiindulva állítottuk elő, az 1 b példában leírtakkal analóg módon.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) ppm: 8,55 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,25 (1H, d), 6,9 (1H, d), 5,6 (1H, m), 4,3 (1H, m), 3,7 (2H, q), 3,6 (2H, dd), 3,3 (2H, dd), 2,4 (12H, s).

## 27. példa

(a) 8-(Benzil-oxi)-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-il-amino)-etil]-1H-kinolin-2-on

1 ml n-butanol, 500 mg 8-(benzil-oxi)-5-(R)-oxiranil-1H-kinolin-2-on és 276 mg (2-metil-indan-2-il)-amin elegyét egy Prolabo Synthwave 402 nevű mikrohullámú készülék segítségével 90 percig 110 °C-on tartottuk. A maradékot szilikán abszorbeáltuk, majd a terméket flashkromatográfiával tisztítottuk (szilika, kloroform/etanol 4:1).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1,30 (s, 3H), 2,65 (s, 1H), 2,95 (dd, 2H), 3,07 (m, 3H), 5,15 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,17 (m, 4H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (m, 5H), 8,07 (d, 1H), 8,8–9,5 (br d, 1H).

(b) 8-Hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-il-amino)-etil]-1H-kinolin-2-on

A 27 a példa termékének 100 mg-ját (0,22 mmol) 20 ml metanolban oldottuk, majd a vegyület védőcsoportját úgy távolítottuk el, hogy az oldathoz 10 tömeg%-os, aktív szénre felvitt palládium-katalizátor katalitikus mennyiségét adtuk, majd a reakcióelegyet hidrogénatmoszférában 1 órán keresztül kevertettük. A katalizátort szűrővel eltávolítottuk, majd az oldószert elpárologtatuk, és így egy sárga színű szilárd anyagot kaptunk.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>OH) ppm: 1,20 (s, 3H), 2,75 (m, 4H), 2,95 (d, 2H), 5,03 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,0 (m, 4H), 7,08 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).

## 28. példa

5-[2-(5,6-Dietil-indan-2-il-amino)-etil]-8-hidroxi-1H-kinolin-2-on

Ezt a vegyületet a 2. példa termékéből kiindulva állítottuk elő, Temple és munkatársai eljárása alapján [J. Med. Chem., 19: 626–633, (1976)].

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>OH) ppm: 1,08 (t, 3H), 2,55 (q, 4H), 2,96 (dd, 2H), 3,18 (m, 4H), 3,28 (dd, 2H), 3,99 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,00 (s, 2H), 8,07 (d, 1H).

## 29. példa

(a) A 8-(benzil-oxi)-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciklopenta[b]naftalin-2-il-amino)-etil]-1H-kinolin-2-ont 220 mg 8-(benzil-oxi)-5-(R)-oxiranil-1H-kinolin-2-onból és a 24. intermedier 150 mg-jából kiindulva állítottuk elő, a 27 a példában leírtakkal analóg módon.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1,37 (s, 1H), 1,78 (m, 4H), 2,1 (br s, 2H), 2,72 (m, 5H), 2,80 (dd, 2H), 2,95 (m, 3H), 5,08 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,88 (s, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,4 (m, 5H), 8,05 (d, 1H).

(b) A 8-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciklopenta[b]naftalin-2-il-amino)-etil]-1H-kinolin-2-ont a 29 a példa termékének hidrogénezésével állítottuk elő, a 27 b példában leírtakkal analóg módon. A terméket HPLC-vel tisztítottuk (az eluáláshoz víz/acetonitril/trifluor-ecetsav gradienst használtunk).

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>OH) ppm (trifluor-ecetsav-só): 1,65 (s, 3H), 1,85 (m, 4H), 2,85 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 3,4 (m, 4H), 5,48 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,03 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,40 (d, 1H).

