

75.714/SZE

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

 β_3 Adrenergiás agonisták, valamint ezen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és eljárás e vegyületek előállítására

A találmány tárgyát az új (I) általános képletű vegyületek, valamint ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik; a találmány tárgyához tartoznak a vegyületek előállítására alkalmas (II) általános képletű közbenső termékek is, valamint eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek β_3 adrenerg receptor agonisták és mint ilyenek, képesek a sejtekben a lipolízist és az energiafelhasználást fokozni, ennek következtében a találmány szerinti vegyületek eredményesen alkalmazhatók II-típusú diabetes és/vagy elhízottság kezelésére. Ezen kívül, a találmány szerinti vegyületek adhatók a neurogén gyulladások csökkentésére és depresszióellenes szerként.

Az (I) általános képletben a szubsztituensek jelentése például:

A^1 , A^2 és A^3 jelentése szénatom vagy nitrogénatom azzal a feltétellel, hogy A^1 , A^2 és A^3 közül csak az egyik jelentése lehet nitrogénatom;

Het jelentése adott esetben szubsztituált, adott esetben benzolgyűrűvel kondenzált 5- vagy 6 tagú heterociklusos gyűrű;

R^1 , R^{1a} és R^{1b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, alkil-, alkoxi-, halogén-alkil- vagy $-SO_2$ - csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport; vagy

R^3 és R^4 a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-6 szénatomos gyűrűt képeznek; vagy

R^4 és X^1 a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-8 tagból álló gyűrűt képeznek; vagy

R^4 és X^1 a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak és az X^1 -hez kapcsolódó fenilcsoporttal együtt (a) általános képletű csoportot képeznek, ahol a képletben

n és m értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, azzal a feltétellel, hogy $n + m$ összege ≤ 4 és R^3 jelentése hidrogénatom;

X jelentése $-OCH_2$, $-SCH_2$ vagy vegyértékkötés;

X^1 jelentése vegyértékkötés vagy kétértékű szénhidrogéncsoport;

X^2 jelentése O, S, NH, $NHSO_2$, SO_2NH , CH_2 vagy vegyértékkötés; továbbá

X^3 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált 5- vagy 6 tagú heterociklusos gyűrű.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárásnál (II) általános képletű vegyületeket reagáltatnak (III) általános képletű vegyülettel megfelelő oldószer jelenlétében.

jelölés: (I), (II) és (III) általános képlet.

PK

P 03 013 29

14029

75.714/SZE

BOZOK
HUNGARY
BUDAPEST

A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

β_3 Adrenergias agonisták, valamint ezen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és eljárás e vegyületek előállítására

A találmány tárgyát az új (I) általános képletű vegyületek és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik; e vegyületek eredményesen alkalmazhatók a II-típusú diabetes és elhízottság kezelésére. Közelebbről, a találmány szerinti vegyületek β_3 adrenergias receptor agonisták és így alkalmasak a II-típusú diabetes és elhízottság kezelésére.

A II-típusú, inzulintól nem függő diabetes, valamint az elhízottság kezelésénél jelenleg előnyösen alkalmazzák a diétát és fokozott testmozgást, aholis törekednek a testsúly csökkentésére és az inzulinnal szemben mutatott érzékenység fokozására. A kezelt személyek együttműködése azonban általában nem kielégítő. A probléma lényege, hogy jelenleg nem állnak rendelkezésre olyan gyógyszerek, amelyekkel kielégítő eredménnyel lehetne a II-típusú diabetest vagy elhízottságot kezelni.

Terápiás lehetőséget foglal magában az az újabb felismerés, hogy összefüggés áll fenn az adrenergias receptorstimulálás és a hiperglicémia elleni hatás között. A β_3 receptor agonistaként viselkedő vegyületekről kimutatták, hogy képesek jelentősen

befolyásolni a lipolízist, hőképzést, valamint a szérumban a glükózszintet a II-típusú (nem inzulinfüggő) diabetes állatmodelleknél.

A β_3 receptor különböző típusú humán szövetekben, így humán zsírszövetekben fordul elő, és mintegy 50 %-os homológiát mutat a β_1 és β_2 receptor altípusokkal összehasonlítva, azonban a β_3 receptorok kisebb számban fordulnak elő. A β_1 és β_2 receptorok stimulálásával kedvezőtlen hatásokat, így tachycardiát, aritmiát vagy remegést lehet kiváltani. A II-típusú diabetes vagy elhízottság kezelésére ezért kedvezőbbek azok az agonisták, amelyek a β_3 receptorral szemben szelektivitást mutatnak, mint azok a nem-szelektív agonisták, amelyek a β_1 és β_2 receptorokat is befolyásolják.

Azonban újabb állatkísérletek arra utalnak, hogy patkányoknál egy nem-tipikus β receptor jelenléte szívritmus tachycardiát modulál [Br. J. of Pharmacol., 118, 2085-2098 (1996)]. Más szavakkal, azon vegyületek, amelyek a β_1 és β_2 receptorokkal szemben nem fejtenek ki agonista hatást, képesek tachycardiát modulálni egy még felfedezésre váró β_4 receptor aktiválása vagy valamely eddig ismeretlen egyéb útvonal aktiválása révén.

Az elmúlt években számos közlemény jelent meg, amelyben β_3 receptor stimulálására alkalmas szereket mutatnak be. Ezen újabb eredmények ellenére továbbra is szükség van olyan szelektív β_3 receptoragonisták kidolgozására, amelyek minimális agonista hatást mutatnak a β_1 és β_2 receptorokkal szemben.

A találmány összefoglalása

A találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sói képezik, ahol a képletben

A^1 , A^2 és A^3 jelentése szénatom vagy nitrogénatom azzal a feltétellel, hogy A^1 , A^2 és A^3 közül csak az egyik jelentése lehet nitrogénatom;

Het jelentése adott esetben szubsztituált, adott esetben benzolgyűrűvel kondenzált

5- vagy 6 tagú heterociklusos gyűrű;

R^1 , R^{1a} és R^{1b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos halogén-alkil- vagy $-SO_2$ -(1-6 szénatomos alkil) csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

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

R^3 és R^4 a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-6 szénatomos gyűrűt képeznek; vagy

R^4 és X^1 a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-8 tagból álló gyűrűt képeznek; vagy

R^4 és X^1 a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak és az X^1 -hez kapcsolódó fenilcsoporttal együtt (a) általános képletű csoportot képeznek, ahol a képletben

n és m értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, azzal a feltétellel, hogy $n + m$ összege ≤ 4 és R^3 jelentése hidrogénatom;

X jelentése OCH_2 , SCH_2 vagy vegyértékkötés;

X^1 jelentése vegyértékkötés vagy 1-5 szénatomos kétértékű szénhidrogéncsoport;

X^2 jelentése O, S, NH, $NHSO_2$, SO_2NH , CH_2 vagy vegyértékkötés; továbbá

X^3 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált 5- vagy 6 tagú heterociklusos gyűrű.

A találmány tárgyát képezi ezen kívül az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárás is, valamint az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó új gyógyászati készítmények. Egy további megoldás szerint a találmány szerinti gyó-

gyászati készítmények eredményesen alkalmazhatók a II-típusú diabetes és elhízottság kezelésére, valamint a β_3 receptor aktiválására.

A találmány tárgyát képezi ezen kívül az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása a II-típusú diabetes és elhízottság kezelésére, valamint β_3 receptorok aktiválására adható gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány tárgyát képezik ezen kívül a (II) általános képletű vegyületek, amelyek közbenső termékként eredményesen használhatók az (I) általános képletű vegyületek előállítására.

A találmány részletes ismertetése

A leírásban alkalmazott fogalmak részletes ismertetését az alábbiakban adjuk meg.

A „halogén” megjelölés fluoratomot, klóratomot, brómatomot vagy jódatomot jelent.

Az „1-6 szénatomos alkil” és „1-4 szénatomos alkil” kifejezések egyenes láncú, elágazó vagy gyűrűs szénhidrogén csoportokra vonatkoznak, amelyekben 1-6 vagy 1-4 szénatom van jelen. Az 1-4 szénatomos alkilcsoportokhoz tartozik a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, ciklopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil- és ciklobutil-csoport. Az „1-4 szénatomos halogén-alkil” megjelölés 1-6 halogénatommal, előnyösen 1-3 halogénatommal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent. A halogén-alkil-csoportokra példaként említjük a trifluor-metil-csoportot. Az „1-6 szénatomos alkoxi” kifejezés oxigénatomon keresztül kapcsolódó 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelöl.

A „kétértékű szénhidrogén csoport” kifejezés egyenes vagy elágazó szénláncra vonatkozik, amelyben egy vagy több telítetlen kötés lehet jelen. Így a találmány szerinti kétértékű szénhidrogén csoportokhoz tartoznak az alkilén-, alkenilén- és alkilidén csoportok. Példaként a korlátozás szándéka nélkül említjük meg a metilén-, etilén-, propi-

lén-, butilén-csoportot, a $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ csoportokat és hasonlókat.

Az „adott esetben szubsztituált” kifejezés jelentése 1-3 adott esetben jelenlévő szubsztitúció; előnyösen egy vagy két csoport van jelen szubsztituensként, ahol ezek egymástól függetlenül választhatók oxo-, nitro-, ciano-, fenil-, benzilcsoport, halogén-atom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-csoport, $-\text{COR}^5$, $-\text{NR}^6\text{R}^6$, $-\text{NR}^6\text{COR}^5$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$, $-\text{OR}^6$, $-\text{OCOR}^5$, $-\text{OSO}_2\text{R}^7$, $-\text{SR}^6$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$ vagy $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^6$ általános képletű csoport közül; ahol a képletekben

R^5 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil-, benzil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-csoport, $-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6a}$ vagy $-\text{OR}^{6a}$ általános képletű csoport;

R^6 és R^{6a} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport; vagy amennyiben két R^6 vagy R^{6a} csoport azonos nitrogénatomhoz kapcsolódik, úgy ezen R^6 vagy R^{6a} csoportok a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, piperidin, pirrolidin, hexametilén-imin vagy morfolingyűrűt képezhetnek; továbbá

R^7 jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport.

A „heterociklusos gyűrű” kifejezés stabil, telített, részben telítetlen, teljes mértékben telítetlen vagy aromás gyűrűt jelöl, ahol a gyűrűben 1-4 heteroatom lehet jelen egymástól függetlenül kénatom, oxigénatom és nitrogénatom közül választva. A heterociklusos gyűrű kapcsolódása bármely ponton történhet, amennyiben a képződött szerkezet stabil. A heterociklusos gyűrűkre példaként említjük meg az 1,3-dioxolán, 4,5-dihidro-1H-imidazol, 4,5-dihidrooxazol, furán, imidazol, imidazolidin, izotiazolin, izoxazol, morfolin, oxadiazol, oxazol, oxazolidindion, oxazolidon, piperazin, piperidin,

pirazin, pirazol, pirazolin, piridazin, piridin, pirimidin, pirrol, pirrolidin, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofén és triazol gyűrűt. A „benzokondenzált” heterociklusos gyűrűkre példaként említhető a benzoxazol, benzimidazol, benzofurán, benztiofén, benztiazol, azaindol és indolgyűrű. A benzolgyűrűvel kondenzált és benzolgyűrűvel nem-kondenzált heterociklusos csoportokra további példákat az alábbiakban, az előállításoknál és példaképeknél ismertetünk.

A leírásban szereplő „megfelelő oldószer” kifejezés bármely oldószerre vagy oldószerkeverékre vonatkozik, amely az adott reakció szempontjából közömbös és kellő mértékben képes a reakcióban részt vevő komponenseket szolubilizálni, így olyan közeget képez, amelyben a kívánt reakció végbemegy.

A leírásban szereplő „beteg” kifejezés humán és nem-humán állatokat jelöl, így például az emberek társállatait (kutyákat, macskákat és hasonlókat), valamint a haszonállatokat. A haszonállatok az élelmiszer termelés céljára tenyésztett állatok. A haszonállatokra példaként említjük meg a kérődző állatokat, mint teheneket, bikákat, üszőket, tinókat, juhot, bölényt, bivalyt, kecskét és antilopot. A haszonállatokra további példaként említhető a sertés, a szárnyasok, mint csirkék, kacsák, pulyka és liba. A haszonállatokhoz tartoznak a vízben tenyésztett halak, kagylós állatok és rákok. Ezen kívül ide tartoznak az élelmiszeriparban alkalmazott egzotikus állatok is, mint alligátorok, vizibivaly, laposmellű futómadarak (így például emu, amerikai strucc vagy strucc). Kezelt betegként előnyösen humán beteg szerepel.

A leírásban szereplő „kezelés” és „kezelni” kifejezések általában elfogadott jelentése: megelőzni, gátolni, fékezni, enyhíteni, javítani, lassítani, megállítani vagy megfordítani egy betegség előrehaladását vagy súlyosbodását vagy a betegség kialakulását.

A leírásban szereplő „megelőzés”, „profilaxis”, „profilaktikus” és „megelőzni” kifejezések egymással felcserélhetők és azt jelentik, hogy csökkentjük annak valószínűségét, hogy az (I) általános képletű vegyülettel kezelt személyeknél egy adott betegség vagy állapot kialakuljon.

A leírásban szereplő „hatásos mennyiség” kifejezés az (I) általános képletű vegyületek azon adagját jelöli, amely képes a leírásban említett állapotokat vagy ezek káros hatását kezelni vagy a β_3 receptort agonizálni.

A „szelektív β_3 receptor agonista” kifejezés azt jelenti, hogy a szóbanforgó vegyület agonista hatást fejt ki elsősorban a β_3 receptorról szemben a β_1 vagy β_2 receptorok rovására. Így a szelektív β_3 agonista vegyületek hatásukat a β_3 receptoron már alacsonyabb koncentrációban is kifejtik, mint amilyen mennyiségre szükség volna a β_1 és β_2 receptoroknál a hasonló mértékű hatás elérésére. A szelektív β_3 vegyületekhez tartoznak azon vegyületek is, amelyek a β_3 receptor agonistájaként viselkednek, de egyidejűleg a β_1 és β_2 receptorokkal szemben antagonistát hatást mutatnak.

A leírásban szereplő „gyógyászatiilag megfelelő” kifejezés azt jelenti, hogy a szóbanforgó komponens lényegében nem fejt ki káros hatást a kezelt betegre.

A leírásban szereplő „készítmény” vagy „gyógyászati készítmények” kifejezések olyan termékekre vonatkoznak, amelyek hatóanyagot(okat) ((I) általános képletű vegyületek), továbbá közömbös komponens(eket), mint vivőanyagokat tartalmaznak, továbbá bármely olyan terméket tartalmaznak, amely közvetlenül vagy közvetve kettő vagy több komponens kombinációja, komplexképzés vagy aggregáció formájában vagy egy vagy több komponens disszociációja révén vagy egy vagy több komponens egyéb típusú reakciója vagy kölcsönhatása révén fejt ki hatását. A találmány szerinti gyógyászati készítmények gyógyászatiilag megfelelő vivőanyaggal elkeverve találmány szerinti vegyületet tartalmaznak.

A leírásban szereplő „dózisegység forma” kifejezés fizikailag elkülönített egységekre vonatkozik, amelyek alkalmasak a humán személyek vagy egyéb nem humán állatok kezelésére, ahol minden egység előre meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmaz, amely mennyiség oly módon van kiszámítva, hogy az az elérni kívánt gyógyászati hatást biztosítsa, ahol a hatóanyag gyógyászatiilag megfelelő vivőanyagokkal van elegyítve.

Minthogy a találmány szerinti vegyületek némelyike savas csoportot (így például karboxicsoportot) tartalmaz, így az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatiilag megfelelő bázisaddíciós sókat képezhetnek. Ezen sókhoz tartoznak a szervetlen bázisokkal, mint ammóniummal és alkáli- és alkáliföldfém-hidroxidokkal, -karbonátokkal, -hidrogén-karbonátokkal és hasonlókkal képzett sók, valamint a bázikus szerves aminokkal, mint alifás- és aromás aminokkal, alifás diaminokkal, hidroxil-aminokkal és hasonlókkal képzett sók.

Minthogy a találmány szerinti vegyületek némelyike bázikus csoportot (így például aminocsoportot) tartalmaz, így az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatiilag megfelelő savaddíciós sókat képezhetnek. Ezen sókhoz tartoznak a szalicilát, szulfát, piro-szulfát, hidrogén-szulfát, szulfit, hidrogén-szulfit, foszfát, monohidrogén-foszfát, dihidrogén-foszfát, metafoszfát, pirofoszfát, klorid, bromid, jodid, acetát, propionát, dekanóát, kaprilát, akrilát, formát, izobutirát, heptanoát, propiolát, oxalát, malonát, szukcinát, szuberát, szebakát, furamát, maleát, 2-butin-1,4-dioát, 3-hexin-2,5-tioát, benzoát, klór-benzoát, hidroxil-benzoát, metoxil-benzoát, ftalát, xilolszulfonát, fenil-acetát, fenil-propionát, fenil-butirát, citrát, laktát, hippurát, β -hidroxil-butirát, glikolát, maleát, tartarát, metánszulfonát, propánszulfonát, naftalin-1-szulfonát, naftalin-2-szulfonát, mandelát és hasonló sók. Az előnyös savaddíciós sókhoz tartozik a hemifumarát-, benzoát-, szalicilát-, R-mandelát-, hidroklorid- és glikolátsó.

Ismeretes, hogy az (I) általános képletű vegyületek különböző sztereoizomer alakokban képződhetnek. A vegyületek előállíthatók racemát alakjában és alkalmazhatók, mint ilyenek. Így a racemátok, a különálló enantiomerek, diasztereomerek vagy ezek elegyei, mind a találmány részét képezik. Amennyiben másként nincs feltüntetve, úgy a jelen leírásban bemutatott vegyületek magukban foglalják e vegyületek racemátjait, különálló enantiomerjeit, diasztereomerjeit vagy ezek elegyét.

Ismeretes az is, hogy az (I) általános képletű vegyületek különböző tautomer alakban képződhetnek, így mindegyik tautomer alak a találmány részét képezi. Hacsak másként nincs feltüntetve, a leírásban bemutatott vegyületek magukban foglalják az össze tautomer alakot, valamint ezek elegyeit.

A találmány előnyös vegyületei

A találmány szerinti vegyületek közül némelyek különösen előnyösek és figyelemre méltóak. Az előnyös vegyületek némely csoportját az alábbi összefoglalás szemlélteti. Hangsúlyozni kívánjuk, hogy az egyes csoportokban szereplő adatok kombinálhatók egyéb csoportokban szereplő adatokkal, ily módon további előnyös vegyületek alakíthatók ki.