## 30. példa

(a) 5-[(S)-2-[Benzil-(2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciklopenta[b]naftalin-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-8-(benzil-oxi)-1H-kinolin-2-on

A 16. intermedier (150 mg), 142 mg benzil-(2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciklopenta[b]naftalin-2-il)-amin és 1 ml toluol keverékét 36 órán keresztül 80 °C-on tartottuk. A maradékot kromatográfia segítségével tisztítottuk (szilika, kloroform/etanol 20:1), és így egy sárga színű habot kaptunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1,77 (m, 4H), 2,72 (m, 6H), 3,01 (m, 4H), 3,70 (d, 1H), 3,88 (d, 1H), 4,82 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,50 (d, 1H), 6,8–8 (m, 13H), 9,05 (br s, 1H).

(b) 5-[(S)-2-((2,3,5,6,7,8-Hexahidro-1H-ciklopenta[b]naftalin-2-il)-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-kinolin-2-on

20 ml metanolban a 30 a példa termékének 150 mg-ját oldottuk, majd az oldatot hidrogénatmoszférában, 20 mg 10 tömeg% Pd/C jelenlétében, szobahőmérsékleten 5 órán keresztül kevertettük. A reakcióelegyet ezután leszűrtük, majd a terméket kromatográfia segítségével tisztítottuk (szilika, kloroform/etanol 20:1), majd metanolból kristályosítottuk.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>OH) ppm: 1,65 (m, 4H), 2,57 (m, 4H), 2,86 (dd, 2H), 3,1 (m, 4H), 3,82 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 8,27 (d, 1H).

## 31. példa

(a) Az ecetsav-(R)-2-[benzil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-[4-(benzil-oxi)-3-(metánszulfonil-amino)-fenil]-etil-észtert a 27. intermedier 476 mg-jából, 231 mg trietil-aminból és 210 mg metánszulfonil-kloridból kiin-

dulva állítottuk elő, a 25.b példában leírtakkal analóg módon.

TLC (szilika, n-hexán/etil-acetát 2:1):  $R_f=0,45$ .

(b) *N*-(5-*[(R)*-2-[Benzil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-2-(benzil-oxi)-fenil)-(metánszulfonamid)

A 31 a példa termékének 200 mg-ját 8 ml metanolban oldottuk, az oldathoz ezután 138 mg kálium-karbonátot adtunk, majd az elegyhez 2 ml vizet csepegtettünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. TLC-vel megállapítottuk, hogy a reakció 24 óra alatt ment végbe. A reakcióelegyhez ezután 100 ml etil-acetátot adtunk, majd azt 50 ml vízzel és 50 ml sóoldattal mostuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítottuk, majd leszűrtük, és végül az oldószert vákuumban elpárologtattuk. A terméket flash-oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilika; n-hexán/etil-acetát 3:1).

TLC (szilika, n-hexán/etil-acetát 2:1):  $R_f=0,35$ .

(c) Az *N*-(2-Hidroxi-5-*[(R)*-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-il-amino)-etil]-fenil)-(metánszulfonamid)-ot a 31 b példa termékéből kiindulva állítottuk elő, az 1 b példában leírtakkal analóg módon.

TLC (szilika, diklór-metán/metanol 10:1):  $R_f=0,10$ .

### 32. példa

(a) Az ecetsav-(*R*)-2-[benzil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-[4-(benzil-oxi)-3-(etánszulfonil-amino)-fenil]-etil-észtert a 27. intermedierből, 242 mg trietil-aminból és 247 mg etán-szulfonil-kloridból kiindulva állítottuk elő, a 25 b példában leírtakkal analóg módon.

TLC (szilika, n-hexán/etil-acetát 2:1):  $R_f=0,50$ .

(b) Az etánszulfonsav-(5-*[(R)*-2-[benzil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-2-(benzil-oxi)-fenil)-amidot a 32 a példa termékéből kiindulva állítottuk elő, a 31 b példában leírtakkal analóg módon.

TLC (szilika, n-hexán/etil-acetát 2:1):  $R_f=0,40$ .

(c) Az etánszulfonsav-{2-hidroxi-5-*[(R)*-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-il-amino)-etil]-fenil}-amidot a 32 b példa termékéből kiindulva állítottuk elő, az 1 b példában leírtakkal analóg módon.

TLC (szilika, diklór-metán/metanol 10:1):  $R_f=0,10$ .

### 33. példa

(a) Az ecetsav-(*R*)-2-[benzil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-[4-(benzil-oxi)-3-(propán-1-szulfonil-amino)-fenil]-etil-észtert a 27. intermedierből 525 mg-jából, 255 mg trietil-aminból és 288 mg 1-propán-szulfonil-kloridból kiindulva állítottuk elő, a 25 a példában leírtakkal analóg módon.

TLC (szilika, n-hexán/etil-acetát 4:1):  $R_f=0,25$ .

(b) A propán-1-szulfonsav-(5-*[(R)*-2-[benzil-(2-metil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-2-(benzil-oxi)-fenil)-amidot a 33 a példa termékéből kiindulva állítottuk elő, a 31 b példában leírtakkal analóg módon.

TLC (szilika, n-hexán/etil-acetát 4:1):  $R_f=0,15$ .

(c) A propán-1-szulfonsav-{2-hidroxi-5-*[(R)*-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-il-amino)-etil]-fenil}-amidot a 33 b példa termékéből kiindulva állítottuk elő, az 1 b példában leírtakkal analóg módon.

5 TLC (szilika, diklór-metán/metanol 10:1):  $R_f=0,05$ .

### 34. példa

(a) *N*-(2-(Benzil-oxi)-5-*[(2-etil-indan-2-il-amino)-acetil]-fenil)-(metánszulfonamid)*

10 Acetonitril, (2-etil-indan-2-il)-amin és *N*-[2-(benzil-oxi)-5-(bróm-acetil)-fenil]-metánszulfonamid) elegyét szobahőmérsékleten 20 órán keresztül kevertettük. A terméket szűrővel izoláltuk.

ES<sup>+</sup> MS m/e 479 (MH<sup>+</sup>).

15

(b) *N*-(2-(Benzil-oxi)-5-*[(2-etil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-fenil)-(metánszulfonamid)*

A 34 a példa termékét etanol és diklór-metán keverékében szuszpendáltuk. A reakcióelegyhez ezután 0 °C-on nátrium-borohidridet adtunk, majd az elegyet szobahőmérsékleten 3 órán keresztül kevertettük. Az elegyet ezután leszűrtük, majd kromatográfiás tisztítás után (szilika; etil-acetát/etanol 4:1) egy fehér színű habot kaptunk.

25 ES<sup>+</sup> MS m/e 480 (MH<sup>+</sup>).

(c) *N*-(5-*[(2-Etil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil)-(metánszulfonamid)*

30 A 34 b példa termékének 0,29 g-ját 20 ml metanolban, hidrogénatmoszférában, 10% Pd/C jelenlétében, szobahőmérsékleten 18 órán keresztül kevertettük. Az elegyet ezután celiten átszűrtük, a szűrletet vákuumban betöményítettük, majd kromatografáltuk (szilika; etil-acetát/etanol 2:1). Éter és etil-acetát elegyével történő triturálás után piszkosfehér színű kristályokat kaptunk (100 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>OH) ppm: 0,85 (t, 3H), 1,65 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,95 (m, 4H), 6,80 (d, 1H), 7,05 (m, 5H), 7,30 (s, 1H).

40 ES<sup>+</sup> MS m/e 491 (MH<sup>+</sup>).

### 35. példa

(a) *Ecetsav-(R)-1-[4-(benzil-oxi)-3-(metánszulfonil-amino)-fenil]-2-[benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-etil-észter*

45 A 29. intermediert diklór-metán és trietil-amin keverékében oldottuk, majd az oldathoz szobahőmérsékleten metánszulfonil-kloridot adtunk. Az elegyet ezután 18 órán keresztül kevertettük, majd 0,2 N sósavval, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, és sóoldattal mostuk. A terméket kromatográfiával tisztítottuk (szilika; etil-acetát/hexán 1:4).

ES<sup>-</sup> MS m/e 625 (M<sup>-</sup>).

55

(b) *N*-(2-(Benzil-oxi)-5-*[(R)*-2-[benzil-(2,5,6-trimetil-indan-2-il)-amino]-1-hidroxi-etil]-fenil)-(metánszulfonamid)

A 35 a példa termékét metanol és víz keverékében, kálium-karbonát jelenlétében 3 napig kevertettük, majd az oldószereket vákuumban elpárologtattuk. A termé-

60

ket kromatográfiával tisztítottuk (szilika; etil-acetát/he-xán 1:2).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1,21 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,63–2,82 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 3,20 (br d, 2H), 3,61 (d, 1H), 3,64 (br s, 1H), 3,83 (m, 1H), 4,08 (d, 1H), 5,09 (s, 2H), 6,75 (br s, NH), 6,90–7,05 (m, 4H), 7,25–7,45 (11H).