- a) A^1 , A^2 és A^3 jelentése szénatom;
- b) a Het csoport X-hez képest orto-helyzetben van jelen;
- c) a Het helyén álló csoport adott esetben 1-3 szubsztituenst hordoz, ahol szubsztitutensként egymástól függetlenül választható halogénatom, hidroxil-, oxo-, ciano-, nitro-, fenil-, benzil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, $-COR^8$, $-CO_2R^8$, $-CONR^8R^8$, $-NR^8R^8$, $-NHCO$ -(1-4 szénatomos alkil), $-NHCO$ -(fenil), $-NHCO$ -(benzil), $-SR^8$, $-SO$ -(1-4 szénatomos alkil), $-SO_2$ -(1-4 szénatomos alkil), $-SO_2(NR^8R^8)$, $-OCO$ -(1-4 szénatomos alkil), $-OCO_2R^8$ vagy

- CONR^8R^8 , ahol R^8 jelentése egymástól függetlenül mindegyik előfordulásánál hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

d) Het jelentése adott esetben szubsztituált 5 tagból álló, benzocsoporttal nem kondenzált gyűrű, amelyben egy vagy két heteroatom van jelen, ahol a heteroatom egymástól függetlenül választható kénatom, oxigénatom és nitrogénatom közül;

e) Het jelentése furán-, izotiazol-, izoxazol-, oxazol- vagy tioféngyűrű, ahol ezen Het csoportok adott esetben egy fluoratómmal, metil-, ciano-, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ vagy $-\text{COCH}_3$ csoporttal lehetnek szubsztituálva;

f) Het jelentése tien-2-il-, tien-3-il-, tiazol-2-il-, izoxazol-3-il-, izoxazol-5-il- vagy izotiazol-5-il-csoport;

g) Het jelentése tien-2-il-csoport, amely adott esetben egy fluoratómmal, metil-, ciano-, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ vagy $-\text{COCH}_3$ csoporttal lehet szubsztituálva;

h) Het jelentése tien-2-il-csoport;

i) R^1 , R^{1a} és R^{1b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos halogén-alkil- vagy $-\text{SO}_2$ -(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

j) R^1 jelentése hidrogénatom, metil-, etilcsoport, $-\text{CF}_3$, klóratom vagy fluoratom;

k) R^1 jelentése hidrogénatom, metilcsoport, klóratom vagy fluoratom;

l) R^1 jelentése hidrogénatom vagy fluoratom;

m) R^1 jelentése hidrogénatom;

n) R^{1a} jelentése hidrogénatom, metil-, etilcsoport, $-\text{CF}_3$, klóratom vagy fluoratom;

o) R^{1a} jelentése hidrogénatom, metilcsoport, klóratom vagy fluoratom;

p) R^{1a} jelentése hidrogénatom;

q) R^{1b} jelentése hidrogénatom, metil-, etilcsoport, $-\text{CF}_3$, klóratom vagy fluoratom;

- r) R^{1b} jelentése hidrogénatom, metilcsoport, klóratom vagy fluoratom;
- s) R^{1b} jelentése hidrogénatom;
- t) R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- u) R^2 jelentése hidrogénatom;
- v) R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- w) R^3 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
- x) R^4 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
- y) R^3 és R^4 jelentése egyaránt metilcsoport;
- z) R^8 jelentése minden egyes elfordulásánál egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- aa) X jelentése OCH_2 ;
- bb) X^1 jelentése vegyértékkötés, metilén- vagy etiléncsoport;
- cc) X^1 jelentése metiléncsoport;
- dd) az X^2 helyében álló csoport X^1 -hez viszonyítva para-helyzetben van jelen;
- ee) X^2 jelentése vegyértékkötés vagy O;
- ff) X^2 jelentése O vagy CH_2 ;
- gg) X^2 jelentése O;
- hh) az X^3 helyében álló csoport adott esetben 1-3 szubsztituenst hordoz, ahol szubsztituensként választható egymástól függetlenül halogénatom, hidroxil-, oxo-, ciano-, nitro-, fenil-, benzil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, $-COR^8$, $-CO_2R^8$, $-CONR^8R^8$, $-NR^8R^8$, $-NHCO$ -(1-4 szénatomos alkil), $NHCO$ -(fenil), $NHCO$ -(benzil), $-SR^8$, $-SO$ -(1-4 szénatomos alkil), $-SO_2$ -(1-4 szénatomos alkil), $-SO_2$ -(NR^8R^8), $-OCO$ -(1-4 szénatomos alkil), $-OCO_2R^8$ vagy $-OCONR^8R^8$ csoport közül;

- ii) X^3 jelentése fenil-, piridil-, tienil- vagy furilcsoport, ahol az X^3 helyén álló csoportok 1-3 szubsztituenst hordoznak, szubsztituensként fluoratom, klóratom, ciano-, hidroxil-, metil-, etil-, trifluor-metil-, metoxi-, etoxi-, aminocsoport, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONR}^8\text{R}^8$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SOCH}_3$, $-\text{SOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ vagy $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ csoport közül választva;
- jj) X^3 jelentése fenil-, piridil-, tienil- vagy furilcsoport, ahol az X^3 helyében álló csoportok 1-3 szubsztituenst hordozhatnak, szubsztituensként választható fluoratom, ciano-, hidroxil-, metil-, etil-, metoxi-, etoxi-, amino-, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SOCH}_3$, $-\text{SOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ vagy $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ csoport közül;
- kk) X^3 jelentése fenil-, piridil-, tienil- vagy furilcsoport, ahol az X^3 helyében álló csoportok 1-3 szubsztituenst hordozhatnak, szubsztituensként választható fluoratom, amino-, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, ciano-csoport, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, vagy $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ csoport közül;
- ll) X^3 jelentése fenil-, piridil- vagy piridazinilcsoport, ahol az X^3 helyében álló csoport egy vagy két szubsztituenst hordoz, ahol szubsztituensként választható klóratom, cianocsoport, $-\text{CONH}_2$ vagy $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ csoport közül;
- mm) X^3 jelentése fenil-, piridil-, tienil- vagy furilcsoport, ahol az X^3 helyében álló csoport egy ciano- vagy egy $-\text{CONH}_2$ csoporttal van szubsztituálva;
- nn) X^3 jelentése fenil- vagy piridilcsoport, ahol az X^3 helyében álló csoport ciano- vagy egy $-\text{CONH}_2$ csoporttal van szubsztituálva;
- oo) X^3 jelentése piridilcsoport, amely egy ciano- vagy egy $-\text{CONH}_2$ csoporttal van szubsztituálva;
- pp) X^3 jelentése 5-ciano- vagy 5-karboxamido-pirid-2-il-csoport;

- qq) X^3 jelentése 4-ciano- vagy 4-karboxamido-fenil-csoport;
- rr) X^3 jelentése 3-ciano- vagy 3-karboxamido-pirid-2-il-csoport;
- ss) X^3 jelentése 2-ciano- vagy 2-karboxamido-fenil-csoport;
- tt) az (I) általános képletű vegyület savaddíciós sót képez;
- uu) az (I) általános képletű vegyület hidrokloridsót képez;
- vv) az (I) általános képletű vegyület glikolátsót képez;
- ww) az (I) általános képletű vegyület hemifumarátsót képez.

Előállítás

Az (I) általános képletű vegyületek előállítását az alábbi reakcióvázlatok és példák mutatják be.

Az 1. reakcióvázlattal bemutatott eljárást az epoxidok szokásos aminezési körülményei között végezzük. Így például (II) általános képletű epoxid vegyületeket (III) általános képletűaminszármazékkal reagáltatunk rövidszénláncú alkoholban, dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban vagy acetonban, oldószerként előnyösen etanol, izopropanol, n-butanol vagy terc-butanol lehet jelen, a műveletet szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük, előnyösen 40°C és 90°C között. A reakciót általában Atkins és munkatársai közleményében ismertetett körülmények között végezzük [Tet. Let., 27, 2451 (1986)]. Eszerint a reakcióban részt vevő komponenseket dimetil-szilil-acetamid jelenlétében poláros aprotikus oldószerben elegyítjük, ahol oldószerként választható acetonitril, dimetil-formamid, aceton, dimetil-szulfoxid, dioxán, dietil-glikol-dimetil-éter, tetrahidrofurán vagy egyéb poláros aprotikus oldószer, amelyben a reagensek oldhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek Suzuki kapcsolási módszerrel is előállíthatók, ezen műveletet a 2. reakcióvázlat mutatja be.

Eszerint egy (IV) általános képletű vegyületet az 1. reakcióvázlatnál leírtak szerint (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. Az így nyert (V) általános képletű aril-halogenid-származékot heteroaril-bórsavval, aril-bórsav-észterrel vagy aril-bórsav-gyűrűs észterrel, előnyösen aril-bórsavval reagáltatjuk az aromás halogenideknek aril-bórsavakkal vagy származékaikkal végzett kapcsolás szokásos körülményei között.

Ezen kapcsolási műveletet a szakirodalomban általában Suzuki kapcsolásként ismerik. A szakember számára nyilvánvaló, hogy jelen Suzuki kapcsolási lépésnél aril-triflát is alkalmazható aril-halogenid helyett.

Az 1. és 2. reakcióvázlatnál alkalmazott kiindulási epoxid vegyületek a technika állásából ismert módszerekkel állíthatók elő a szakember számára jól ismert módon, a (II) és (IV) általános képletű epoxid vegyületek előállítása történhet például a 4 663 334 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, a 171209 számú európai szabadalmi bejelentésben ismertetett módszer szerint, valamint Korn és munkatársai közleményében [J. Pharm. Sci., 69(9), 1010-13 (1980)] leírt eljárással, továbbá a leírásban az előállítási részben referenciaként említett közlemények szerint. Az X helyében OCH_2 vagy SCH_2 csoportot tartalmazó (II) általános képletű epoxid származékok a 3. reakcióvázlattal szemléltetett módszerrel állíthatók elő, ahol a képletekben R^9 jelentése OH vagy SH, továbbá X' jelentés $-\text{OCH}_2$ vagy $-\text{SCH}_2$ csoport.

Eszerint ekvimoláris mennyiségű (VI) általános képletű vegyületet és (2S)-(+)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonátot közömbös oldószerben, így acetonban feloldunk, majd az oldatot kis feleslegben gyenge bázissal, mint kálium-karbonáttal kezeljük. A szuszpenziót ezután visszafolyatós hűtő alkalmazásával keverés közben 16-20 óra hosszat forraljuk, így (II-a) általános képletű vegyületekhez jutunk. Az X helyében OCH_2 vagy SCH_2 csoportot tartalmazó (IV) általános képletű vegyületek hasonló módon állíthatók elő.

Az 1. és 2. reakcióvázlatnál kiindulási anyagként alkalmazott (III) általános képletű amino vegyületek ismert módszerekkel állíthatók elő. Így például X^2 helyében oxigénatomot tartalmazó (III) általános képletű aminszármazékok előállítása a 4. reakcióvázlatban részletesen bemutatott módszer szerint történhet.

Ennek értelmében (VII) általános képletű aril-alkil-alkohol vegyületet felesleges mennyiségű (5 mól/ekvivalens) (VIII) általános képletű vegyülettel ismert módon reagáltatva [lásd például: Sh. Prikl. Kin., 45, 1573-77 (1972)] (IX) általános képletű vegyületekhez jutunk. A műveletet oly módon is végezhetjük, hogy a reagenseket aprotikus oldószerben, előnyösen diglimben elkeverjük és ehhez kálium-terc-butoxidot (0,5 mól/ekvivalens) adunk. A reakcióelegyet általában visszafolyató hűtő alkalmazásával mindaddig hőkezeljük, amíg az elegyben lévő vizet teljes mennyiségben el nem távolítjuk, általában ez 2-8 óra alatt megtörténik. Az így nyert (IX) általános képletű vegyületet nemesfém katalizátor jelenlétében hidrogénezve (X) általános képletű vegyületekhez jutunk. A hidrogénezést 1×10^5 és $4,1 \times 10^5$ Pa közötti nyomáson (előnyösen $3,4 \times 10^5$ Pa nyomáson) hidrogéngáz segítségével végezzük különféle oldószerek (előnyösen metanol/ecetsav) alkalmazásával, a hidrogénezés különböző hőmérsékleten, előnyösen 50°C -on történhet, katalizátorként előnyösen 5 %-os aktívszenes palládium (toluollal denaturált etanollal nedvesítve) alkalmazható jól ismert módon.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy a (X) általános képletű vegyületeket különböző halogenid származékokkal reagáltatva (III-a) általános képletű éter vegyületeket kapunk. A kapcsolás a szakirodalomból jól ismert módszerekkel történhet, előnyösen úgy járunk el, hogy a kiindulási vegyületeket N,N-dimetil-acetamidban és toluolban elegyítjük kálium-karbonát jelenlétében. A reakcióelegyet ezután visszafolyató hűtő alkalmazásával 5-24 óra hosszat hőkezeljük, ezen idő alatt a reakció végbemegy és a reakcióelegyben lévő vizet eltávolítjuk.

A (VI), (VII) és (VIII) általános képletű vegyületek a kereskedelemben beszerezhetők, a szakirodalomból jól ismertek vagy a szakirodalomból ismert vagy jelen leírásban bemutatott módszerrel előállíthatók.

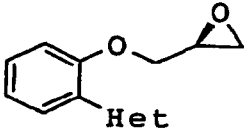
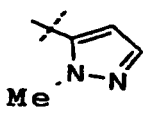
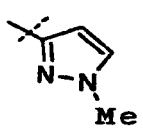
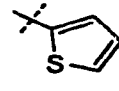
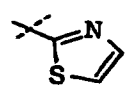
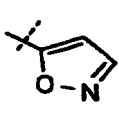
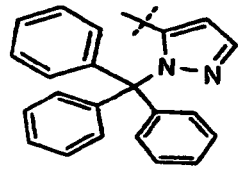
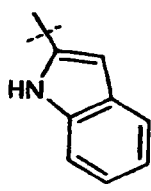
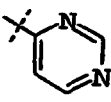
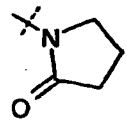
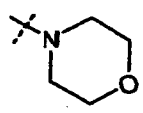
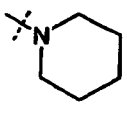
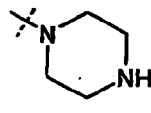
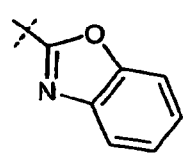
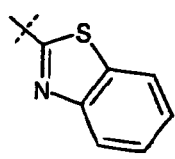
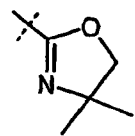
Az alább bemutatott előállítások, példák és készítmények a találmány teljesebb megértését szolgálják. Ezek a korlátozás szándéka nélkül a találmány szemléltetését biztosítják.

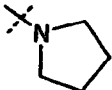
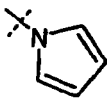
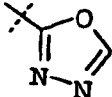
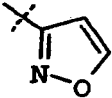
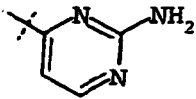
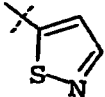
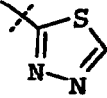
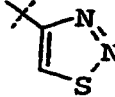
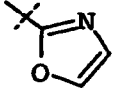
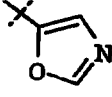
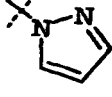
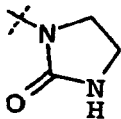
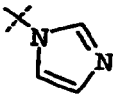
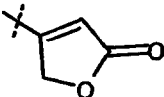
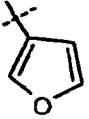
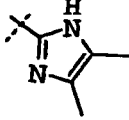
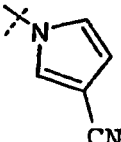
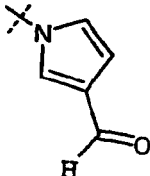
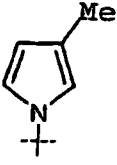
Előállítások

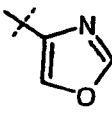
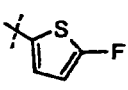
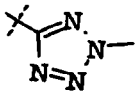
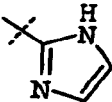
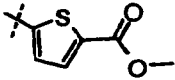
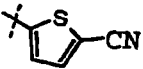
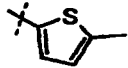
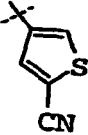
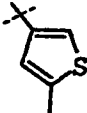
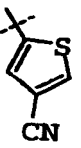
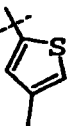
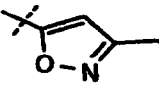
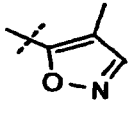
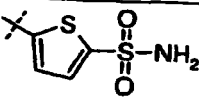
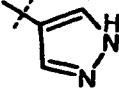
(II) és (IV) általános képletű epoxid vegyületek

Az 1-21., 23-54., valamint az 56-74. számú epoxid vegyületeket az 1. reakcióvázlatnál ismertetett módszerhez használjuk fel. A 22. és 55. számú epoxidokat a 2. reakcióvázlat szerinti módszerhez alkalmazzuk. Mindezen epoxid vegyületeket az 1. és 2. táblázat szemlélteti.

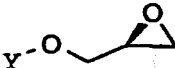
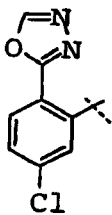
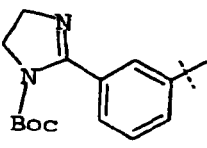
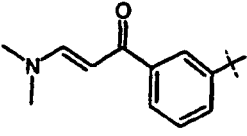
1. T á b l á z a t

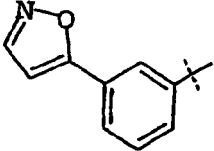
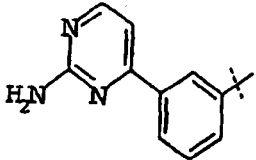
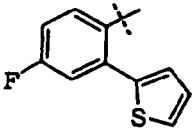
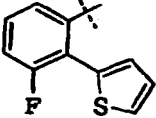
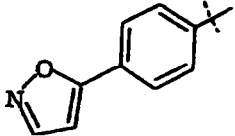
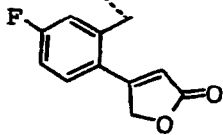
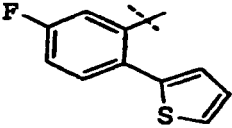
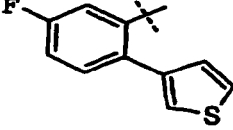
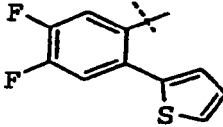
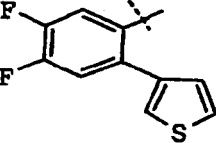
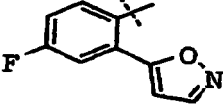
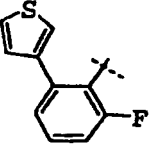
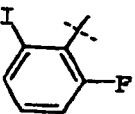
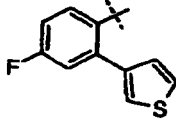
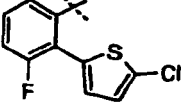
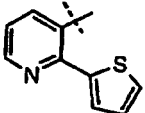
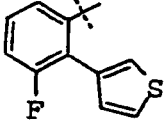
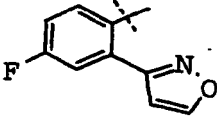
		
Het =	Het =	Het =
 1	 2	 3
 4	 5	 6
 7	 8	 9
 10	 11	 12
 13	 14	 15

 16	 17	 18
 21	 22	 23
 27	 28	 29
 32	 33	 34
 35	 36	 38
 40	 41	 43
 45	 46	 47

		
54	58	62
		
63	64	65
		
66	67	68
		
69	70	71
		
72	73	74

2. Táblázat

		
Y =	Y =	Y =
		
19	20	24

 25	 26	 30
 31	 37	 39
 48	 49	 50
 51	 52	 53
 55	 56	 57
 59	 60	 61

1. számú epoxid

810 mg (4,65 mmól) 2-(1-metil-pirazol-5-il)-fenol, 1,45 g (5,58 mmól) (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonát, 771 mg (5,58 mmól) kálium-karbonát és 40 ml aceton elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 16 óra hosszat forraljuk, ezután az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, a szilárd anyagot szűrővel eltávolítjuk. A szűrletet betöményítve és a nyers maradékot szilikagélen tisztítva (40 % etil-acetát/hexán) 956 mg cím szerinti epoxid vegyületet kapunk.

2. számú epoxid

2,54 g (15,4 mmól) 2-(3-hidroxi-2-propen-1-on-1-il)-fenol [J. Am. Chem. Soc., 72, 3396 (1950)] 7 ml metanollal készült oldatához 1,23 ml (23,2 mmól) metil-hidrazint adunk, majd az elegyet 100°C hőmérsékleten 1 óra hosszat hőkezeljük. Lehűtés után a reakcióelegyet 100 ml vízzel meghígítjuk, majd 1 óra hosszat keverjük. A csapadékot szűrővel elkülönítve és szilikagélen tisztítva (30 % etil-acetát/hexán) 811 mg 2-(1-metil-pirazol-3-il)-fenolhoz jutunk.

800 mg (4,59 mmól) 2-(1-metil-pirazol-3-il)-fenol, 1,42 g (5,51 mmól) (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonát, 515 mg (5,51 mmól) kálium-terc-butoxid és 30 ml tetrahidrofurán elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával 16 óra hosszat forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és telített vizes ammónium-klorid-oldathoz öntjük. A vizes fázist etil-acetáttal háromszor extraháljuk, az egyesített extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. A nyers terméket szilikagélen tisztítva (40 % etil-acetát/hexán) 785 mg cím szerinti epoxid származékhoz jutunk.

6. számú epoxid

1,60 g (10 mmól) 2-(pirazol-5-il)-fenol [Catalan és munkatársai, J. Am. Chem. Soc., 114(13), 5039-48 (1992)], 5,6 ml (40,0 mmól) trietil-amin és 55 ml acetonitril elegyét nitrogéngáz bevezetése közben jeges fürdőn lehűtjük, majd 1,52 ml (12,0 mmól) klór-trimetil-szilánt csepegtetünk hozzá. Az adagolás befejezte után a jeges fürdőt eltávolítjuk, a reakcióelegyet 1 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet keverés közben szobahőmérsékleten egy éjszakán át 2,78 g (10,0 mmól) tritil-kloriddal reagáltatjuk, ezután 1 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyet betöményítjük, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat hozzáadása után 3x50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítva és betöményítve viszkózus olajhoz jutunk. Az olajat 20 % etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítva 1,72 g N-tritil-2-(pirazol-5-il)-fenolt kapunk.

1,72 g (4,27 mmól) fentiek szerint közbenső termékként kapott fenol vegyület oldatát 1,11 g (4,27 mmól) (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatjuk lényegében a 2. epoxid előállításánál leírtak szerint azzal az eltéréssel, hogy a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 48 óra hosszat forraljuk, majd a nyers terméket etil-acetátból történő átkristályosítással tisztítjuk; így 860 mg cím szerinti epoxidot kapunk.

7. számú epoxid

51,5 g (476 mmól) fenil-hidrazin és 64,8 g (476 mmól) 2-hidroxi-acetofenon 280 ml vízmentes etanollal készült oldatát visszafolyató hűtő alkalmazásával 6 óra hosszat keverés közben forraljuk. Lehűtés után a keletkezett kristályokat szűréssel elkülönítjük, hideg etanollal mossuk, vákuumban 50°C hőmérsékleten szárítjuk, így 73 g hidrazon származékot kapunk (68 %). E vegyületet ezután 7 g nikkel-kloriddal elegyítve az elegyet nitrogénatmoszférában 3 óra hosszat 240°C hőmérsékleten tartjuk. Lehűtés után az elegyet 800 ml diklór-metánban szuszpendáljuk, a keletkezett sót szűréssel eltávo-

lítjuk, a szűrletet betöményítjük. Az így nyert kristályokat szűrővel elkülönítjük, 50 ml diklór-metánnal mossuk, vákuumban 40°C hőmérsékleten szárítjuk, amikor is 16,1 g 2-(2-indolil)-fenolt kapunk (hozam: 24 %). Az így nyert fenolos terméket lényegében az 1. epoxid előállításánál leírtak szerint (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatva a címszerinti epoxid vegyülethez jutunk.

8. számú epoxid

30 mg (220 mmól) 2-hidroxi-acetofenont dimetil-formamid és dimetil-acetétál elegyével 70°C hőmérsékleten 5 óra hosszat keverjük, ezután az elegyet lehűtjük, a keletkezett szilárd anyagot dietil-éterből átkristályosítjuk. Az így nyert közbenső terméket 200 ml vízmentes etanolban feloldjuk, majd 63,5 g (0,61 mmól) formamidin-acetátot adunk hozzá. 14 g (0,61 mól) nátrium 450 ml etanollal készült oldatát több részletben a fenti elegyhez adjuk, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával 18 óra hosszat forralást végzünk, ezután az elegyet ledesztilláljuk. A maradékot diizopropil-éterből átkristályosítva 3,6 g (2-(pirimidin-4-il)-fenolt kapunk szilárd termék formájában (hozam: 10 %). Az így nyert fenolos terméket lényegében az 1. számú epoxid előállításánál leírtak szerint (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatva a cím szerinti epoxid vegyülethez jutunk.

19. számú epoxid

475 mg (2,55 mmól) 4-klór-2-hidroxi-benzoészav-hidrazid (Chemical Abstracts, 93, 7808) és 3,6 ml trietil-ortoformát elegyét 130°C hőmérsékleten 3,5 óra hosszat hőkezeljük. Lehűtés után a keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítjük. A szűrőlepenyt metanolból átkristályosítva 173 mg 5-klór-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-fenolt kapunk (hozam: 35 %). Az így nyert fenolos terméket lényegében az 1. számú epoxid előállí-

tásánál leírtak szerint (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatjuk, így 170 mg cím szerinti epoxid vegyületet kapunk (hozam: 69 %).

20. számú epoxid

5,48 g (36,0 mmól) 3-hidroxi-benzoészter és 9,85 g (42,4 mmól) 1,2-diamino-etán-monotozilát elegyét 210°C hőmérsékleten 7 óra hosszat hőkezeljük. Lehűtés után az elegyet 2 normál vizes nátrium-hidroxid-oldattal elkeverjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. A vizes fázisban képződő csapadékot szűréssel elkülönítjük, vákuumszárítás után 1,3 g 2-(3-hidroxi-fenil)-imidazolin-t kapunk (hozam: 22 %).

0,895 g (5,52 mmól) 2-(3-hidroxi-fenil)-imidazolin 11 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 11 ml vizet, 1,5 g (10,8 mmól) kálium-karbonátot, majd 1,2 g (5,5 mmól) di-terc-butyl-dikarbonátot adunk. Az így készített elegyet egy éjszakán át keverjük, majd 120 mg további di-terc-butyl-dikarbonát hozzáadása után a keverést néhány óra hosszat folytatjuk. Az elegyet ekkor vízzel meghígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, diklór-metán/etanol gradiens 20:1-ig) 615 mg (2-(3-hidroxi-fenil)-imidazolin-1-il)-karbonsav-terc-butyl-észtert kapunk (hozam: 42 %). Ezen Boc-csoporttal védett termékből 610 mg-ot (2,33 mmól) lényegében az 1. epoxid előállításánál leírtak szerint (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatva 720 mg cím szerinti epoxid vegyületet kapunk (hozam: 97 %).

22. számú epoxid

5,00 g (22,7 mmól) 2-jód-fenol, 5,89 g (22,7 mmól) (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonát és 3,44 g (24,9 mmól) kálium-karbonát 150 ml metil-etil-ketonnal készült elegyét visszafolyatós hűtő alkalmazásával 18 óra hosszat forraljuk. Lehűtés után a kelet-

kezett sókat szűrőssel eltávolítjuk. A szűrőleplenyt diklór-metánnal alaposan átöblítjük, majd a szűrletet betöményítjük. A maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, hexán → hexán/etil-acetát gradiens 100 → 90:10) a cím szerinti vegyületet kapjuk.

23. számú epoxid

1,21 g (52,6 mmól) nátriumot 200 ml metanolhoz adva nátrium-metoxid-oldatot készítünk. 12,41 g (129,9 mmól) guanidin-hidroklorid és 5,0 g (26,15 mmól) 3-(dimetil-amino)-1-(2-hidroxi-fenil)-2-propen-1-on [J. Heterocyclic Chem., 14, 345 (1977)] hozzáadása után az elegyet egy éjszakán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyben lévő oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékhoz vizet adunk. A keletkezett csapadékot szűrőssel elkülönítve és vákuumban szárítva 4,25 g 2-amino-4-(2-hidroxi-fenil)-pirimidint kapunk (hozam: 87 %). Ezen pirimidin prekuzort lényegében az 1. számú epoxid előállításánál leírtak szerint (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatva 2,05 g cím szerinti epoxid származékhoz jutunk (hozam: 37,5 %).

24. számú epoxid

20,0 g (146,9 mmól) 3-hidroxi-acetofenon és 26,26 g (220,4 mmól) N,N-dimetil-formamid-dimetil-acetál elegyét egy éjszakán át 100°C hőmérsékleten hőkezeljük. Csökkentett nyomáson ezután az acetál feleslegét eltávolítva és kromatográfiás tisztítást végezve (szilikagél, diklór-metán/etanol 9:1) 10,32 g 3-(dimetil-amino)-1-(3-hidroxi-fenil)-2-propen-1-ont kapunk. Az így nyert enon közbenső terméket lényegében az 1. epoxid előállításánál leírtak szerint (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatva 5,02 g cím szerinti epoxid származékhoz jutunk (hozam: 78 %).

25. számú epoxid

2,2 g (11,5 mmól) 3-(dimetil-amino)-1-(3-hidroxi-fenil)-2-propen-1-on és 1,17 g (16,8 mmól) hidroxil-amin-hidroklorid 45 ml dioxán/víz 1:1 arányú eleggyel készült oldatát 60°C hőmérsékleten 2 óra hosszat hőkezeljük. A reakcióelegyet jeges vízhez öntjük, a keletkezett csapadékot szűrővel elkülönítve, vízzel mosva és vákuumban szárítva 1,4 g 3-(5-izoxazolil)-fenolt kapunk (hozam: 75,5 %). Az így nyert fenolos terméket az 1. számú epoxid előállításánál leírtak szerint (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatva 1,33 g cím szerinti epoxid vegyületet kapunk (70 %).

26. számú epoxid

2-Amino-4-(3-hidroxi-fenil)-pirimidint (előállítása lényegében a 2-amino-4-(2-hidroxi-fenil)-pirimidin előállításánál leírtak szerint történik) az 1. számú epoxidnál ismertetett módszer szerint (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatva a cím szerinti epoxid vegyületet kapjuk.

30. számú epoxid

113 ml dioxánhoz 4,25 g (24,9 mmól) 2-metoxi-5-fluor-fenil-bórsavat, 3,65 g (22,7 mmól, 0,9 ekvivalens) 2-bróm-tiofént és 37 ml 2 mól/l koncentrációjú kálium-karbonát oldatot adunk. 0,03 ekvivalens palládium(0)-tetrakisz-trifenil-foszfín hozzáadása után az elegyet 85°C hőmérsékleten 3 óra hosszat hőkezeljük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, majd etil-acetát és víz elegyéhez öntjük. A vizes fázist etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáttal szárítva és betöményítve barna színű olajhoz jutunk, ezt flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (20 % toluol/hexán) 11,5 g 2-(tien-2-il)-4-fluor-anizolt kapunk (hozam: 90 %).

11,0 g (52,8 mmól) fentiek szerint előállított védett terméket 110 g piridin-hidrokloriddal demetilezünk (oldószer nélkül), a műveletet 200°C hőmérsékleten 3 óra hosszat végezzük. A reakcióelegyet jeges vízhez öntjük, majd etil-acetátot adunk hoz-

zá. A fázisok szétválasztása után a szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. Az így nyert barna színű szilárd terméket flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (etil-acetát/hexán 1:3) 7,82 g 2-(tien-2-il)-4-fluor-fenolhoz jutunk (hozam: 77 %). Az így nyert fenolos terméket az 1. számú epoxid előállításánál leírtak szerint (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatva a cím szerinti epoxid vegyületet kapjuk.

31. számú epoxid

Kiindulási anyagként 2-metoxi-6-fluor-fenil-bórsavat és 2-bróm-tiofént alkalmazva és a 30. számú epoxid előállításánál leírtak szerint eljárva állítjuk elő a 31. számú epoxid származékot.

33. számú epoxid

10,0 g (73,4 mmól) 2-metoxi-benzaldehid, 14,34 g (73,4 mmól) tozil-metil-izocianid és 10,14 g (73,4 mmól) kálium-karbonát 220 ml metanollal készült elegyét visszafolyatós hűtő alkalmazásával 6 óra hosszat forraljuk. Csökkentett nyomáson az oldószert eltávolítva a maradékot 800 ml jeges vízhez öntjük. A keletkezett csapadékot szűréssel elkülönítve, vízzel mosva és vákuumban szárítva 9,05 g 5-(2-metoxi-fenil)-oxazolt kapunk (hozam: 70 %).

3,0 g (17,1 mmól) fentiek szerint nyert oxazol vegyület 215 ml diklór-metánnal készült és 0°C hőmérsékletre lehűtött oldatához óvatosan 36 ml, diklór-metánnal készült 1 mól/l koncentrációjú bór-tribromid-oldatot csepegtetünk. Az elegyet egy éjszaka át szobahőmérsékleten keverjük, majd óvatosan 50 ml jeges vizet adunk hozzá. A vizes fázist 50 ml diklór-metánnal extraháljuk, az egyesített extraktumokat nátrium-szulfáttal szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. 70 ml diklór-metán hozzáadása után csapadék válik le, ezt szűréssel elkülönítjük, 15 ml diklór-metánnal

hőkezeljük, majd ismét szűrjük, így 3,16 g 2-(5-oxazolil)-fenolt kapunk. Az így nyert fenolos terméket lényegében az 1. számú epoxid előállításnál leírtak szerint (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatjuk, így 400 mg cím szerinti epoxid vegyületet kapunk (hozam: 9,5 %).

34. számú epoxid

2 ekvivalens 2-metoxi-fenil-bórsavat és 1 ekvivalens pirazolt réz(II)-acetát katalizátor jelenlétében összekapcsolunk [a műveletet a Tetrahedron Lett. 39, 2941-44 (1998) közleményben ismertetett módszer szerint végezzük], majd az így nyert terméket bór-tribromiddal diklór-metán-oldatban demetilezve [lásd például Synth. Commun. 27(20), 3581-90, (1997)] 2-(pirazol-1-il)-fenolt kapunk. Az így nyert fenolos terméket lényegében az 1. epoxid előállításánál leírtak szerint (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatva a cím szerinti epoxid vegyületet kapjuk.

35. számú epoxid

2-(Imidazolidin-2-on-1-il)-anizolt [DE 2528079 számú német közrebocsátási irat (1977)] bór-tribromiddal demetilezünk, majd az így nyert 2-(imidazolidin-2-on-1-il)-fenolt lényegében az 1. számú epoxid előállításánál leírtak szerint (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatjuk; így a cím szerinti epoxid vegyülethez jutunk.

36. számú epoxid

2-(Imidazol-1-il)-anizolt [Sitkina L. M., Simonov A. M., Khim. Geterotsikl. Soedin 143 (1966)] bór-tribromiddal demetilezünk, majd az így nyert 2-(imidazol-1-il)-fenolt lényegében az 1. számú epoxid előállításánál leírtak szerint (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

37. számú epoxid

4-Hidroxi-acetofenonból kiindulva 3-(dimetil-amino)-1-(4-hidroxi-fenil)-2-propen-1-ont állítunk elő, a műveletet lényegében a 3-(dimetil-amino)-1-(3-hidroxi-fenil)-2-propen-1-on előállításánál leírtak szerint (24. epoxid) végezzük. 4-(5-izoxazolil)-fenolt állítunk elő 3-(dimetil-amino)-1-(4-hidroxi-fenil)-2-propen-1-onból kiindulva, a műveletet lényegében a 3-(5-izoxazolil)-fenol előállításánál leírtak szerint (25. epoxid) végezzük. Az így nyert fenolos terméket lényegében az 1. epoxid előállításánál leírtak szerint (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatva a cím szerinti epoxid vegyülethez jutunk.

45. számú epoxid

1,22 g (17,6 mmól) hidroxil-amin-hidroklorid 7,7 ml ecetsavanhidriddel készült szuszpenziójához 3 g (16 mmól) 2-(3-formil-1-pirrolil)-fenolt és 17,6 mmól trietil-amint adunk, majd az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával 5 óra hosszat keverjük, ezután betöményítjük, a maradékot 50 ml etanolban feloldjuk, majd 10 percig 50 ml 2 normál vizes nátrium-hidroxid-oldattal keverjük. Az elegyet vizes sósavoldattal semlegesítjük, etil-acetáttal extraháljuk, majd a szerves fázist szárítjuk és betöményítjük. A maradékot kromatográfiás művelettel tisztítva (toluol/etanol 9:1) 2,4 g 2-(3-ciano-1-pirrolil)-fenolt kapunk (hozam: 92 %). Az így nyert fenolos terméket lényegében az 1. számú epoxid előállításánál leírtak szerint (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatva a cím szerinti epoxid vegyületet kapjuk.

47. számú epoxid

2,9 g (15,5 mmól) 2-(3-formil-1-pirrolil)-fenol 50 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához 1,94 g (31 mmól) nátrium-ciano-bórhidridet és 5,7 ml (47 mmól) bór-trifluorid-dietil-éterátot adunk. Az így nyert oldatot szobahőmérsékleten 3 óra hosszat

keverjük. 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát hozzáadása után az elegyet 1 óra hosszat keverjük, majd terc-butil-metil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist szárítva és betöményítve, majd a maradékot kromatográfiás művelettel tisztítva (toluol/etanol 9:1) 300 mg 2-(3-metil-1-pirrolil)-fenolt kapunk (hozam: 11 %). Az így nyert fenolos terméket lényegében az 1. számú epoxid előállításánál leírtak szerint (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatva a cím szerinti epoxid vegyülethez jutunk.

48. számú epoxid

0,87 ml (7,9 mmól) 2-bróm-5-fluor-fenol és 2,02 g (15,8 mmól) 2-tiofén-bórsavat 100 ml dioxánban feloldunk. Az így nyert oldatot argongázzal átáramoltatjuk, majd 456 mg (0,395 mmól) tetrakis(trifenil-foszfin)-palládiumot és 2 ml 2 mól/l koncentrációjú vizes nátrium-karbonát-oldatot (20 mmól) adunk hozzá. Az elegyet argongázzal ismét átöblítjük, majd visszafolyatós hűtő alkalmazásával 100°C hőmérsékleten 15 óra hosszat forraljuk. Az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd az elegyet leszűrjük. A szűrletet ledesztilláljuk, a maradékot diklór-metánnal felvesszük és vízzel extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot kromatográfiás művelettel tisztítva ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 100:0 $\rightarrow$ 98:2 gradiens) 1,13 g 2-(tien-2-il)-5-fluor-fenolt kapunk (hozam: 74 %).

2-(Tien-2-il)-5-fluor-fenolt az 1. epoxid előállításánál leírtak szerint (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatva a cím szerinti epoxid származékhoz jutunk.

49-51. számú epoxidok

2-Bróm-5-fluor-fenolt tiofén-3-bórsavval kapcsolunk össze; 2-bróm-4,5-difluor-fenolt tiofén-2-bórsavval kapcsolunk össze; továbbá 2-bróm-4,5-difluor-fenolt tiofén-3-bórsavval kapcsolunk össze, e műveleteket lényegében a 48. epoxid előállításánál ismertetett Suzuki reakcióval végezzük; a reakciók eredményeként 2-(tien-3-il)-5-fluor-

-fenolt; 2-(tien-2-il)-4,5-difluor-fenolt, valamint 2-(tien-3-il)-4,5-difluor-fenolt kapunk. Az így nyert fenolos termékeket az 1. számú epoxid előállításánál leírtak szerint (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatva a cím szerinti epoxid vegyületet kapjuk.

52-61. számú epoxidok

21,0 g (126 mmól) 6-fluor-kromán-4-on 105 ml ecetsavval készült oldatához 6,5 ml (126 mmól) brómot adagolunk olyan ütemben, hogy az elegy hőmérséklete 25°C alatt maradjon. Az adagolás befejeződése után a reakcióelegyet 2 óra hosszat keverjük, majd 1 liter jeges vízhez öntjük. Az így nyert elegyet egy éjszakán át keverjük. A keletkezett csapadékot szűréssel elkülönítve, majd szárítószekrényben szárítva 21 g 3-bróm-6-fluor-kromán-4-ont kapunk.