(c) Az *N*-(2-hidroxi-5-[(*R*)-1-hidroxi-2-(2,5,6-trimetil-indan-2-il-amino)-etil]-fenil)-(metánszulfonamid)-ot a 35 b példa termékéből kiindulva állítottuk elő, a 34 c példában leírtakkal analóg módon.  
ES<sup>+</sup> MS m/e 405 (MH<sup>+</sup>).

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű vegyület – szabad formában, illetve só vagy szolvát formájában –, ahol

Ar jelentése (II) általános képletű csoport;

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, hidroxil- vagy 1–10 szénatomos alkoxicsoport;

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–10 szénatomos alkilcsoport;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; halogénatom; cianocsoport; hidroxilcsoport; 1–10 szénatomos alkoxicsoport; fenilcsoport; 1–10 szénatomos alkilcsoport; egy vagy több halogénatommal, egy vagy több hidroxilcsoporttal, illetve egy vagy több 1–10 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált 1–10 szénatomos alkilcsoport; egy vagy több heteroatommal megszakított 2–10 szénatomos alkilcsoport; 2–10 szénatomos alkenilcsoport; tri(1–10 szénatomos alkil)-szilil-csoport; karboxilcsoport; (1–10 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport; –CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> általános képletű csoport, ahol az R<sup>11</sup> és az R<sup>12</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–10 szénatomos alkilcsoport; vagy R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup>, illetve R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> azokkal a szénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, egy 5-6 tagú karbociklusos vagy egy 5-6 tagú heterociklusos gyűrűt alkot;

R<sup>8</sup> jelentése –NHR<sup>13</sup> általános képletű csoport, ahol

R<sup>13</sup> jelentése hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport, egy vagy több heteroatommal megszakított 2–10 szénatomos alkilcsoport, vagy –COR<sup>14</sup> általános képletű csoport, ahol R<sup>14</sup> jelentése hidrogénatom, vagy R<sup>13</sup> jelentése –SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup> általános képletű csoport, ahol

R<sup>17</sup> jelentése 1–10 szénatomos alkilcsoport, illetve egy vagy több heteroatommal megszakított 2–10 szénatomos alkilcsoport; és

R<sup>9</sup> jelentése hidrogénatom; vagy

R<sup>8</sup> jelentése az –NHR<sup>18</sup> általános képletű csoport, ahol –NHR<sup>18</sup> és R<sup>9</sup> azokkal a szénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, egy 6 tagú N-heterociklusos gyűrűt alkot;

R<sup>10</sup> jelentése –OR<sup>19</sup> általános képletű csoport, ahol R<sup>19</sup> jelentése hidrogénatom,

X jelentése halogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport;

n jelentése 1 vagy 2;

q és r jelentése 0 vagy 1, q és r összege 1 vagy 2;

és

ha R<sup>1</sup> jelentése hidroxil- vagy 1–10 szénatomos alkoxicsoport, akkor a csillaggal (\*) jelzett szénatom konfigurációja R vagy S, illetve a kettő keveréke.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, *azzal jellemezve*, hogy az Ar egy olyan (II) általános képletű csoportot jelent, ahol

R<sup>8</sup> jelentése –NHR<sup>18</sup>, és –NHR<sup>18</sup>, valamint R<sup>9</sup> együtt egy –NH–CO–R<sup>23</sup>- általános képletű csoportot alkot, ahol R<sup>23</sup> jelentése etilén-, vinilén- vagy metilén-oxi-csoport;

q értéke 1, és

15 r értéke 0 vagy 1.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom;

20 R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–10 szénatomos alkilcsoport; és

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkoxicsoport, 1–10 szénatomos alkilcsoport vagy 1–10 szénatomos alkoxicsoporttal helyettesített 1–10 szénatomos alkilcsoport, vagy

R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> vagy R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> a hozzájuk kapcsolódó szénatomokkal együtt egy 6 tagú karbociklusos gyűrűt vagy egy 6 tagú, egy vagy két oxigénatomot tartalmazó O-heterociklusos gyűrűt képez.