14 g (57 mmól) fentiek szerint előállított vegyület 100 ml trietil-aminnal készült oldatát visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 óra hosszat keverés közben forraljuk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, majd betöményítjük, a maradékot kloroformban felvesszük, ezt 2 normál vizes sósavoldattal és vízzel mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk és betöményítjük. A maradékot forró etil-acetátból átkristályosítjuk.

5,25 g (32,0 mmól) fentiek szerint előállított 6-fluor-kromén-4-on és 4,65 (67,2 mmól) hidroxil-amin-hidroklorid 180 ml etanollal készült oldatát visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben forraljuk. 18 óra eltelte után az oldatot lehűtjük és betöményítjük. A maradékot toluollal felvesszük, szűrés után 690 mg 4-fluor-2-(izoxazol-5-il)-fenolt kapunk, a szűrletből 594 mg 4-fluor-2-(izoxazol-3-il)-fenol volt elkülöníthető. Az így nyert fenolos termékeket egymástól elkülönítve (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatjuk az 1. számú epoxid előállításánál leírtak szerint; így a cím szerinti epoxid vegyülethez jutunk.

53. számú epoxid

1,35 g (5,36 mmól) 2-fluor-6-(tien-3-il)-anizolt állítunk elő Suzuki kapcsolási módszerrel, kiindulási anyagként 2-fluor-6-jód-anizolt és tiofén-3-bórsavat használunk; a műveletet az alábbiakban ismertetett 4b reprezentatív módszer szerint végezzük (hozam, 1,05 g, 94 %).

1,0 g (4,8 mmól) fentiek szerint előállított anizolt felesleges mennyiségű bór-tri-bromiddal reagáltatunk diklór-metános közegben, a reakciót keverés közben egy éjszakán át hagyjuk végbemenni. Az így nyert 1,1 g nyers 2-fluor-6-(tien-3-il)-fenolt további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakciólépésben.

0,18 g (4,5 mmól) nátrium-hidridet (olajjal készült 60 %-os szuszpenzió) argongáz bevezetése közben hexánnal többször átmosunk, majd ezt 0,44 g (2,26 mmól) 2-fluor-6-(tien-3-il)-fenol és 0,587 g (2,26 mmól) (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonát 20 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához adjuk. Az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd jeges vízzel a reakciót leállítjuk, telített nátrium-klorid-oldattal meghígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítve és kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, diklór-metán) 65 mg cím szerinti epoxidhoz jutunk (hozam: 11 %).

54. számú epoxid

10,0 g (32,77 mmól) 2-bróm-1-(2-benzil-oxi-fenil)-etanon [előállítása a J. Med. Chem. 35, 3045 (1992) közleményben ismertetett módszer szerint] és 4,46 g (65,6 mmól) hangyasav-nátriumsó 100 ml vízmentes DMF-fel készült elegyét egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet ezután 400 ml vízhez öntjük és 2x100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük.

A maradékot 100 ml ecetsavban feloldjuk, 12,62 g (163,7 mmól) ammónium-acetát hozzáadása után az elegyet 3 óra hosszat hőkezeljük. Lehűtés után az elegyet 400 ml vízzel meghígítjuk és 2x100 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk (2x100 ml), nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. Kromatográfiás tisztítás után (szilikagél, diklór-metán) 1,99 g 4-(2-benzil-oxi-fenil)-oxazolt kapunk (hozam: 24 %).

1,99 g (7,92 mmól) oxazolnak 20 ml diklór-metánnal készült oldatához 1,99 g 10 %-os aktívszenes palládiumot adunk. Az elegyet hidrogénatmoszférában szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd Celiten átszűrjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva, 1,15 g 2-(oxazol-4-il)-fenolhoz jutunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel a következő reakciólépésben.

1,08 g (6,7 mmól) fentiek szerint előállított fenolt (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatunk lényegében az 1. számú epoxidnál ismertetett módszer szerint, így 1,05 g cím szerinti epoxid származékot kapunk (hozam: 72 %).

55. számú epoxid

4,31 g (17,1 mmól) 2-fluor-6-jód-anizol [Justus Liebigs, Ann. Chem. 746, 134 (1971)] 35 ml diklór-metánnal készült oldatához diklór-metánnal készült 1 mól/l koncentrációjú bór-tribromid-oldatot (18,2 ml) adagolunk. Az elegyet argongáz bevezetése közben 4 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldathoz öntjük, majd a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson végzett betöményítés után 4,2 g 2-fluor-6-jód-fenolhoz jutunk.

Az így nyert fenol származékot lényegében az 1. epoxid vegyület előállításánál leírtak szerint (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatjuk azzal az eltéréssel,

hogyan oldószerként butanont alkalmazunk, így 4,44 g cím szerinti epoxid vegyületet kapunk (hozam: 86 %).

55-60. számú epoxidok

Az 56., 57., 58., 59. és 60. számú epoxid vegyületek előállítását az alábbi komponensekből kiindulva végezzük: 2-metoxi-5-fluor-fenil-bórsav és 3-bróm-tiofén; 2-metoxi-6-fluor-fenil-bórsav és 5-klór-2-bróm-tiofén; 2-metoxi-fenil-bórsav és 2-bróm-5-fluor-tiofén; (3-metoxi-pirid-2-il)-bórsav és 2-bróm-tiofén; továbbá 2-metoxi-6-fluor-fenil és 3-bróm-tiofén; az előállítást lényegében a 30. számú epoxid előállításánál leírtak szerint végezzük.

62. számú epoxid

25 g (209,87 mmól) 2-ciano-fenol, 43,3 g (314,81 mmól) trietil-amin-hidroklorid és 20,5 g (314,81 mmól) nátrium-azid 200 ml toluollal készült szuszpenzióját visszafolyatós hűtő alkalmazásával az elegy forráspontjának hőmérsékletére felmelegítjük, majd az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával 15 óra hosszat forraljuk. Az elegyet ezután lehűtjük, majd 200 ml vízzel mossuk. A vizes fázist 100 ml dietil-éterrel mossuk, koncentrált sósavval megsavanyítjuk, majd az így nyert szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük. A szilárd anyagot 200 ml vízzel kétszer mossuk, vákuumban 100°C hőmérsékleten 15 óra hosszat szárítjuk, amikor is 33,05 g 2-(tetrazol-3-il)-fenolhoz jutunk (hozam: 97 %).

32,8 g (202,2 mmól) 2-(tetrazol-3-il)-fenolt 100 ml dimetil-formamid és 25 ml víz elegyében feloldunk, majd az elegyet jégen lehűtjük. 8,49 g (212,3 mmól) nátrium-hidroxid 20 ml vízzel készült oldatának hozzáadása után az oldatot szobahőmérsékletre felmelegítjük. 30 perc eltelte után 31,8 g (222,5 mmól) jód-metánt adunk oldószer nélkül a fenti oldathoz. 15 óráig tartó keverés után a reakcióelegyhez 300 ml etil-

-acetátot és 500 ml vizet adunk. A vizes fázist 300 ml etil-acetáttal háromszor mossuk, majd a szerves fázisokat egyesítjük. Ezt 1 liter vízzel háromszor, 1,2 liter telített nátrium-klorid-oldattal egyszer mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A szilárd maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (eluens: 80 % hexán/20 % etil-acetát → 50 % hexán/50 % etil-acetát gradiens) 23,5 g 2-(1-metil-tetrazol-3-il)-fenolt kapunk (hozam: 66 %).

0,25 g (1,54 mmól) 2-(1-metil-tetrazol-3-il)-fenol, 0,42 g (1,62 mmól) (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonát és 0,45 g (3,23 mmól) kálium-karbonát 2 ml metil-etil-ketonnal készült oldatát visszafolyató hűtő alkalmazásával az elegy forráspontjának hőmérsékletére felmelegítjük, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával keverés közben 15 óra hosszat forraljuk. A szuszpenziót ezután lehűtjük, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A visszamaradó szilárd anyagot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (eluens: 80 % hexán/20 % etil-acetát → 50 % hexán/50 % etil-acetát gradiens) 270 mg cím szerinti epoxidot kapunk (hozam: 75 %). FD-TS m/e: 233 ($M^+ + 1$).

63. számú epoxid

2-Hidroxi-benzaldehidből és glioxálból kiindulva állítjuk elő a cím szerinti epoxid vegyületet; a műveletet az Eur. J. Med. Chem., 33, 181-187 (1998) közleményben leírtak szerint végezzük. Az így nyert fenol terméket az 1. epoxidnál leírtak szerint (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatjuk azzal az eltéréssel, hogy a cím szerinti epoxidot további tisztítás nélkül használjuk fel.

64. számú epoxid

10 g (53 mmól) 2-tienil-1-metoxi-benzol 265 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát nitrogéngáz bevezetése és keverés közben -78°C hőmérsékletre lehűtjük. Hexánnal készült n-butillítium-oldatot (37 ml, 59 mmól, 1,1 ekvivalens, 1,6 mól/l) ada-

golunk óvatosan a fenti oldathoz, majd az elegyet 1 óra hosszat hidegen keverjük. 4,1 ml (53 mmól, 1,0 ekvivalens) hangyasav-klór-metil-észter hozzáadása után a reakcióelegyet további 1 óra hosszat hidegen keverjük. Az elegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd telített hidrogén-karbonát-oldattal és etil-acetáttal meghígítjuk. A fázisok szétválasztása után a szerves fázist telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (5 % etil-acetát/hexán) 7,9 g 2-(5-metoxi-karbonil-tien-2-il)-1-metoxi-benzolt kapunk (hozam: 61 %).

Az így nyert 2-(5-metoxi-karbonil-tien-2-il)-1-metoxi-benzolt bór-tribromiddal demetilezve 1-(5-metoxi-karbonil-tien-2-il)-fenolhoz jutunk. Ezen fenolos terméket lényegében az 1. epoxidnál ismertetett módszer szerint (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatva a cím szerinti epoxid vegyületet kapjuk.

65. számú epoxid

1,25 g (6,65 mmól) 5-bróm-tiofén-2-karbonitril 50 ml dioxánnal készült oldatát argongázzal gázmentesítjük, majd 768 mg (0,665 mmól) tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(0) hozzáadása után az elegyet 5 percig keverjük. Egymást követően 2,02 g (13,3 mmól) 2-metoxi-benzol-bórsavat és 13,3 ml 2 normál vizes nátrium-karbonát-oldatot adunk a fenti elegyhez, majd 16 óra hosszat 85°C hőmérsékleten keverjük. Az elegy feldolgozása extrakcióval történik (2x50 ml diklór-metán és 2x30 ml víz alkalmazásával). A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd betöményítjük. Az így nyert 4,05 g maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, eluens: 100 % hexán → hexán/etil-acetát 96:4 gradiens) 1,37 g 2-(5-ciano-tien-2-il)-anizolt kapunk (96 %). $M^+ = 215$.

1,2 g (5,9 mmól) 2-(5-ciano-tien-2-il)-anizol és 13,7 g (119 mmól) piridínium-hidroklorid alaposan elkevert elegyét argongáz bevezetése közben 1 óra hosszat 210°C hőmérsékleten hőkezeljük. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, majd víz és etil-acetát 1:1 arányú elegyének hozzáadásával a reakció során képződött szilárd lepenyt feloldjuk. A szuszpenziót ezután választótölcsérbe töltjük, majd diklór-metánt adunk mindaddig hozzá, amíg a szerves fázis sűrűbb nem lesz, mint a vízfázis (szerves fázis = alsó fázis). Az előállítani kívánt terméket tartalmazó szerves fázist elkülönítjük. A visszamaradó vizes fázist diklór-metánnal még kétszer extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, eluens: 100 % hexán → hexán/etil-acetát 8:2 gradiens) 973 mg 2-(5-ciano-tien-2-il)-fenolhoz jutunk (hozam: 87 %). $M^+ = 201$.

970 mg (4,819 mmól) 2-(5-ciano-tien-2-il)-fenol 20 ml vízmentes 2-butanonnal készült oldatához egymást követően 1,25 g (4,82 mmól) (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonátot, majd ezután 732 mg (5,30 mmól) kálium-karbonátot adunk. Az elegyet 75°C hőmérsékleten 48 óra hosszat keverjük, majd etil-acetáttal meghígítjuk, 2x30 ml 2 normál vizes nátrium-hidroxid-oldattal és 1x30 ml vízzel extraháljuk ($M^+ = 257$).

66-70. számú epoxidok

A 65. epoxid előállításánál leírtak szerint eljárva állítjuk elő a 66-70. számú epoxid származékokat. E vegyületek előállításához kiindulási anyagként alkalmazott halogén-tiofén vegyületek előállítása az irodalomból ismert [lásd például J. Mater. Chem., 5(4), 653-61 (1955); J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 5, 625-30, (1982); Chem. Scr., 5(5), 217-26 (1974); Bull. Soc. Chim. Fr., 11, 4115-20 (1967); Bull. Soc. Chim.

Fr., 11, 4121-6 (1967); Bull. Inst. Chem. Res., 53(3): 561-5, (1974); J. Med. Chem., 43(16): 3168-3185 (2000); Bioorg. Med. Chem. Lett., 10(5): 415,418 (2000); és JP 08311060] közleményeit.

73. számú epoxid

1,2 g (7,5 mmól) 2-metoxi-fenil-bórsav és 1,2 g (5 mmól) 5-bróm-tien-2-il-szulfonamid 25 ml 1-propanollal készült oldatát nitrogéngáz bevezetése közben szobahőmérsékleten keverjük. 56 mg (0,25 mmól) palládium(II)-acetát, 200 mg (0,75 mmól) trifenil-foszfín, 3 ml (6 mmól) 2 mól/l koncentrációjú vizes Na_2CO_3 oldat és 7 ml H_2O hozzáadása után az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával mintegy 88°C hőmérsékleten 1 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, etil-acetáttal meghígítjuk, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd a nátrium-klorid-oldatot etil-acetáttal visszaextraháljuk. Az egyesített extraktumokat vizes NaHCO_3 oldattal, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletet betöményítjük. A maradékot kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO_2 , etil-acetát/hexán gradiens) 943 ml 5-(2-metoxi-fenil)-tiofén-2-szulfonamidhoz jutunk (hozam: 70 %).

1,0 g (3,7 mmól) 5-(2-metoxi-fenil)-tiofén-2-szulfonamid 70 ml CH_2Cl_2 -vel készült szuszpenziójához nitrogéngáz bevezetése és keverés közben -75°C hőmérsékleten 1,1 ml (12 mmól) bór-tribromidot fecskendezünk be. A sárgásbarna oldatot -75°C hőmérsékleten 30 percig, majd 0°C -on 2-3 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyhez jeget adunk és CH_2Cl_2 -vel extraháljuk. Az egyesített extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletet betöményítjük. A maradékot kromatográfiás művelettel tisztítva (SiO_2 , etil-acetát/hexán gradiens) 720 mg 5-(2-hidroxi-fenil)-tiofén-2-szulfonamidhoz jutunk (hozam: 76 %).

1,8 g (7,1 mmól) 5-(2-hidroxi-fenil)-tiofén-2-szulfonsavamidot 1,1 g (8,5 mmól) K_2CO_3 -mat és 2,1 g (7,8 mmól) (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonátot reagáltatunk az 1. epoxid előállításánál leírt módszer szerint, így 1,5 g cím szerinti epoxid vegyületet kapunk (hozam: 70 %).

74. számú epoxid

2-(2-Metoxi-fenil)-etanolt oxidálva (2-metoxi-fenil)-acetaldehidet állítunk elő, a műveletet a J. Org. 49, 1720 (1999) közleményében ismertetett módszer szerint végezzük. 3,8 g (25,3 mmól) (2-metoxi-fenil)-acetaldehid és 4,52 g (37,9 mmól) dimetil-formamid-dimetil-acetál elegyét szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Az acetál feleslegét csökkentett nyomáson eltávolítva 4,68 g 3-dimetil-amino-2-(2-metoxi-fenil)-propenál marad vissza (hozam: 90 %).

4,68 g (22,8 mmól) 3-dimetil-amino-2-(2-metoxi-fenil)-propenál és 6,7 ml hidrazin-hidrát 100 ml etanollal készült oldatát visszafolyatós hűtő alkalmazásával 30 percig forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítva és a maradékot kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, diklór-metán/etanol 95:5) 2,69 g 4-(2-metoxi-fenil)-pirazolhoz jutunk (hozam: 68 %).

300 mg (1,72 mmól) 4-(2-metoxi-fenil)-pirazol 13 ml diklór-metánnal készült oldatához diklór-metánnal készült 1 mól/l koncentrációjú bór-tribromid-oldatot adunk (3,8 ml). Az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, diklór-metán/etanol 9:1) 270 mg 2-(pirazol-4-il)-fenolt kapunk (hozam: 98 %).

Az 1. számú epoxid előállításánál leírtak szerint eljárva a fentiek szerint nyert 2-(pirazol-4-il)-fenolt (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatjuk, így 180 mg cím szerinti epoxid vegyületet kapunk (hozam: 50 %).

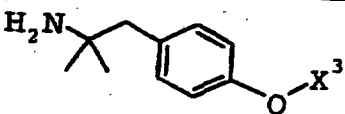
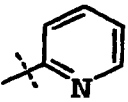
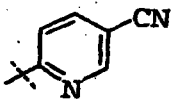
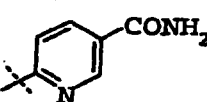
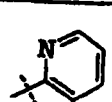
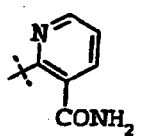
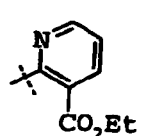
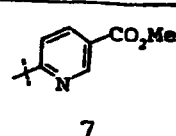
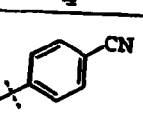
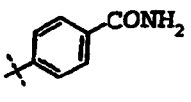
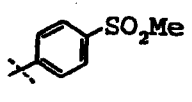
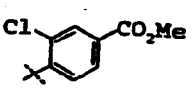
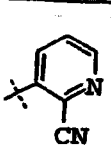
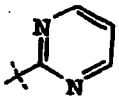
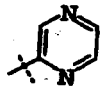
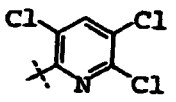
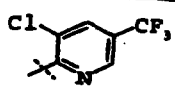
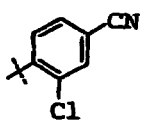
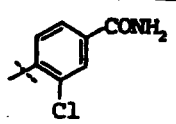
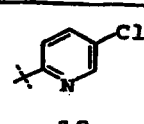
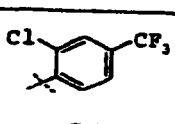
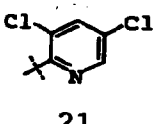
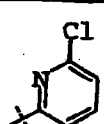
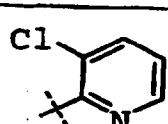
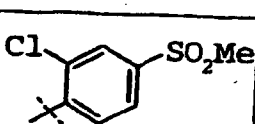
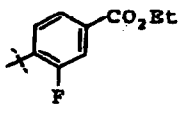
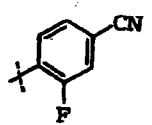
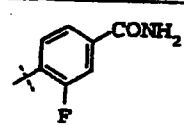
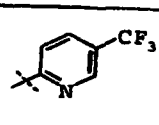
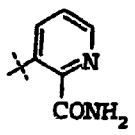
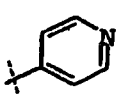
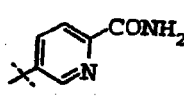
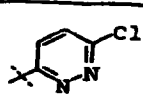
A 3-5., 9-18., 21., 27-29., 32., 38-41., 43., 46., 71. és 72. számú epoxidok

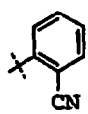
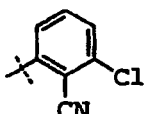
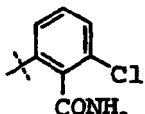
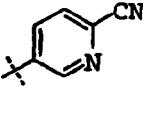
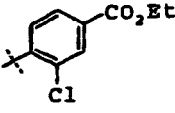
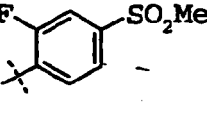
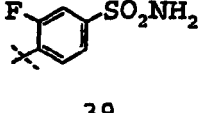
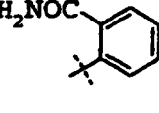
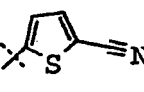
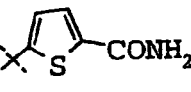
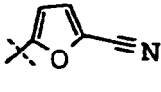
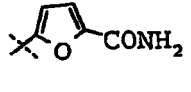
A cím szerinti epoxid vegyületek előállításánál úgy járunk el, hogy az 1. epoxid előállításánál ismertetett módszer szerint az alábbiakban felsorolt fenol származékokat (2S)-glicidil-3-nitro-benzolszulfonáttal reagáltatjuk: 2-(tien-2-il)-fenol [J. Heterocycl. Chem. 22(6): 1667-9, (1985)]; 2-(tiazol-2-il)-fenol (Arnold és munkatársai, WO 94/22846); 2-(5-izoxazolil)-fenol; 2-(pirrolidin-2-on-1-il)-fenol [Tetrahedron, 26(17): 4207-4212 (1970)]; 2-morfolino-fenol; 2-piperidino-fenol; 1-(2-hidroxi-fenil)-piperazin; 2-(2-hidroxi-fenil)-benzoxazol; 2-(2-hidroxi-fenil)-benzotiazol; 2-(4,4-dimetil-2-oxazolin-2-il)-fenol [Bioorg. Med. Chem. Lett., 6(18): 2173-76, (1996)]; 2-(1-pirrolidino)-fenol; 2-(pirrol-1-il)-fenol [J. Het. Chem., 8:283-287 (1971)]; 2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-fenol (WO 94/22846); 2-(izoxazol-3-il)-fenol [J. Het. Chem., 8:283-287 (1971)]; 2-(izotiazol-5-il)-fenol [J. Chem. Res. (S), 349 (1988); J. Chem. Res. (S), 163 (1992)]; 2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-fenol (WO 94/22846); 2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-fenol; 2-(oxazol-2-il)-fenol (WO 94/22846); 4-(2-hidroxi-fenil)-2-(5H)-furanon (Ger. Offen. DE 2829414 számú németországi közzétételi irat); 4-(4-fluor-2-hidroxi-fenil)-2-(5H)-furanon (Ger. Offen. DE2829414); 2-(fur-3-il)-fenol (Ger. Offen. DE 2914166 németországi közzétételi irat); 2-tiazol-4-il-fenol (WO 94/22846) ; 2-(tiazol-4-il)-fenol (WO 94/22846); 2-(4,5-dimetil-imidazol-2-il)-fenol [Eur. J. Med. Chem., 33, 181-187 (1998), ahol imidazol helyett 4,5-dimetil-imidazol van alkalmazva]; 2-(3-formil-pirrol-1-il)-fenol [J. Het. Chem., 283-287 (1971), 2,5-dimetoxi-3-formil-tetrahidrofuránt alkalmazva 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurán helyett]; 2-(3-metil-izoxazol-5-il)-fenol [J. Org. Chem., 49: 4419 (1984)]; valamint 2-(4-metil-izoxazol-5-il)-fenol [Pol. J. Chem., 56:501 (1982)].

(III) Általános képletű aminszármazékok

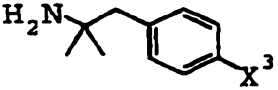
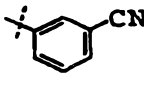
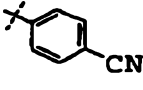
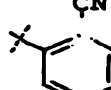
Az 1. és 2. reakcióvázlatnál ismertetett módszer szerint eljárva állítjuk elő az 1-49. számú amin vegyületeket; ezen aminszármazékokat az alábbi 3-5. táblázatok mutatják be).

3. Táblázat

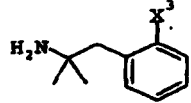
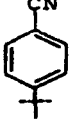
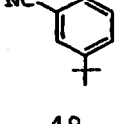
			
X ³ =	X ³ =	X ³ =	X ³ =
 1	 2	 3	 4
 5	 6	 7	 8
 9	 10	 11	 12
 13	 14	 15	 16
 17	 18	 19	 20
 21	 22	 23	 24
 25	 26	 27	 28
 29	 30	 31	 32

 33	 34	 35	 36
 37	 38	 39	 40
 43	 44	 45	 46

4. T á b l á z a t

		
X ³ =	X ³ =	X ³ =
 41	 42	 47

5. T á b l á z a t

	
X ³ =	X ³ =
 48	 49

Az 1. és 10. számú amin vegyületet a 09/068,192 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módszer szerint állítjuk elő, ezen közleményt találmányunknál referenciaként tekintjük. A 11., 26. és 33. számú amin vegyületet az 1. számú amin vegyület előállításához hasonló módon állítjuk elő. A 2., 3., 8. és 9. számú amin vegyületet a 5 977 154 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módszer szerint állítjuk elő, ezen közleményt találmányunknál referenciaként tekintjük. A 27., 29. és 40. számú amin vegyületet lényegében a 9. amin vegyület előállítása szerint állíthatjuk elő.

4. számú amin vegyület

50,8 g (225 mmól) 4-(2-amino-2-metil-propil)-fenolt, 30,8 g (222 mmól) 2-klór-3-ciano-piridint, 77,7 g 562 mmól) poralakú kálium-karbonátot, 609 ml N,N-dimetil-acetamidot és 122 ml izooktánt elegyítünk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakció során képződő vizet Dean-Stark feltét alkalmazásával végzett azeotrópos desztillációval eltávolítjuk. Mintegy 1-2 óra eltelte után a reakció teljessé válik. A szuszpenziót 30°C hőmérsékletre lehűtjük, majd szűrjük. A szűrőlepenyt 250 ml N,N-dimetil-acetamiddal mossuk, az egyesített szerves frakciókat rotációs bepárlókészülékkel 80°C hőmérsékleten betöményítjük. A visszamaradó sötétzöld színű olajat 580 ml diklór-metánban feloldjuk és 160 ml vízzel mossuk. A fázisok elkülönítése után a szerves fázist 250 ml vízzel mossuk. A szerves fázishoz 1 liter vizet adunk, majd a pH-t mintegy 25 ml 12 normál vizes sósavoldat hozzáadásával 1-es értékre állítjuk. A fázisokat elkülönítjük, a savas-vizes fázist 250 ml diklór-metánnal mossuk. A savas-vizes fázishoz 1 liter diklór-metánt adunk, majd a pH-t 5 normál vizes nátrium-hidroxid-oldattal 12-13-as értékre állítjuk. A fázisokat elkülönítve a szerves fázist ná-

rium-szulfáttal szárítjuk és szűrjük; a szűrletet betöményítve 53 g cím szerinti amin vegyületet kapunk (hozam: 88 %).

6. számú amin vegyület

55,18 g (244,9 mmól) 4-(2-amino-2-metil-propil)-fenolt adunk 97,2 mmól 5,05 normál KOH oldathoz. Az elegyet 50°C hőmérsékletre felmelegítve sárga színű homogén oldatot kapunk. 1104 ml klór-benzol és 10,7 g (122 mmól) N,N-dimetil-acetamid hozzáadása után az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával mintegy 100°C hőmérsékleten hőkezeljük. A keletkezett vizet azeotrópos desztillációval Dean-Stark feltét segítségével eltávolítjuk. Mintegy 125°C hőmérsékleten szilárd anyag képződik. Amikor a reakcióelegyet hőmérséklete eléri a 132°C-t, a vizet eltávolítjuk, a visszamaradó reakcióelegy sűrű, de keverhető szuszpenziót képez (mechanikus keverést végzünk). A Dean-Stark feltétet levéve, további 100 ml klór-benzolt távolítunk el. A szuszpenzióhoz 50 ml vízmentes klór-benzolt, majd 50,0 g (269 mmól) 2-klór-nikotinsav-etil-észter 50 ml klór-benzollal készült oldatát adjuk. Visszafolyató hűtő alkalmazásával a szuszpenziót mindaddig hőkezeljük, amíg a reakció teljessé nem válik (ehhez mintegy 24 óra szükséges). Ezután az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, 385 ml vizet és 25 ml (0,1 ekvivalens) 1 normál NaOH oldatot adunk, majd a fázisokat elkülönítjük. A szerves fázist 285 ml vízzel mossuk, majd az oldatot betöményítjük, így 700 mg termékhez jutunk (hozam: 89 %).

7. számú amin vegyület

3,00 g (18,2 mmól) 4-(2-amino-2-metil-propil)-fenol, 3,27 g (19,1 mmól) 6-klór-nikotinsav-metil-észter, 3,76 g (27,2 mmól, 0,05 mm) poralakú kálium-karbonát, 60 ml N,N-dimetil-acetamid és 15 ml toluol elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakció során képződő vizet Dean-Stark feltét alkalmazásával azeotrópos desz-

tillációval eltávolítjuk. Mintegy 2 óra eltelte után a reakcióelegy belső hőmérséklete eléri a 154°C-t és a reakció teljessé válik. A szuszpenziót 30°C hőmérsékletre lehűtjük és szűrjük. A szűrőlepenyt N,N-dimetil-acetamiddal mossuk, az egyesített szerves frakciókat rotációs bepárló készüléken 75°C hőmérsékleten betöményítjük. A visszamaradó olajat 50 ml etil-acetátban feloldjuk és 30 ml vízzel mossuk. A fázisokat szétválasztjuk, a vizes fázist 20 ml etil-acetáttal extraháljuk, a fázisok szétválasztását mintegy 10 ml telített vizes nátrium-klorid-oldat hozzáadásával megkönnyítjük. Az egyesített szerves frakciókat 2x30 ml vízzel és 30 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáttal szárítjuk. Szűrés után az oldatot betöményítve 4,60 g cím szerinti amin vegyületet kapunk (hozam: 80 %).

12. számú amin vegyület

2-Ciano-3-klór-piridint [Bremner és munkatársai, Syn. Comm., 27, 1535 (1997); Kaneda és munkatársai, Chem. Pharm. Bull. 33, 565 (1985)] 4-(2-amino-2-metil-propil)-fenollal kapcsolunk össze; a műveletet lényegében a 4. amin vegyület előállításához hasonlóan végezzük; a reakció eredményeként a cím szerinti amin vegyülethez jutunk.

24. számú amin vegyület

58,6 ml (58,6 mmól, tetrahidrofuránnal készült 1 mól/l koncentrációjú) kálium-terc-butoxid-oldatot adunk 10,0 g (55,8 mmól) 3,4-diklór-tiofenol 300 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához, az adagolást 0°C hőmérsékleten végezzük, majd az oldatot 30 percig keverjük. 8,32 g (58,6 mmól) metil-jodidot csepegtetünk az elegyhez, majd a szuszpenziót 16 óra hosszat keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítva, a maradékot 150 ml metil-terc-butil-éter és 150 ml 1 mól/l koncentrációjú NaHSO₄ oldat elegyében feloldjuk. A fázisokat elkülönítjük, a szerves fázist 150 ml vízzel és 150 ml

telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; így 9,67 g 3,4-diklór-fenil-metil-szulfidhoz jutunk (90 %).

A fentiek szerint előállított szulfid vegyületet a 38. amin vegyület előállításánál leírt módszer szerint a megfelelő szulfonszármazékká alakítjuk. Az így nyert 3,4-diklór-metil-szulfont 4-(2-amino-2-metil-propil)-fenollal kapcsoljuk össze; a 4. amin előállításánál leírtakhoz hasonló módon eljárva, a cím szerinti amin vegyületet kapjuk.

31. számú amin vegyület

123 g (830 mmól) 2,5-diklór-piridint, 5,6 g (24,9 mmól) palládium(II)-acetátot, 20,5 g (49,8 mmól) 1,3-bisz(difenil-foszfin)-propánt, 700 ml 1,1,1,3,3,3-hexametil-diszilazánt, 1180 ml acetonitrilt és 295 ml dimetil-formamidot töltünk 4,5 liter térfogatú autoklávba. Az autoklávban szén-monoxiddal $4,8 \times 10^5$ Pa nyomást létesítünk, majd az elegyet 80°C hőmérsékleten 16 óra hosszat hőkezeljük. Ezután a reakcióelegyet leszűrjük és acetonitrillel mossuk. Az elegyet vákuumban betöményítve 590 g terméket kapunk, ehhez 1 liter vizet adunk. Az így nyert szuszpenziót 0°C hőmérsékletre lehűtjük, szűrés után 102,6 g 2-karboxamido-5-klór-piridint kapunk (hozam: 79 %); az így nyert vegyületet további tisztítás nélkül használjuk fel.

A fentiek szerint nyert 2-karboxamido-5-klór-piridint 4-(2-amino-2-metil-propil)-fenollal kapcsoljuk össze, a műveletet a 4. számú amin vegyület előállításánál leírtak szerint végezve a cím szerinti amin vegyülethez jutunk.

36. számú amin vegyület

-25°C hőmérsékletre lehűtött dimetil-formamidhoz óvatosan 18,1 ml (207 mmól) oxalil-kloridot adagolunk. Az így nyert elegyet -45°C hőmérsékletre lehűtjük, majd kisebb adagokban 25 g (160 mmól) 2-karboxamido-5-klór-piridint adunk hozzá. A reak-

cióelegyet 30 percig keverjük, majd 14,2 ml (176 mmól) piridint adunk hozzá. A reakcióelegyet 5 óra és 20 percig keverjük, majd 1,5 liter vízhez öntjük, az elegyhez 1 liter etil-acetátot adunk. A fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 850 ml és 350 ml vízzel, majd 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; így 19,95 g 2-ciano-5-klór-piridint kapunk (hozam: 92 %); az így nyert terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

A fentiek szerint nyert 2-ciano-5-klór-piridint a 4. amin előállításánál leírtak szerint eljárva 4-(2-amino-2-metil-propil)-fenollal kapcsoljuk össze; így a cím szerinti amin vegyületet kapjuk.

38. számú amin vegyület

Tetrahidrofuránnal készült n-butil-lítium-oldathoz (0,544 mól, 700 ml) -78°C hőmérsékleten 100 g (0,518 mól) 3,4-difluor-bróm-benzol 200 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adagoljuk. 10 perc eltelte után 100 ml tetrahidrofuránnal készült dimetil-diszulfid-oldat hozzáadása következik, majd a reakcióelegyet 60 perc alatt szobahőmérsékletre felmelegítjük. A reakcióelegyet vákuumban betöményítjük, a visszamaradó olajat 750 ml metil-terc-butil-éterrel és 300 ml vízzel kirázzuk. A fázisok elkülönítése után a szerves fázist 300 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A keletkezett olajat vákuumdesztillációval tisztítva 43,08 g 3,4-difluor-fenil-metil-szulfidot kapunk.

43 g (26,8 mmól) fentiek szerint nyert szulfid vegyület 1 liter diklór-metánnal készült oldatához 0°C hőmérsékleten részletekben 60,4 mmól metaklór-perbenzoesavat adunk. 15 perc eltelte után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre felmelegítjük, majd 1,25 óra hosszat keverjük. A keletkezett szilárd anyagot szűrőssel eltávolítva a visz-

szamaradó oldatot 750 ml 1 mól/l koncentrációjú nátrium-hidrogén-szulfid-oldattal, 2 liter nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 1 liter vízzel és 750 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. Így 45,17 g cím szerinti amin vegyületet kapunk (hozam: 88 %).

41. számú amin vegyület

15 g (66,5 mmól) 4-(2-amino-2-metil-propil)-fenol ecetsavas sóját 90 ml forró vízben feloldjuk. 13,98 ml (0,0699 mól) 5 normál vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, majd a keletkezett elegyet 1 óra hosszat keverjük, amikor csapadék válik le. A reakcióelegyet ezután a csapadékleválás elősegítésére hűtőszekrénybe helyezzük. A keletkezett csapadékot leszűrve 6,91 g 4-(2-amino-2-metil-propil)-fenol szabad bázist kapunk.

6,91 g (41,8 mmól) fentiek szerint nyert 4-(2-amino-2-metil-propil)-fenol szabad bázis 100 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát nitrogéngázzal áramoltatjuk át. 10,56 ml (46 mmól) di-terc-butil-dikarbonát hozzáadása után a keletkezett oldatot egy éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet betöményítve, a maradékot etil-acetátban feloldjuk, majd vízzel mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítva, szűrve, majd betöményítve, tiszta olajhoz jutunk. Az így nyert olajat vízmentes tetrahidrofuránnal felvesszük, az oldathoz 7,94 ml (46 mmól) diizopropil-etil-amint, majd ezután 7,67 ml (45 mmól) trifluor-metánszulfonsav-anhidridet adunk. A reakcióelegyet 3 óra hosszat keverjük, ezután vízzel meghígítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük; így tiszta szilárd termékhez jutunk.

2,7 g (6,8 mmól) fentiek szerint előállított szilárd terméket 1,0 g (6,8 mmól) 3-ciano-fenil-bórsavval, 7,1 ml (14,3 mmól, 2 mól/l) vizes kálium-karbonát-oldattal, 288

mg (6,8 mmól) lítium-kloriddal és 60 ml tetrahidrofuránnal keverünk össze. A reakcióelegyet tartalmazó lombikra hűtőt szerelünk, a reakcióelegyet nitrogéngázzal átáramoltatjuk, majd 37,9 mg (0,34 mmól) palládium(0)-tetrakisz-trifenil-foszfint adunk hozzá. A reakcióelegyet tartalmazó lombikot alumínium fóliával bevonjuk, majd visszafolyatós hűtő alkalmazásával az oldatot forrásig melegítjük. 16 óra eltelte után a reakcióelegyet választótölcsérbe töltjük. 100 ml etil-acetát hozzáadása után a szerves fázist vízzel, normál vizes sósavoldattal, ismét vízzel, normál vizes nátrium-hidroxid-oldattal, majd ismét vízzel mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítva és betöményítve barna színű szilárd terméket kapunk. A nyers terméket flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, eluens: 20 % etil-acetát/80 % hexán) 900 mg amin védőcsoportot hordozó cím szerinti amin vegyülethez jutunk.

1,025 g (2,9 mmól) fentiek szerint előállított védett amin vegyületet lombikba töltünk, majd oldószer nélkül trifluor-ecetsavval elkeverjük. 10 perc keverés után az oldatot betöményítjük, a maradékot 10 ml metanollal felvesszük. Az így nyert oldatot ezután 10 g SCX oszlopra helyezzük, majd 2x10 ml metanollal mossuk. A terméket 2 mól/l koncentrációjú metanos ammónia oldattal eluálva 735 mg cím szerinti amin vegyületet kapunk.

43. számú amin vegyület

39,2 g (241 mmól) 2-klór-5-karboxi-tiofén 400 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához egy adagban 43,0 g (265 mmól) karbonil-diimidazolt adunk. Az így nyert elegyet 60 percig keverjük, majd egy adagban 125 ml 28 %-os vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Az elegyet 90 percig keverjük, majd vákuumban betöményítjük, a maradékot 750 ml etil-acetátban feloldjuk. Az így nyert szerves oldatot 100 ml normál vizes nátrium-hidroxid-oldattal, majd 100 ml normál vizes sósavoldattal négyszer mos-

suk. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítva, szűrve, vákuumban betöményítve, majd egy éjszakán át vákuumban 40°C hőmérsékleten szárítva 22,6 g 2-klór-5-karboxamido-tiofénhez jutunk.

15 g (92,8 mmól) 2-klór-5-karboxamido-tiofén 150 ml dimetil-formamiddal készült és -40°C hőmérsékletre lehűtött oldatához 8,9 ml (102 mmól) oxalil-kloridot csepegtetünk. Az adagolás befejezte után a reakcióelegyet 2 óra hosszat keverjük, majd 500 ml etil-acetáttal meghígítjuk. Az így nyert elegyet 25 ml vízzel négyszer mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük; így 12,3 g 2-klór-5-ciano-tiofénhez jutunk.