30 4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben Ar jelentése egy (III) vagy (IIIA) általános képletű csoport, ahol R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup> és R<sup>31</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport.

35 5. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol az Ar jelentése egy (XV) általános képletű csoport, ahol R<sup>13</sup> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, –COR<sup>14</sup> általános képletű csoport, ahol R<sup>14</sup> jelentése hidrogénatom, vagy –SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup> általános képletű csoport, ahol R<sup>17</sup> jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport.

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol R<sup>4</sup> és R<sup>7</sup> jelentése azonos, és jelentésük hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport és R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> jelentése vagy azonos és jelentésük hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxicsoport vagy (1–4 szénatomos alkoxi)-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, vagy R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> együtt egy –(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>– vagy egy –O(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O– képletű csoportot alkotnak, ahol s értéke 4 és t értéke 2.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben Ar jelentése egy a 4. igénypontban definiált (III) vagy (IIIA) általános képletű csoport, vagy egy az 5. igénypontban definiált (XV) általános képletű csoport, ahol

55 R<sup>1</sup> jelentése hidroxicsoport,

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, és

60 R<sup>4</sup> és R<sup>7</sup> jelentése azonos és jelentésük hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport vagy (1–4 szénatomos alkoxi)-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, vagy

R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> együtt egy  $-(CH_2)_4-$  vagy  $-O(CH_2)_2O-$  csoportot alkotnak.

8. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben R<sup>1</sup> jelentése hidroxilcsoport és az (I) általános képletű vegyületben a csillaggal (\*) jelölt szénatom R-konfigurációjú.

9. Az (I) általános képletű vegyület szabad vegyület formában vagy só vagy szolvát formájában

(A) ahol Ar jelentése egy (III) általános képletű csoport, ahol R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup> és R<sup>31</sup> jelentése egyaránt hidrogénatom;

R<sup>1</sup> jelentése hidroxilcsoport;

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom; továbbá

(i) n jelentése 1, R<sup>4</sup> és R<sup>7</sup> jelentése CH<sub>3</sub>O–, valamint R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> jelentése hidrogénatom; vagy

(ii) n jelentése 1, R<sup>4</sup> és R<sup>7</sup> jelentése hidrogénatom, valamint R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> jelentése CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>–; vagy

(iii) n jelentése 1, R<sup>4</sup> és R<sup>7</sup> jelentése hidrogénatom, valamint R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> jelentése CH<sub>3</sub>–; vagy

(iv) n jelentése 1, R<sup>4</sup> és R<sup>7</sup> jelentése CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>–, valamint R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> jelentése hidrogénatom; vagy

(v) n jelentése 1, R<sup>4</sup> és R<sup>7</sup> jelentése hidrogénatom, valamint R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> együtt egy  $-(CH_2)_4-$  csoportot alkot; vagy

(vi) n jelentése 1, R<sup>4</sup> és R<sup>7</sup> jelentése hidrogénatom, valamint R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> együtt egy  $-O(CH_2)_2O-$  csoportot alkot; vagy

(vii) n jelentése 1, R<sup>4</sup> és R<sup>7</sup> jelentése hidrogénatom, valamint R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> jelentése CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>–; vagy

(viii) n jelentése 1, R<sup>4</sup> és R<sup>7</sup> jelentése hidrogénatom, valamint R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> jelentése CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>–; vagy

(ix) n jelentése 2, valamint R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> jelentése hidrogénatom; vagy

(x) n jelentése 1, R<sup>4</sup> és R<sup>7</sup> jelentése hidrogénatom, valamint R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> jelentése CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>–; vagy

(B) Ar jelentése (XV) általános képletű csoport, ahol R<sup>13</sup> jelentése hidrogénatom;

R<sup>1</sup> jelentése hidroxilcsoport;

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> jelentése hidrogénatom; és

n jelentése 1; vagy

(C) az (I) általános képletű vegyület az alábbiak közül kerül ki:

8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-(indan-2-il-amino)-etil]-1H-kinolin-2-on,