3,8 g (26,6 mmól) 2-klór-5-ciano-tiofént és 4,0 g (17,8 mmól) 4-(2-amino-2-metil-propil)-fenolt 15 ml dimetil-szulfoxidban feloldunk. 2 óra leforgása alatt részletekben 1,5 g nátrium-hidridet (olajjal készült 60 %-os diszperzió formájában) adagolunk a fenti oldathoz. Az első részlet hozzáadása (az összmennyiség mintegy fele) szobahőmérsékleten történik. Ezután a reakcióelegyet 50°C hőmérsékletre felmelegítjük, majd a maradék nátrium-hidridet részletekben az elegyhez adjuk. Az adagolás teljessé válása után a reakcióelegyet 90°C hőmérsékletre felmelegítjük, majd ezen a hőmérsékleten 44 óra hosszat keverjük. Ezután az elegyet hagyjuk lehűlni, majd 45 ml diklór-metánnal és 90 ml vízzel meghígítjuk. A fázisok elkülönítése után a szerves fázist 15 ml vízzel mossuk. A szerves fázishoz 77 ml vizet adunk, majd a vizes fázis pH-ját 1,9 ml koncentrált sósav hozzáadásával 1-es értékre állítjuk. A vizes fázist 14 ml diklór-metánnal mossuk, majd a pH-t 14 ml 5 normál vizes nátrium-hidroxid-oldattal 13-as értékre állítjuk. A vizes fázist 90 ml, majd 2x45 ml diklór-metánnal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumokat nátrium-szulfáttal szárítva és vákuumban betöményítve 3,5 g cím szerinti amin vegyületet kapunk.

48. számú amin vegyület

15,0 g (0,12 mól) 2-metil-hidroxi-fenolt, 60,8 ml (676 mmól) 2-nitro-propánt, 6,77 g (60 mmól) kálium-terc-butoxidot és 150 ml diglimet Dean-Stark feltéttel ellátott lombikba töltünk. A reakcióelegyet 134°C hőmérsékletre felmelegítjük, és ezen a hőmérsékleten tartjuk, amíg víz és oldószer kezd a feltétben összegyűlni. A reakcióelegyet lassan 149°C hőmérsékletre felmelegítjük, majd lassan hagyjuk 130°C-ra lehűlni, ezen a hőmérsékleten az elegyet 3 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük és 20 ml vizet adunk hozzá. Az elegyet térfogatának felére betöményítjük, majd 100 ml vizet adunk hozzá és 2x100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist ezután normál vizes sósavoldattal és vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük, így barna színű olajhoz jutunk. Etil-acetát és hexán 1:4 arányú elegyét (300 ml) az olajhoz adva a terméket eldörzsöljük.

7,0 g fentiek szerint nyert terméket metanollal felveszünk, majd ecetsavat és 5 %-os aktív-szenes palládiumot adunk hozzá. A lombikba hidrogéngázt vezetünk $3,45 \times 10^{-5}$ Pa nyomást létesítve. A reakcióelegyet ezután 50°C hőmérsékletre felmelegítjük, majd 16 óra hosszat rázatjuk. A katalizátort szűrővel eltávolítjuk, a szűrletet betöményítjük. 400 ml etil-acetát hozzáadása után a keletkezett terméket szűrjük, így 7,55 g 2-(2-amino-2-metil-propil)-fenol-ecetsav-sóhoz jutunk. Az így nyert 2-(2-amino-2-metil-propil)-fenol-ecetsav-sót szabad bázissá alakítjuk át, ezt di-terc-butyl-dikarbonáttal reagáltatjuk, majd a védett amin vegyületet 4-ciano-fenil-bórsavval reagáltatva a cím szerinti amin vegyületet kapjuk; a műveletet lényegében a 41. amin vegyületnél leírtak szerint végezzük.

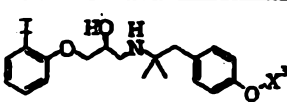
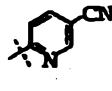
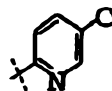
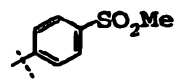
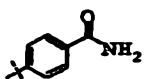
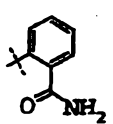
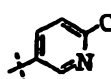
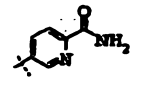
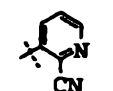
Az 5., 13-23., 25., 28., 30., 32., 34., 35., 37., 39., 42., 44-47. és 49. számú amin vegyületek

A 4. számú amin vegyület előállításánál leírtak szerint eljárva állítjuk elő az 5., 13-23., 25., 28., 30., 32., 34., 35., 37. és 39. számú amin vegyületeket. A 42. és 47. számú amin vegyületeket lényegében a 41. számú amin vegyület előállításánál leírtak szerint állítjuk elő. A 44-46. számú amin vegyületek előállítása lényegében a 43. számú amin vegyület előállításához hasonlóan történik. A 49. számú amin vegyület előállítását a 48. számú amin vegyületnél leírtakhoz hasonlóan végezzük.

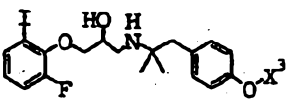
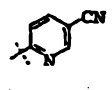
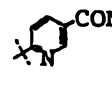
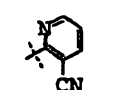
(V) általános képletű aril-halogenidek

Az 1-14. számú aril-halogenidet a 2. reakcióvázlat szerint állítjuk elő. Ezen aril-halogenideket a 6. és 7. táblázat mutatja be.

6 T á b l á z a t

			
X ³ =	X ³ =	X ³ =	X ³ =
 1	 2	 3	 4
 5	 10	 11	 12
	 13	 14	

7. T á b l á z a t

			
X ³ =	X ³ =	X ³ =	X ³ =
 6	 7	 8	 9

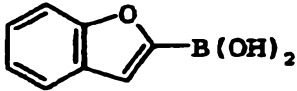
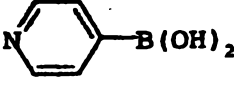
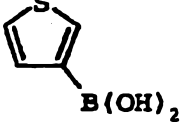
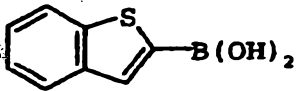
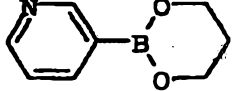
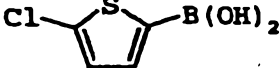
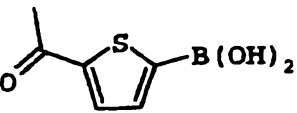
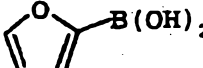
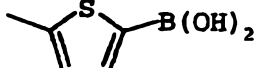
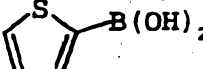
1. Reprezentatív módszer: aril-halogenidek előállítása

(2S)-1-(2-jód-fenil-oxi)-2,3-epoxi-propánt (8 mmól, 22. számú epoxid) vagy (2S)-1-(2-jód-6-fluor-fenil-oxi)-2,3-epoxi-propánt (55. számú epoxid) ekvimoláris mennyiségű (III) általános képletű aminnal (a 2-5., 9., 10., 12., 31., 36. vagy 40. számú amin vegyületek) reagáltatunk 100 ml vízmentes etanolból álló közegben visszafolyató hűtő alkalmazásával; az elegyet egy éjszakán át forraljuk. Az oldószer ledesztillálása után a maradékot flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, diklór-metán → diklór-metán/etanolos ammónia 100 → 95:5 gradiens) az előállítani kívánt vegyülethez jutunk.

Bórsavak

Az alábbi bórsavakat vagy gyűrűs észtereket kereskedelmi forrásból szerezzük be, e vegyületeket a 2. reakcióvázlat szerint használjuk fel.

8. Táblázat

		
1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
	10	

Példák

2. Reprezentatív módszer: epoxid vegyületek aminálása

Lezárható reakcióedénybe (III) általános képlet alá tartozó amin vegyületet (90 μmol , etanollal vagy terc-butanollal készült 0,2 mol/l koncentrációjú oldat) és (II) általános képlet alá tartozó epoxid vegyület oldatát (80 μmol , dimetil-szulfoxiddal készült 0,2 mol/l koncentrációjú oldat) töltünk. A reakcióedényt ezután lezárjuk, majd 80°C hőmérsékleten 24-48 óra hosszat hőkezeljük. Az oldatot ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, metanollal meghígítjuk, majd kationcserélő gyantára feltöltjük; a bázikus anyagot metanollal készült 1 normál ammónia oldattal eluáljuk.

3. Reprezentatív módszer: epoxid vegyületek aminálása

1 ekvivalens mennyiségű (II) általános képlet alá tartozó epoxid vegyület és 1-2 ekvivalens mennyiségű (III) általános képlet alá tartozó amin vegyület etanollal, metanollal, n-butanollal vagy terc-butanollal készült elegyét 70-80°C hőmérsékleten 2-72 óra hosszat hőkezeljük. Az oldószert ezután ledesztillálva nyers olaj marad vissza, ezt adott esetben metanollal vagy etanollal meghígítjuk és kationcserélő gyantával töltött oszlopon átengedjük (a szabad bázikus terméket metanos normál ammónia oldattal eluáljuk). Ezután további tisztítást végzünk.

A 2. vagy 3. reprezentatív módszer szerint előállított végterméket flash- vagy radiálkromatográfia segítségével tisztítjuk. A tipikus kromatografálási körülményekhez tartoznak az alábbiak:

- a) kloroform/metanol/ammónium-hidroxid 25:5:1 és kloroform/metanol 9:1 változtatható elegyeit alkalmazzuk; b) CH_2Cl_2 /etanos NH_3 gradiens 90:10:1 arányú elegyét alkalmazzuk; c) diklór-metán/6-12 % metanol, 0,15-0,35 mol/l ammónia/diklór-metán gradiens; d) metilén-klorid 2 $\rightarrow$ 8 % metanol gradienssel; e) kloroform/2,0 mol/l am-

mónia/metanol, 0-10 % → 6-20 % gradiens eluálás; vagy f) izokratikus 6-8 % 2 mól/l ammónia/metanol/92-94 % diklór-metán.

Másik lehetőségként a végtermék tisztítható C18 szilikagél alkalmazásával reverz fázisú folyadékkromatográfiás módszerrel, ahol tömeg szerinti elkülönítést vagy UV szerinti elkülönítést végzünk (acetonitril/víz + 0,01 % sósav vagy 0,1 % trifluor-ecetsav). Amennyiben a találmány szerinti vegyület tisztításánál szabad bázis képződik, úgy ezen szabad bázist sóvá alakíthatjuk, így például a szabad bázist CH_2Cl_2 -ben vagy dietil-éterben feloldjuk, az oldathoz etanolos normál HCl oldatot vagy dietil-éterrel készült HCl oldatot adunk, majd az illó komponenseket ledesztilláljuk vagy pedig az alábbiakban leírtak szerint járunk el.

Például a hidrokloridsó előállításánál eljárhatunk úgy is, hogy a szabad bázist diklór-metánban, dietil-éterben vagy etil-acetát és metanol elegyében feloldjuk, az oldathoz etanolos normál HCl oldatot, dietil-éterrel készült HCl oldatot vagy 0,5 mól/l koncentrációjú ammónium-klorid-oldatot adunk. Az így nyert elegyet rövid ideig, így például 5 percig keverjük, majd az illó komponenseket ledesztilláljuk, a maradékot adott esetben dietil-éterrel eldörzsölve hidrokloridsóhoz jutunk.

Az oxalátsó előállításánál úgy járunk el, hogy a szabad bázist kismennyiségű etil-acetátban feloldjuk, adott esetben az oldékonyság fokozására metanolt adunk hozzá. Az így nyert oldatot 1 ekvivalens mennyiségű, etil-acetáttal készült, 0,5 mól/l koncentrációjú oxálsav oldattal kezeljük. A reakcióelegyet ezután vákuumban betöményítjük vagy centrifugáljuk, szétválasztjuk, majd az elkülönített szilárd anyagot szárítva oxalátsóhoz jutunk.

A borostyánkősavsó előállításánál úgy járunk el, hogy a szabad bázist kismennyiségű etil-acetátban vagy metanolban feloldjuk, majd az oldatot 1 ekvivalens meny-

nyiségű, metanollal készült borostyánkőssavval kezeljük. A keletkezett szuszpenziót minimális mennyiségű metanolban feloldjuk, az oldatot vákuumban betöményítve borostyánkőssav sóhoz jutunk.

A 6. számú epoxidból előállított termékek esetében a nyers terméket dioxánnal készült normál HCl oldattal kezeljük szobahőmérsékleten 2 óra hosszat, ezután az elegyet betöményítjük, majd C18 jelzésű szilikagéllal töltött oszlopon tisztítjuk a fenti-ekben leírtak szerint; így (I-4) általános képletű vegyületekhez jutunk.

A 20. számú epoxidból előállított termékeknel úgy járunk el, hogy a Boc védőcsoportot az imidazolin gyűrűről diklór-metán/2 normál HCl 10:1 arányú elegyével végzett kezeléssel távolítjuk el.

A 24. számú epoxidból készített termékek esetében az N,N-dimetil-amino-propenon közbenső terméket etanolos közegben hidrazin-hidráttal kezeljük, amikor is (I-5) általános képletű vegyületekhez jutunk.

Az amin vegyületek és epoxidok különböző kombinációjával előállított vegyületeket szemlélteti a 9. táblázat; az előállítást a 2. vagy 3. reprezentatív módszer szerint végezzük. Az előállított vegyület szerkezetét tömegspektrum vizsgálattal (MSA) ellenőrizzük. Ahol lehetséges az $E_{\max} \pm$ standard átlaghiba (SEM) adatokat is feltüntetjük. Az $E_{\max}$ érték legalább három vizsgálat átlagát jelenti, hacsak másként nincs feltüntetve.

9. Táblázat

példa száma	epoxid	amin	MSA	elkülönített adat	$E_{\text{mas}} \% \pm \text{SEM}$
1.	3	1	475,2	trifluor-acetát	$58,1 \pm 2,6$
2.	5	1	460,2	trifluor-acetát	$43,6 \pm 9,7$
3.	1	2	498,3	szabad bázis	< 10
4.	2	4	498,3	szabad bázis	$55,0 \pm 1,3$
5.	3	2	500,3	szabad bázis	$66,1 \pm 4,8$
6.	4	2	501,3	szabad bázis	$58,7 \pm 1,8$
7.	5.	2	485,0	szabad bázis	$48,8 \pm 2,5$
8.	6	2	484,1	szabad bázis	$33,7 \pm n = 1$
9.	7.	2	533,4	szabad bázis	$23,7 \pm 10,0$
10.	8.	2	496,6	szabad bázis	$35,1 \pm 0,9$
11.	9	2	501,4	szabad bázis	$18,0 \pm 6,5$
12.	21.	2	485,2	hidroklorid	$64,8 \pm 6,3$
13.	33	2	485,3	hidroklorid	$54,8 \pm 1,7$
14.	1	3	516,3	szabad bázis	$16,9 \pm n = 1$
15.	2	5	516,3	szabad bázis	$70,9 \pm 3,0$
16.	3	3	518,3	szabad bázis	$67,6 \pm 4,7$
17.	4	3	519,3	szabad bázis	$62,9 \pm 2,2$
18.	5	3	503,0	szabad bázis	$49,1 \pm 2,9$
19.	6	3	502,1	szabad bázis	$31,3 \pm n = 1$
20.	7	3	551,5	szabad bázis	$30,4 \pm 2,5$
21.	7	5	551,4	szabad bázis	$48,0 \pm 2,0$
22.	9	3	519,3	szabad bázis	$22,0 \pm 5,3$
23.	10	3	521,4	dihidroklorid	$29,9 \pm 3,2$
24.	11	3	519,5	dihidroklorid	$17,3 \pm 3,2$
25.	12	3	520,4	trihidroklorid	$13,7 \pm 3,5$
26.	13	3	553,3	szabad bázis	$41,4 \pm 6,6$
27.	14	3	569,3	szabad bázis	$20,8 \pm 8,5$
28.	15	3	533,3	szabad bázis	$83,4 \pm 7,2$
29.	17	3	501,3	hidroklorid	$48,4 \pm 5,9$
30.	18	3	504,5	szabad bázis	$51,7 \pm 2,7$

31.	19	3	538,3	szabad bázis	$12,1 \pm n = 1$
32.	21	3	503,3	hidroklorid	$54,2 \pm 5,0$
33.	23	3	529,3	szabad bázis	$26,2 \pm 4,3$
34.	24	3	502,4	szabad bázis	< 10
35.	25	3	503,3	szabad bázis	$28,9 \pm n = 1$
36.	37	3	503,3	szabad bázis	$17,5 \pm n = 1$
37.	5	3	489,2	trifluor-acetát	$41,5 \pm 0,5$
38.	26	3	529,3	szabad bázis	$20,5 \pm n = 1$
39.	27	3	519,2	oxalát	$67,1 \pm 0,7$
40.	27	3	500,3	trifluor-acetát	$79,5 \pm 6,7$
41.	38	3	518,3	hidroklorid	$33,5 \pm 4,2$
42.	28	3	520,2	oxalát	$43,3 \pm 2,7$
43.	40	3	502,4	hidroklorid	$61,9 \pm 2,5$
44.	29	3	520,2	oxalát	$22,1 \pm 3,3$
45.	32	3	503,3	szabad bázis	$66,5 \pm 3,9$
46.	33	3	503,3	hidroklorid	$64,7 \pm 1,3$
47.	34	3	502,4	hidroklorid	$35,5 \pm 5,5$
48.	1	4	498,3	szabad bázis	$14,4 \pm n = 1$
49.	2	2	498,3	szabad bázis	$59,1 \pm n = 1$
50.	3	4	500,3	szabad bázis	$78,9 \pm 2,5$
51.	3	4	499,9	hidroklorid	$74,1 \pm 3,3$
52.	4	4	501,3	szabad bázis	$70,1 \pm 3,3$
53.	5	4	485,0	szabad bázis	$74,5 \pm 12,5$
54.	5	4	484,9	hidroklorid	$66,8 \pm 6,8$
55.	6	4	484,1	szabad bázis	$37,5 \pm n = 1$
56.	7	4	533,3	szabad bázis	$30,1 \pm 2,1$
57.	8	4	496,4	szabad bázis	$41,8 \pm 5,6$
58.	9	4	501,3	szabad bázis	$21,0 \pm 3,4$
59.	20	3	504,3	szabad bázis	< 10
60.	21	4	485,2	hidroklorid	$70,8 \pm 3,1$
61.	23	4	511,4	szabad bázis	$32,8 \pm 4,3$
62.	37	4	485,3	trifluor-acetát	$24,7 \pm 5,2$
63.	30	4	518,2	oxalát	$52,6 \pm 2,5$
64.	31	4	518,2	trifluor-acetát	$30,5 \pm 6,8$
65.	33	4	485,3	hidroklorid	$55,9 \pm 5,8$