5-[2-(5,6-dimetoxi-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-kinolin-2-on,

5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-3-metil-1H-kinolin-2-on,

5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-(metoxi-metoxi)-6-metil-1H-kinolin-2-on,

5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-6-metil-1H-kinolin-2-on,

8-hidroxi-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-3,4-dihidro-1H-kinolin-2-on,

N-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2,5,6-trimetil-indan-2-il-amino)-etil]-fenil}-formamid,

5-[(R)-2-(5,6-dietil-2-metil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-kinolin-2-on,

(S)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-kinolin-2-on-hidroklorid,

5-[(R)-1-hidroxi-2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociklohepten-7-il-amino)-etil]-8-hidroxi-1H-kinolin-2-on-hidroklorid,

(R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-kinolin-2-on-maleát,

(R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-kinolin-2-on-hidroklorid,

N-{5-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-formamid,

4-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-2-[dimetil-amino]-fenol-hidroklorid,

4-[(R)-2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-2-[metil-amino]-fenol-hidroklorid,

N-{5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-(metánszulfonamid)-hidroklorid,

(R)-8-hidroxi-5-[(S)-1-hidroxi-2-(4,5,6,7-tetrametil-indan-2-il-amino)-etil]-1H-kinolin-2-on,

8-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-il-amino)-etil]-1H-kinolin-2-on,

5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-etil]-8-hidroxi-1H-kinolin-2-on,

8-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciklopenta[b]naftalin-2-il-amino)-etil]-1H-kinolin-2-on,

5-[(S)-2-(2,3,5,6,7,8-hexahidro-1H-ciklopenta[b]naftalin-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-kinolin-2-on,

N-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-il-amino)-etil]-fenil}-(metánszulfonamid),

etánszulfonsav-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-il-amino)-etil]-fenil}-amid,

propán-1-szulfonsav-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2-metil-indan-2-il-amino)-etil]-fenil}-amid,

N-{5-[2-(2-etil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}-(metánszulfonamid), vagy

N-{2-hidroxi-5-[(R)-1-hidroxi-2-(2,5,6-trimetil-indan-2-il-amino)-etil]-fenil}-(metánszulfonamid).

10. Az 1. igénypont szerinti (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-kinolin-2-on, szabad formában vagy só vagy szolvát formájában.

11. Az 1. igénypont szerinti (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-kinolin-2-on-maleát.

12. Az 1. igénypont szerinti vegyület, egy szteroiddal, egy dopamin-receptor-agonistával, egy antikolinerg anyaggal vagy egy antimuszkarin hatású anyaggal kombinálva.

13. Az 1. igénypont szerinti vegyület, egy szteroiddal kombinálva.

14. A 13. igénypont szerinti vegyület, ahol a szteroid mometazon.

15. Az 1. igénypont szerinti vegyület, egy antikolinerg anyaggal vagy egy antimuszkarin hatású anyaggal kombinálva.

16. A 15. igénypont szerinti vegyület, ahol az antikolinerg anyag vagy az antimuszkarin hatású anyag tiotropium-bromid.

17. Az 1. igénypont szerinti vegyület, egy szteroiddal és egy antikolinerg anyaggal vagy egy antimuszkarin hatású anyaggal kombinálva.

18. Az 1. igénypont szerinti vegyület gyógyszerként történő alkalmazásra.

19. Gyógyszerészeti készítmény, amely tartalmaz egy, az 1–18. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet, adott esetben egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal együtt.

20. Az 1–18. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása a  $\beta$ 2-adrenoreceptor aktiválásával megelőzhető vagy enyhíthető állapotok kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

21. Az 1–18. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása obstruktív vagy egy gyulladásos légúti betegség kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

22. Eljárás (I) általános képletű vegyület szabad formában, illetve só vagy szolvát formájában történő előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

(a) egy olyan vegyület előállítására, ahol az  $R^1$  jelentése hidroxilcsoport vagy

(i) (XVI) általános képletű vegyületet (XVII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol  $Ar^1$  jelentése megfelel  $Ar$  1. igénypont szerinti definíciójának, vagy  $Ar$  védett formáját jelenti,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  és  $n$  jelentése megfelel az 1. igénypontban definiáltknak,  $R^{32}$  jelentése pedig hidrogénatom vagy egy aminvédőcsoport; vagy

(ii) (XVIII) általános képletű vegyületet – ahol  $Ar^1$  jelentése megfelel  $Ar$  1. igénypont szerinti definíciójának, vagy  $Ar$  védett formáját jelenti,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  és  $R^7$  jelentése pedig megfelel az 1. igénypontban definiáltknak – redukálva a képletben feltüntetett ketocsoportot egy  $-CH(OH)-$  csoporttá alakítjuk; vagy

(b) egy olyan vegyület előállítása során, ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom, a megfelelő (I) általános képletű vegyületet – ahol  $R^1$  jelentése hidroxilcsoport – redukáljuk; vagy

5 (c) egy olyan (I) általános képletű vegyület előállítása során, ahol az  $R^1$  jelentése 1–10 szénatomos alkoxicssoport vagy

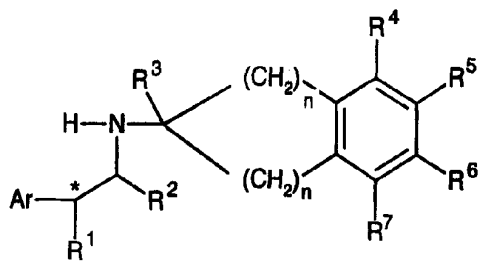
(i) a megfelelő (I) általános képletű vegyületet – ahol az  $R^1$  jelentése hidroxilcsoport – O-alkilezzük; vagy

(ii) a megfelelő vegyületet – amely az  $R^1$  helyett egy távozó csoportot tartalmaz – egy  $R^1H$  általános képletű alkohollal reagáltatjuk, ahol az  $R^1$  jelentése 1–10 szénatomos alkoxicssoport;

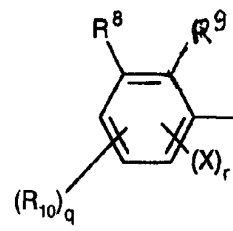
15 majd abban az esetben, ha az (I) általános képletű vegyületet védett formában kapjuk meg, akkor azt a megfelelő, nem védett formává alakítjuk; és végül, a kapott (I) általános képletű vegyületet szabad formában, illetve só vagy szolvát formájában kinyerjük.

20 23. A (XVII) általános képletű vegyület, amelyben  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  és  $n$  jelentése megfelel az 1. igénypontban definiáltknak, ahol  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  és  $R^7$  olyan csoportokat jelöl, hogy a benzolgyűrű, amelyhez ezek a csoportok kapcsolódnak, szimmetrikusan van szubsztituálva, és  $R^{32}$  jelentése hidrogénatom vagy aminvédőcsoport; kivéve azokat a vegyületeket, ahol  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  és  $R^{32}$  mindegyike hidrogénatomot jelent, vagy azokat a vegyületeket, ahol  $R^4$  és  $R^7$  jelentése metil- vagy metoxicsoport, abban az esetben, ha  $R^5$ ,  $R^6$  és  $R^{32}$  mindegyike hidrogénatomot jelent, illetve azokat, ahol  $R^4$ ,  $R^7$  és  $R^{32}$  jelentése hidrogénatom, abban az esetben, ha  $R^5$  és  $R^6$  mindegyike hidroxilcsoportot, fluor- vagy klóratomot jelent.

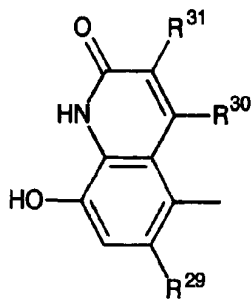
35



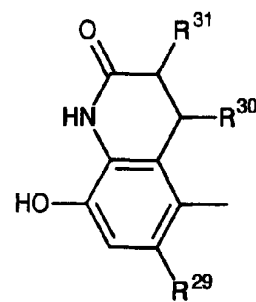
(I)



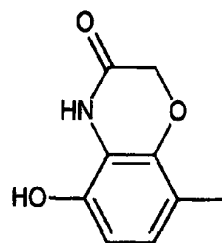
(II)



(III)