66.	1	5	516,3	szabad bázis	$26,6 \pm n = 1$
67.	2	3	516,3	szabad bázis	$77,4 \pm n = 1$
68.	3	5	518,3	szabad bázis	$83,7 \pm 3,0$
69.	3	5	517,9	hidroklorid	$80,7 \pm 4,4$
70.	4	5	519,3	szabad bázis	$73,8 \pm 6,0$
71.	4	5	518,9	hidroklorid	$65,6 \pm 1,3$
72.	5	5	503,0	szabad bázis	$67,6 \pm 7,1$
73.	5	5	502,9	hidroklorid	$69,5 \pm 0,1$
74.	6	5	502,1	szabad bázis	$36,8 \pm n = 1$
75.	8	3	514,5	szabad bázis	$40,3 \pm 3,7$
76.	8	5	514,3	szabad bázis	$48,8 \pm 5,5$
77.	9	5	519,3	szabad bázis	$22,4 \pm 4,6$
78.	10	5	521,4	dihidroklorid	$30,3 \pm 5,1$
79.	11	5	519,3	dihidroklorid	$21,3 \pm 3,3$
80.	12	5	520,4	trihidroklorid	$12,3 \pm 0,2$
81.	13	5	553,3	szabad bázis	$60,4 \pm 5,1$
82.	14	5	569,2	szabad bázis	$45,9 \pm 10,7$
83.	15	5	533,3	hidroklorid	$83,5 \pm 4,4$
84.	16	5	505,3	szabad bázis	$72,1 \pm 6,2$
85.	17	5	501,2	hidroklorid	$69,2 \pm 12,1$
86.	18	5	504,3	szabad bázis	$64,6 \pm 3,3$
87.	19	5	538,1	szabad bázis	$14,2 \pm n = 1$
88.	20	5	504,3	szabad bázis	< 10
89.	21	5	503,3	hidroklorid	$71,8 \pm 2,5$
90.	23	5	529,5	szabad bázis	$31,5 \pm 2,8$
91.	26	5	529,3	szabad bázis	$24,9 \pm 9,3$
92.	24	5	502,4	szabad bázis	$14,4 \pm n = 1$
93.	25	5	503,3	szabad bázis	< 10
94.	37	5	503,3	szabad bázis	< 10
95.	39	5	536,3	hidroklorid	$13,9 \pm 0,1$
96.	27	5	519,2	oxalát	$78,1 \pm 6,6$
97.	28	5	520,2	oxalát	$52,4 \pm 0,8$
98.	29	5	520,2	oxalát	$39,2 \pm 4,0$
99.	30	5	536,2	oxalát	$59,1 \pm 0,6$
100.	31	5	536,2	trifluor-acetát	$31,4 \pm 5,0$

101.	33	5	503,3	hidroklorid	$67,4 \pm 4,0$
102.	34	5	502,4	hidroklorid	$46,1 \pm 4,5$
103.	35	5	520,5	szabad bázis	$21,1 \pm 0,1$
104.	36	5	502,4	hidroklorid	$36,0 \pm 5,0$
105.	1	6	545,4	szabad bázis	< 10
106.	2	6	545,3	szabad bázis	$53,2 \pm 2,4$
107.	3	6	547,3	szabad bázis	$84,3 \pm 5,3$
108.	3	6	547,2	trifluor-acetát	$87,1 \pm 11,9$
109.	4	6	548,3	szabad bázis	$61,4 \pm 4,4$
110.	5	6	532,0	szabad bázis	$60,3 \pm 3,9$
111.	6	6	531,1	szabad bázis	$23,6 \pm n = 1$
112.	5	6	532,2	trifluor-acetát	$56,9 \pm 8,6$
113.	1	7	531,3	szabad bázis	$20,7 \pm n = 1$
114.	2	7	531,3	szabad bázis	$56,6 \pm n = 1$
115.	3	7	533,3	szabad bázis	$61,9 \pm 7,0$
116.	4	7	534,3	szabad bázis	$58,2 \pm 7,2$
117.	4	7	518,0	szabad bázis	$32,2 \pm 6,5$
118.	6	7	517,1	szabad bázis	$29,5 \pm n = 1$
119.	3	8	499,2	trifluor-acetát	$55,2 \pm 3,6$
120.	4	8	500,2	trifluor-acetát	$35,8 \pm 4,6$
121.	5	8	484,3	trifluor-aceátt	$38,9 \pm 7,1$
122.	27	8	505,3	trifluor-acetát	$61,9 \pm 5,3$
123.	3	9	516,2	trifluor-acetát	$73,6 \pm 8,2$
124.	4	9	518,2	trifluor-acetát	$46,7 \pm 3,6$
125.	5	9	502,2	trifluor-acetát	$40,3 \pm 7,9$
126.	27	9	518,2	trifluor-acetát	$62,2 \pm 1,3$
127.	1	10	550,3	szabad bázis	< 10
128.	2	10	550,3	szabad bázis	$40,6 \pm n = 1$
129.	3	10	552,2	trifluor-acetát	$53,2 \pm 4,8$
130.	4	10	553,3	szabad bázis	$49,5 \pm 3,4$
131.	4	10	552,9	trifluor-acetát	$43,5 \pm 1,4$
132.	5	10	537,0	szabad bázis	$34,6 \pm 7,8$
133.	6	10	536,1	szabad bázis	$21,4 \pm n = 1$
134.	21	10	537,4	hidroklorid	$47,7 \pm 6,5$
135.	5	10	537,2	trifluor-acetát	$35,2 \pm 4,3$

136.	39	10	570,2	hidroklorid	< 10
137.	1	11	564,4	szabad bázis	< 10
138.	2	11	564,3	szabad bázis	41,7 ± n = 1
139.	3	11	566,3	szabad bázis	62,2 ± 7,4
140.	4	11	567,3	szabad bázis	48,9 ± 2,5
141.	5	11	551,0	szabasd bázis	48,3 ± 9,9
142.	6	11	550,1	szabad bázis	20,2 ± n = 1
143.	3	12	500,2	trifluor-acetát	67,2 ± 4,8
144.	4	12	501,2	trifluor-acetát	55,9 ± 1,1
145.	4	36	501,2	trifluor-acetát	44,6 ± 6,2
146.	5	12	484,2	trifluor-acetát	58,7 ± 2,9
147.	27	12	501,2	trifluor-acetát	58,9 ± 3,6
148.	30	12	536,2	trifluor-acetát	51,6 ± 9,7
149.	31	12	518,2	trifluor-acetát	26,9 ± 4,0
150.	3	13	476,2	trifluor-acetát	69,8 ± 6,0
151.	4	13	477,2	trifluor-acetát	73,1 ± 3,8
152.	5	13	461,2	trifluor-acetát	45,3 ± 4,2
153.	3	14	476,2	trifluor-acetát	66,8 ± 5,5
154.	4	14	477,3	trifluor-acetát	61,1 ± 7,7
155.	5	14	461,2	trifluor-acetát	46,6 ± 4,2
156.	3	15	577,1	trifluor-acetát	84,9 ± 0,2
157.	4	15	578,1	trifluor-acetát	73,3 ± 6,6
158.	5	15	562,1	trifluor-acetát	73,0 ± 3,0
159.	3	16	577,2	trifluor-acetát	76,9 ± 7,4
160.	5	16	562,2	trifluor-acetát	56,3 ± 1,4
161.	3	17	533,2	trifluor-acetát	52,5 ± 4,7
162.	4	17	428,2	trifluor-acetát	36,2 ± 2,6
163.	5	17	518,2	trifluor-acetát	44,6 ± 4,3
164.	3	18	551,2	trifluor-acetát	67,3 ± 3,5
165.	4	18	552,2	trifluor-acetát	49,7 ± 3,9
166.	5	18	536,2	trifluor-acetát	58,3 ± 9,5
167.	3	19	509,2	trifluor-acetát	57,3 ± 3,5
168.	4	19	510,2	trifluor-acetát	56,1 ± 4,5
169.	5	19	494,2	trifluor-acetát	43,3 ± 6,8
170.	3	20	576,2	trifluor-acetát	55,0 ± 4,8

171.	4	20	*	trifluor-acetát	$47,9 \pm 6,5$
172.	5	20	561,2	trifluor-acetát	$40,4 \pm 8,8$
173.	3	21	543,2	trifluor-acetát	$87,9 \pm 4,5$
174.	5	21	528,2	trifluor-acetát	$59,3 \pm 3,2$
175.	3	22	509,2	trifluor-acetát	$67,4 \pm 3,9$
176.	4	22	510,2	trifluor-acetát	$57,0 \pm 7,6$
177.	5	22	494,2	trifluor-acetát	$46,0 \pm 1,7$
178.	3	23	509,2	trifluor-acetát	$64,4 \pm 5,2$
179.	4	23	510,2	trifluor-acetát	$62,2 \pm 8,6$
180.	5	23	494,2	trifluor-acetát	$52,4 \pm 6,9$
181.	3	24	586,2	trifluor-acetát	$66,3 \pm 1,1$
182.	4	24	587,1	trifluor-acetát	$57,6 \pm 7,1$
183.	5	24	571,2	trifluor-acetát	$53,7 \pm 4,3$
184.	3	25	564,2	trifluor-acetát	$64,1 \pm 3,2$
185.	4	25	565,2	trifluor-acetát	$45,1 \pm 2,6$
186.	5	25	549,2	trifluor-acetát	$41,1 \pm 8,2$
187.	3	26	517,2	trifluor-acetát	$45,1 \pm 1,5$
188.	4	26	518,2	trifluor-acetát	$38,3 \pm 5,7$
189.	5	26	502,2	trifluor-acetát	$35,1 \pm 5,2$
190.	3	27	535,2	trifluor-acetát	$54,5 \pm 3,3$
191.	4	27	536,2	trifluor-acetát	$49,5 \pm 1,5$
192.	5	27	520,2	trifluor-acetát	$40,3 \pm 6,9$
193.	3	28	543,2	trifluor-acetát	$73,5 \pm 3,2$
194.	4	28	544,2	trifluor-acetát	$56,6 \pm 4,2$
195.	5	28	528,2	trifluor-acetát	$48,1 \pm 3,8$
196.	3	29	518,2	trifluor-acetát	$74,4 \pm 3,3$
197.	4	29	519,2	trifluor-acetát	$67,7 \pm 2,7$
198.	5	29	503,2	trifluor-acetát	$48,1 \pm 6,5$
199.	27	29	519,3	trifluor-acetát	$83,0 \pm 4,0$
200.	30	29	518,2	trifluor-acetát	$59,5 \pm 3,7$
201.	31	29	517,2	trifluor-acetát	$26,8 \pm 4,2$
202.	3	30	475,2	trifluor-acetát	$59,1 \pm 6,0$
203.	4	30	476,2	trifluor-acetát	$57,8 \pm 3,1$
204.	3	37	580,2	trifluor-acetát	$67,6 \pm 4,0$
205.	3	31	518,2	trifluor-acetát	$70,3 \pm 0,3$

206.	4	31	519,2	trifluor-acetát	64,2 $\pm$ 8,1
207.	27	31	519,2	trifluor-acetát	70,5 $\pm$ 4,9
208.	3	32	510,2	trifluor-acetát	92,4 $\pm$ 7,3
209.	4	32	511,2	trifluor-acetát	88,3 $\pm$ 8,0
210.	5	32	*	trifluor-acetát	89,1 $\pm$ 2,7
211.	27	32	511,2	trifluor-acetát	88,5 $\pm$ 9,3
212.	5	33	484,7	trifluor-acetát	68,9 $\pm$ 3,1
213.	27	33	500,2	trifluor-acetát	63,0 $\pm$ 3,2
214.	30	33	517,2	trifluor-acetát	42,4 $\pm$ 9,4
215.	31	33	535,2	trifluor-acetát	28,1 $\pm$ 4,5
216.	3	34	533,2	trifluor-acetát	85,4 $\pm$ 4,9
217.	5	34	518,2	trifluor-acetát	76,2 $\pm$ 8,3
218.	3	35	551,2	trifluor-acetát	76,5 $\pm$ 1,7
219.	5	35	536,2	trifluor-acetát	50,4 $\pm$ 6,3
220.	3	36	500,3	trifluor-acetát	56,0 $\pm$ 2,9
221.	5	36	484,3	trifluor-acetát	40,8 $\pm$ 8,3
222.	4	37	581,2	trifluor-acetát	59,0 $\pm$ 10,0
223.	3	38	570,2	trifluor-acetát	63,7 $\pm$ 3,1
224.	4	38	571,2	trifluor-acetát	37,0 $\pm$ 0,3
225.	3	39	571,2	trifluor-acetát	59,5 $\pm$ 4,3
226.	4	39	572,2	trifluor-acetát	37,8 $\pm$ 9,2
227.	30	40	535,2	trifluor-acetát	51,3 $\pm$ 10,8
228.	31	40	535,2	trifluor-acetát	28,9 $\pm$ 3,4
229.	5	41	468,2	oxalát	34,7 $\pm$ 4,3
230.	5	42	468,2	oxalát	30,8 $\pm$ 6,0
231.	3	43	505,2	trifluor-acetát	65,9 $\pm$ 4,2
232.	5	43	490,3	trifluor-acetát	37,4 $\pm$ 2,8
233.	3	44	523,2	trifluor-acetát	71,0 $\pm$ 4,7
234.	5	44	508,2	trifluor-acetát	44,0 $\pm$ 4,4
235.	3	45	*	trifluor-acetát	60,5 $\pm$ 5,6
236.	5	45	474,2	trifluor-acetát	36,8 $\pm$ 1,6
237.	3	46	507,2	trifluor-acetát	57,7 $\pm$ 1,1
238.	5	46	492,2	trifluor-acetát	47,6 $\pm$ 2,4
239.	41	4	501,2	hidroklorid	49,8 $\pm$ 4,5
240.	41	5	519,2	hidroklorid	65,7 $\pm$ 3,8

241.	41	12	501,2	hidroklorid	$47,0 \pm 2,5$
242.	41	29	519,2	hidroklorid	$55,9 \pm 4,0$
243.	41	33	500,2	hidroklorid	$47,9 \pm 3,5$
244.	41	40	518,2	hidroklorid	$66,6 \pm 5,7$
245.	41	34	534,2	hidroklorid	$56,1 \pm 2,9$
246.	41	35	552,2	hidroklorid	$52,1 \pm 2,4$
247.	41	2	501,2	hidroklorid	$45,4 \pm 3,4$
248.	41	3	519,2	hidroklorid	$47,5 \pm 4,8$
249.	41	10	553,2	hidroklorid	$35,9 \pm 2,9$
250.	41	38	571,2	hidroklorid	$31,6 \pm 3,1$
251.	41	39	572,2	hidroklorid	$33,4 \pm 5,7$
252.	41	27	536,2	hidroklorid	$38,4 \pm 3,8$
253.	41	18	552,2	hidroklorid	$37,6 \pm 2,7$
254.	41	16	578,2	hidroklorid	$50,5 \pm 0,8$
255.	41	22	510,2	hidroklorid	$41,4 \pm 3,9$
256.	41	14	477,3	hidroklorid	$50,6 \pm 1,8$
257.	41	13	477,2	hidroklorid	$49,9 \pm 3,4$
258.	41	43	506,2	hidroklorid	$48,4 \pm 5,6$
259.	41	44	524,2	hidroklorid	$54,1 \pm 3,9$
260.	41	45	490,2	hidroklorid	$38,2 \pm 2,0$
261.	41	46	508,2	hidroklorid	$52,3 \pm 6,6$
262.	43	5	530,2	dihidroklorid	$63,6 \pm 4,3$
263.	17	4	486,6	hidroklorid	$64,3 \pm 9,6$
264.	17	2	486,6	hidroklorid	$39,4 \pm 10,1$
265.	17	10	535,7	hidroklorid	$42,7 \pm 9,4$
266.	17	31	501,6	hidroklorid	$36,7 \pm 6,8$
267.	17	36	486,6	hidroklorid	$37,1 \pm 2,5$
268.	17	12	483,6	hidroklorid	$54,6 \pm 8,2$
269.	17	9	500,6	hidroklorid	$41,3 \pm 4,2$
270.	17	40	500,6	hidroklorid	$56,4 \pm 8,3$
271.	45	5	526,6	hidroklorid	$39,0 \pm 0,6$
272.	45	3	526,6	hidroklorid	$35,7 \pm 2,8$
273.	46	5	529,6	szabad bázis	$40,3 \pm 0,5$
274.	46	3	529,6	szabad bázis	$38,8 \pm 1,4$
275.	47	5	514,6	hidroklorid	$47,0 \pm 1,4$

276.	47	3	514,6	hidroklorid	$53,8 \pm 2,0$
277.	48	3	536,6	hidroklorid	$42,3 \pm 11,1$
278.	48	5	536,6	hidroklorid	$27,5 \pm 2,7$
279.	49	3	536,6	hidroklorid	$17,0 \pm 2,7$
280.	49	5	536,6	hidroklorid	$38,4 \pm 5,1$
281.	50	3	554,6	hidroklorid	$15,6 \pm 0,1$
282.	50	5	554,6	hidroklorid	$17,4 \pm 2,1$
283.	51	3	554,6	hidroklorid	< 10
284.	51	5	554,6	hidroklorid	$10,8 \pm 0,3$
285.	3	2	500,6	oxalát	$24,6 \pm 3,8$
286.	3	33	499,1	trifluor-acetát	$72,1 \pm 4,5$
287.	5	30	*	trifluor-acetát	$39,9 \pm 4,9$
288.	5	37	*	trifluor-acetát	$52,9 \pm 7,4$
289.	5	47	468,2	oxalát	$37,4 \pm 7,2$
290.	5	48	468,2	hidroklorid	$22,7 \pm 1,7$
291.	5	49	468,6	hidroklorid	$18,4 \pm n = 1$
292.	52	4	503,3	trifluor-acetát	$43,5 \pm 9,8$
293.	52	5	521,3	trifluor-acetát	$50,1 \pm 5,6$
294.	52	12	503,3	trifluor-acetát	$43,9 \pm 4,4$
295.	52	33	502,3	trifluor-acetát	$39,7 \pm 8,7$
296.	52	40	520,2	trifluor-acetát	$47,9 \pm 4,4$
297.	21	12	485,3	hidroklorid	$74,5 \pm 6,7$
298.	21	31	503,4	hidroklorid	$54,5 \pm 0,8$
299.	21	9	502,4	hidroklorid	$45,9 \pm 3,9$
300.	21	36	485,3	hidroklorid	$52,2 \pm 5,9$
301.	21	40	502,4	hidroklorid	$69,2 \pm 1,2$
302.	39	3	536,3	hidroklorid	$12,8 \pm n = 1$
303.	40	5	502,4	hidroklorid	$67,9 \pm 6,1$
304.	40	10	536,3	hidroklorid	$44,8 \pm 4,9$
305.	40	2	484,3	hidroklorid	$68,8 \pm 6,5$
306.	40	4	484,4	hidroklorid	$82,4 \pm 4,0$
307.	40	12	484,3	hidroklorid	$74,4 \pm 1,8$
308.	32	5	503,3	hidroklorid	$71,2 \pm 5,8$
309.	54	3	503,3	hidroklorid	$67,1 \pm 1,2$
310.	54	5	503,3	hidroklorid	$72,7 \pm 3,4$

311.	54	2	485,2	trifluor-acetát	$51,5 \pm 1,7$
312.	54	4	485,4	trifluor-acetát	$59,8 \pm 3,1$
313.	53	5	535,9	trifluor-acetát	$29,3 \pm 4,1$
314.	60	12	518,3	trifluor-acetát	$42,0 \pm 2,0$
315.	60	29	535,9	trifluor-acetát	$39,9 \pm 2,5$
316.	60	40	535,3	trifluor-acetát	$58,8 \pm 3,1$
317.	56	40	535,2	trifluor-acetát	$56,4 \pm 5,0$
318.	56	33	517,2	trifluor-acetát	$41,8 \pm 3,8$
319.	56	12	518,2	trifluor-acetát	$49,9 \pm 3,9$
320.	56	5	536,2	trifluor-acetát	$51,4 \pm 2,1$
321.	56	4	518,2	trifluor-acetát	$42,5 \pm 2,3$
322.	57	4	552,1	trifluor-acetát	$27,6 \pm 3,9$
323.	57	5	570,1	trifluor-acetát	$33,8 \pm 3,8$
324.	57	12	570,2	trifluor-acetát	$38,5 \pm 6,7$
325.	57	33	569,2	trifluor-acetát	$31,6 \pm 7,8$
326.	57	40	569,2	trifluor-acetát	$30,4 \pm 2,1$
327.	4	46	508,2	trifluor-acetát	$56,7 \pm 2,1$
328.	4	43	506,1	trifluor-acetát	$57,4 \pm 6,5$
329.	4	44	524,2	trifluor-acetát	$60,2 \pm 3,0$
330.	4	45	490,2	trifluor-acetát	$55,9 \pm 2,8$
331.	58	4	518,2	hidroklorid	$72,9 \pm 2,0$
332.	58	5	537,2	hidroklorid	$80,6 \pm 2,4$
333.	58	12	518,2	hidroklorid	$72,4 \pm 3,0$
334.	58	33	517,0	hidroklorid	$77,8 \pm 3,0$
335.	59	4	501,2	hidroklorid	$66,5 \pm 1,8$
336.	59	5	519,2	hidroklorid	$68,8 \pm 2,4$
337.	59	12	501,2	hidroklorid	$52,8 \pm 3,7$
338.	59	33	500,2	hidroklorid	$65,5 \pm 3,9$
339.	63	5	502,3	hidroklorid	$40,5 \pm 1,2$
340.	43	3	530,3	dihidroklorid	$28,1 \pm 2,3$
341.	63	3	502,3	szabad bázis	$46,2 \pm 6,3$
342.	3	34	533,2	hidroklorid	nem lett vizsgálva
343.	5	34	518,2	hidroklorid	nem lett vizsgálva
344.	27	5	519,2	hidroklorid	nem lett vizsgálva
345.	64	5	576,1	oxalát	$72,1 \pm 4,2$