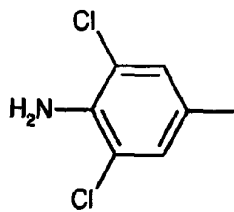


(IIIa)

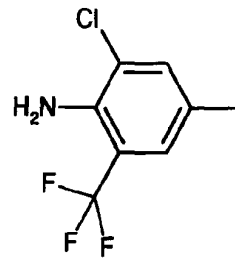


(IV)

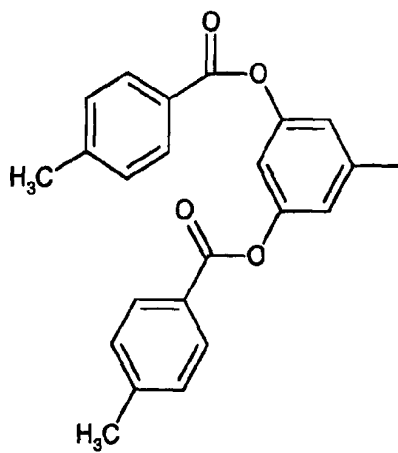




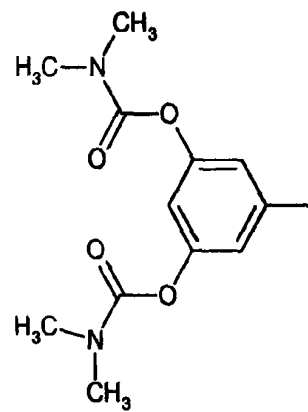
(VIII)



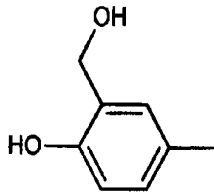
(IX)



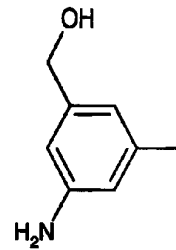
(X)



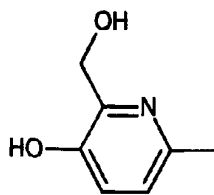
(XI)



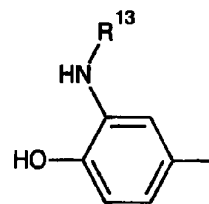
( XII )



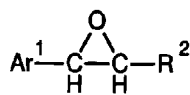
( XIII )



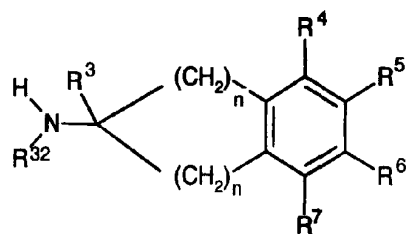
( XIV )



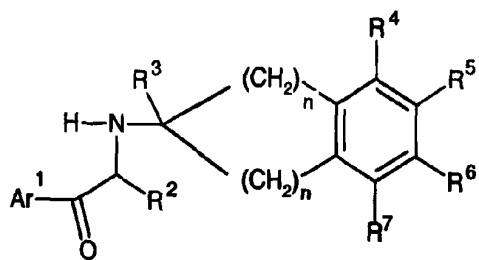
( XV )



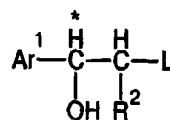
( XVI )



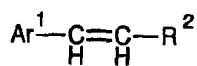
( XVII )



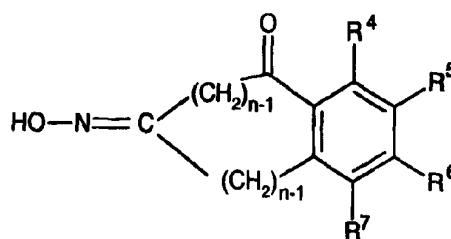
( XVIII )



( XIX )



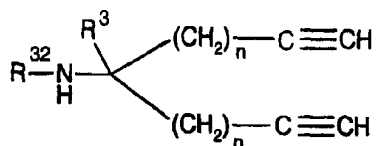
( XX )



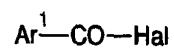
( XXI )



( XXIII )



( XXII )



( XXIV )

Kiadja a Magyar Szabadalmi Hivatal, Budapest  
Felelős vezető: Szabó Richárd osztályvezető  
Windor Bt., Budapest