346.	64	29	576,1	oxalát	57,3 ± 6,3
347.	65	5	543,3	hidroklorid	84,8 ± 3,4
348.	66	5	532,3	trifluor-acetát	72,6 ± 5,5
349.	67	5	543,3	trifluor-acetát	57,4 ± 3,3
350.	68	5	532,3	trifluor-acetát	45,8 ± 1,9
351.	69	5	543,3	trifluor-acetát	64,3 ± 1,3
352.	70	5	532,0	trifluor-acetát	68,5 ± 2,5
353.	73	5	597,3	hidroklorid	96,6 ± 9,7
354.	74	5	502,4	hidroklorid	73,5 ± 2,5
355.	32	31	503,3	trifluor-acetát	66,6 ± 3,3
356.	54	9	502,4	trifluor-acetát	65,2 ± 1,9
357.	54	31	503,2	trifluor-acetát	65,4 ± 2,6
358.	54	40	502,1	trifluor-acetát	68,4 ± 1,5
359.	72	3	517,6	trifluor-acetát	31,2 ± 4,4
360.	72	5	517,3	trifluor-acetát	49,9 ± 3,5
361.	32	9	502,4	trifluor-acetát	70,1 ± 2,2
362.	54	12	485,3	trifluor-acetát	56,2 ± 2,9
363.	54	36	485,3	trifluor-acetát	50,1 ± 4,9
364.	32	36	485,0	trifluor-acetát	69,2 ± 2,5
365.	32	40	502,0	trifluor-acetát	80,2 ± 5,6
366.	71	3	517,2	trifluor-acetát	47,9 ± 3,5
367.	71	5	517,2	trifluor-acetát	69,5 ± 4,6
368.	71	2	499,3	trifluor-acetát	48,4 ± 2,5
369.	71	4	499,4	trifluor-acetát	59,3 ± 3,1

* MSA vizsgálattal nem ellenőrzött termék

4. Reprezentatív módszer: Suzuki kapcsolás

4(a) Módszer

6,4 mmól (V) általános képlet alá tartozó vegyületet 50 ml vízmentes dioxánban feloldunk, majd az oldaton keresztül argongázt áramoltatunk át. Argongáz bevezetése és keverés közben 750 mg (0,64 mmól) palládium(0)-tetrakisz(trifenil-foszfin)-t adunk az oldathoz, majd szobahőmérsékleten az elegyet addig keverjük, amíg homogénné nem válik. A tiszta oldatot 2 ml-es alikvot részekre osztjuk, mindegyik vizsgálati csőbe

2 ekvivalens mennyiségű (IV) általános képletű aril-bórsavat és 500 µl 2 mól/l koncentrációjú vizes nátrium-karbonát-oldatot adagolunk argongáz bevezetése közben. A vizsgálati csöveket lezárjuk, majd mikrohullámú szekrényben (MLS ETHOS 1600 típusú) 1000 W-tal 35 percig 100°C hőmérsékleten hőkezelést végzünk. A teljes átalakulás után a mintákat 2 ml vízzel meghígítjuk, majd 3 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az extrakciót 2 ml diklór-metánnal megismételjük. A szerves oldatokat egyesítjük és nátrium-szulfáttal szárítjuk. A szerves szűrletet előkezelt Amberlyst 15-tel kezeljük (3-4 g-mal esetenként) (az Amberlyst 15-öt felhasználás előtt diklór-metánnal, etanollal, majd diklór-metánnal mossuk mindaddig, amíg a szűrlet színtelenné nem válik). Az így nyert szuszpenziót körkörös mozgást végző rázóberendezésen 30 percig rázatjuk, majd leszűrjük. Az Amberlystet diklór-metán/etanol 1:1 arányú eleggyel (4x3 ml) ismételten átmoszuk, majd újra diklór-metán/etanolos ammónia 1:1 arányú oldattal kezeljük. Végül a gyantát egy éjszakán át etanolos ammónia oldattal kezeljük. A lúgos szűrleteket egyesítjük és betöményítjük.

4(b) Módszer

1,2 mmól (V) általános képlet alá tartozó aril-halogenidet, 2,4 mmól (IV) általános képlet alá tartozó bórsavat, 0,06 mmól palládium(0)-tetrakisz(trifenil-foszfín)-t és 1,5 ml 2 mól/l koncentrációjú vizes nátrium-karbonát-oldatot 20 ml dioxánnal elegyítünk, majd az elegyet egy éjszakán át 100°C hőmérsékleten lezárt csőben hőkezeljük. Az elegyet ezután vízhez öntjük és etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük.

A Suzuki kapcsolással készített végterméket normál fázisú kromatográfiás művelettel tisztítjuk (szilikagél, diklór-metán/etanolos ammónia), így a szabad bázishoz jutunk; vagy reverz fázisú kromatográfiás műveletet végzünk (acetonitril/0,1 % trifluor-ecetsav vagy vizes 0,01 %-os HCl), amikoris trifluor-acetátot vagy hidrokloridsót kapunk. A só formájú végtermék külön sóképzési művelettel is előállítható, ennek során úgy járunk el, hogy a szabad bázist etanolban vagy diklór-metánban feloldjuk, majd az oldatot savval, így például etanolos normál HCl oldattal kezeljük. Csökkentett nyomáson az illó komponenseket eltávolítva, az előállítani kívánt sóhoz jutunk.

Az aril-halogenidek és bórsavak tipikus kombinációit az alábbi 10. táblázat mutatja be. Az előállított termékeket tömegspektrum vizsgálattal (MSA) ellenőrizzük. Ahol lehetséges megadjuk az $E_{\max} \pm$ standard átlaghiba (SEM) adatokat; ezeket az alábbiakban tárgyaljuk. Az $E_{\max}$ érték legalább három vizsgálat átlagát képezi, hacsak másként nincs feltüntetve.

10. T á b l á z a t

példa száma	aril-halogenid	bórsav	MSA	só forma	$E_{\max} \% \pm \text{SEM}$
370.	2	1	552,3	szabad bázis	$40,3 \pm 2,8$
371.	3	1	534,2	szabad bázis	$38,9 \pm 3,9$
372.	4	1	552,3	szabad bázis	$56,3 \pm 4,8$
373.	1	2	495,7	szabad bázis	$29,0 \pm 6,8$
374.	2	2	513,5	szabad bázis	$49,3 \pm 0,3$
375.	3	2	495,8	szabad bázis	$35,1 \pm 7,3$
376.	4	2	513,5	szabad bázis	$48,2 \pm 6,7$
377.	5	2	547,2	dihidroklorid	$33,0 \pm 4,2$
378.	1	3	500,5	szabad bázis	$60,2 \pm 3,2$
379.	2	3	518,5	szabad bázis	$37,7 \pm 1,6$
380.	3	3	500,3	szabad bázis	$57,4 \pm 4,1$
381.	4	3	518,3	trifluor-acetát	$58,5 \pm 6,9$
382.	5	3	552,3	hidroklorid	$32,3 \pm 1,9$

383.	5	10	552,1	hidroklorid	52,1 ± 5,4
384.	1	4	550,6	szabad bázis	45,4 ± 5,6
385.	2	4	568,3	szabad bázis	43,1 ± 4,3
386.	3	4	550,7	szabad bázis	46,9 ± 6,7
387.	4	4	568,2	trifluor-acetát	78,7 ± 14,9
388.	1	5	495,8	szabad bázis	< 10
389.	2	5	513,5	szabad bázis	20,3 ± 2,0
390.	3	5	495,8	szabad bázis	14,4 ± 1,7
391.	4	5	513,5	szabad bázis	22,5 ± 1,5
392.	5	5	547,4	dihidroklorid	17,6 ± 0,4
393.	5	6	586,0	hidroklorid	50,0 ± 3,6
394.	5	7	594,3	hidroklorid	76,9 ± 5,0
395.	5	8	536,3	hidroklorid	46,6 ± 5,9
396.	5	9	566,1	hidroklorid	50,5 ± 1,9
397.	6	10	518,4	hidroklorid	29,9 ± 4,4
398.	6	3	518,4	hidroklorid	22,1 ± 1,7
399.	7	10	536,3	hidroklorid	37,3 ± 3,7
400.	7	3	536,3	hidroklorid	26,0 ± 3,5
401.	8	10	518,4	hidroklorid	46,3 ± 6,8
402.	8	3	518,4	trifluor-acetát	31,1 ± 3,3
403.	9	10	536,3	hidroklorid	57,9 ± 11,2
404.	9	3	536,3	hidroklorid	40,4 ± 7,8
405.	1	9	514,3	hidroklorid	64,4 ± 7,1
406.	1	6	534,0	trifluor-acetát	55,8 ± 7,1
407.	1	7	542,2	hidroklorid	79,7 ± 7,6
408.	1	8	484,3	hidroklorid	74,0 ± 6,5
409.	2	9	532,2	hidroklorid	71,3 ± 3,9
410.	2	6	552,3	hidroklorid	76,0 ± 5,0
411.	2	7	560,3	trifluor-acetát	78,2 ± 9,9
412.	2	8	502,4	hidroklorid	74,4 ± 7,0
413.	3	9	514,3	hidroklorid	66,9 ± 9,2
414.	3	6	534,3	trifluor-acetát	65,7 ± 11,4
415.	3	7	542,3	trifluor-acetát	80,6 ± 5,7
416.	3	8	484,3	hidroklorid	68,9 ± 6,7
417.	4	9	532,2	hidroklorid	79,3 ± 2,4

418.	4	6	552,4	hidroklorid	74,4 ± 6,5
419.	4	7	560,2	trifluor-acetát	87,5 ± 1,8
420.	4	8	502,4	hidroklorid	78,9 ± 2,3
421.	10	3	517,3	hidroklorid	53,4 ± 6,9
422.	10	9	531,3	hidroklorid	60,1 ± 8,2
423.	10	6	551,4	hidroklorid	63,1 ± 4,7
424.	10	7	559,1	hidroklorid	71,2 ± 7,9
425.	10	8	501,3	hidroklorid	67,1 ± 3,0
426.	11	3	517,3	hidroklorid	61,0 ± 7,1
427.	11	9	531,3	hidroklorid	72,4 ± 6,9
428.	11	6	551,3	hidroklorid	75,5 ± 6,9
429.	11	7	559,3	trifluor-acetát	84,7 ± 12,3
430.	11	8	501,3	hidroklorid	77,4 ± 9,0
431.	12	3	500,3	hidroklorid	50,3 ± 7,8
432.	12	9	514,3	hidroklorid	60,7 ± 8,4
433.	12	6	534,2	hidroklorid	56,5 ± 11,0
434.	12	7	542,3	trifluor-acetát	73,1 ± 5,1
435.	12	8	484,3	hidroklorid	61,4 ± 6,1
436.	13	3	518,4	hidroklorid	57,5 ± 12,0
437.	13	9	532,2	hidroklorid	72,0 ± 10,5
438.	13	6	552,3	hidroklorid	64,3 ± 12,4
439.	13	7	560,1	trifluor-acetát	75,0 ± 12,4
440.	13	8	502,4	hidroklorid	73,4 ± 4,4
441.	14	3	500,3	hidroklorid	64,2 ± 7,0
442.	14	9	514,3	hidroklorid	61,5 ± 3,0
443.	14	6	534,2	hidroklorid	56,1 ± 11,2
444.	14	7	542,3	trifluor-acetát	83,8 ± 11,4
445.	14	8	484,3	hidroklorid	74,5 ± 14,1
446.	4	3	518,5	hidroklorid	64,0 ± 6,0

447. példa (447) képletű vegyület

300 mg (1,130 mmól) 4. számú amin vegyület és 210 mg (1,614 mmól) trimetil-

-szilil-acetamid (TMSA) 1,5 ml acetonitrillel készült oldatát 30 percig keverjük. Az oldathoz 250 mg (1,076 mmól) 62. számú epoxid vegyület 3 ml acetonitrillel készült oldatát és 13 mg (0,215 mmól) itterbium-triflátot adunk. Az oldatot 80°C hőmérsékleten 24 óra hosszat hőkezeljük, majd vákuumban betöményítjük. Az így nyert szilárd terméket flash-kromatográfiás művelettel tisztítva (99 % diklór-metán/1 % metanol → 95 % diklór-metán/5 % metanol gradiens) 135 mg cím szerinti vegyületet kapunk (hozam: 25 %). FD-TS $m/e = 500$ ($M^+ + 1$). $E_{\max} (\pm \text{SEM}) = 74,5 (4,0)$.

448. példa (448) képletű vegyület

A 346. példa szerinti vegyületet 1,0 ekvivalens mennyiségű lítium-hidroxiddal (1 mól/l) hidrolizálunk tetrahidrofurános közegben, a műveletet szobahőmérsékleten végezzük egy éjszakán át, majd az elegyet betöményítjük, az így nyert nyers maradékot HPLC művelettel tisztítjuk, amikor is a terméket trifluor-ecetsavsó formájában nyerjük; a műveletet a 2. és 3. reprezentatív módszer szerint végezzük. TS = 562,2. $E_{\max} (\pm \text{SEM}) = 79,9 (5,5)$.

449. példa (449) képletű vegyület

A 448. példánál leírtak szerint eljárva állítjuk elő a cím szerinti vegyületet; kiindulási anyagként a 345. példa szerinti vegyületet alkalmazzuk. TS = 562,2. $E_{\max} (\pm \text{SEM}) = 74,2 (2,2)$.

450. példa (450) képletű vegyület

A 345. példa szerinti vegyület dimetil-formamiddal készült oldatát 1,0 ekvivalens mennyiségű nátrium-etoxiddal és 4,0 ekvivalens mennyiségű formamiddal kezeljük. Az elegyet 4 óra hosszat 100°C hőmérsékleten hőkezeljük, ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, majd betöményítjük. A maradékot HPLC művelettel tisztítva trifluor-ecetsavsót

kapunk; a műveletet a 2. és 3. reprezentatív módszer szerint végezzük. $TS = 561,2$.

$E_{\max} (\pm SEM) = 67,4 (2,1)$.

451. példa (451. képletű vegyület)

250 mg 50. példa szerinti vegyületet és 29 mg 0,5 mólekvalens mennyiségű fumársavat 5 ml, toluollal denaturált etanolban szuszpendálunk, majd az elegyet óvatosan hőkezelve, a komponenseket feloldjuk. Mintegy 5 perc eltelte után az oldatból csapadék kezd leválni. A kristályos szuszpenzió hőmérsékletét a kristályosodási hőmérsékleten tartjuk (56-57°C) mintegy 1 óra hosszat. A hőforrást ezután elzárjuk, majd az elegyet egy éjszakán át keverve a szuszpenziót hagyjuk lehűlni. Toluollal denaturált etanol hozzáadása után (2 ml) a keletkezett szilárd anyagot vákuumszűréssel elkülönítjük. A szűrőleplenyt toluollal denaturált etanollal mossuk (5 ml), majd levegőn szárítjuk, így 230 mg cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 147-149°C (differenciális pásztázó kaloriméterrel (DSC) mérve 10°C/perc sebesség mellett).

452. példa (452) képletű vegyület

57,7 mg 50. példa szerinti vegyületet 2,5 ml abszolút etanolban feloldunk, majd az oldatot szobahőmérsékleten keverjük. Az oldathoz keverés közben 14,1 mg (1 ekvivalens) benzoésav 200 µl metanollal készült oldatát adjuk. Az így nyert elegyet szobahőmérsékleten 3,5-4 óra hosszat keverjük. 30-60 perc eltelte után csapadék kezd leválni. A keletkezett csapadékot vákuumszűréssel elkülönítjük, az elkülönített szűrőleplenyt egy éjszakán át levegőn szárítjuk. Op.: 148-150°C (DSC módszerrel vizsgálva, pásztázási sebesség: 5°C/perc).

453. példa (453) képletű vegyület

200 mg 50. példa szerinti vegyületet 1 ml acetonban feloldunk, majd az oldatot szobahőmérsékleten keverjük. Az oldathoz keverés közben 61 mg (1 ekvivalens) R-mandulasav 1 ml acetonnal készült oldatát adagoljuk. Az elegyet szobahőmérsékleten tovább keverjük, majd a keletkezett csapadékot vákuumszűréssel elkülönítjük. A szűrőleplenyt elkülönítjük és egy éjszakán át levegőn szárítjuk. Op.: 138-140°C (DSC módszerrel vizsgálva; pásztázás sebessége: 5°C/perc).

454. példa (454) képletű vegyület

106 mg 50. példa szerinti vegyületet 1 ml etil-acetátban feloldunk, majd az oldatot szobahőmérsékleten keverjük. Keverés közben az oldathoz 29 mg (1 ekvivalens) szalicilsav 150 µl metanollal készült oldatát adjuk. Az így nyert elegyet szobahőmérsékleten tovább keverjük és 50°C hőmérsékletre felmelegítjük. Az oldás gátlására az elegyhez hexánt adunk 50°C hőmérsékleten, amíg az oldat felhősödni nem kezd (mintegy 1 ml etil-acetát/1 ml hexán). A szuszpenziót hagyjuk lassan szobahőmérsékletre lehűlni. A keletkezett csapadékot vákuumszűréssel elkülönítjük, az elkülönített szűrőleplenyt egy éjszakán át levegőn szárítjuk. Op.: 124°C (csúcs max) (a vizsgálatot DSC módszerrel végezzük; a pásztázás sebessége 5°C/perc).

Hatásvizsgálatok

A humán β_1 adrenergiás receptort kódoló géneket [Frielle és munkatársai, Proc. Natl. Acad. Sci., 84, 7920-7924 (1987)] a humán β_2 adrenergiás receptort kódoló géneket [Kobika és munkatársai, Proc. Natl. Acad. Sci., 84, 46-50 (1987); Emorine és munkatársai, Proc. Natl. Acad. Sci., 84, 6995-6999 (1987)] és a β_3 adrenergiás receptort [Granneman és munkatársai, Molecular Pharmacology, 44 (2), 264-70 (1993)] kódoló géneket külön-külön phd expressziós vektorba alklonoztuk [Grinnell és munkatársai, Bio/technology, 5, 1189-1192 (1987)], majd transzfektáltuk DXB-11 kínai hörcsög

ovárium sejtvonalba (CHO), a műveletet kalcium-foszfát lecsapási módszerrel végezve. A stabilan transzfektált sejteket 95 %-os összefolyásig 95 % Dulbecco-féle módosított Eagles tápközegben (DMEM) tenyésztjük, ahol a tápközeg 5 % borjúembrió szérumot és 0,01 % prolint is tartalmaz. Ezután a tápközeget eltávolítva a sejteket 7,4 pH-jú foszfátpuffer tartalmú telített nátrium-klorid-oldattal (nem tartalmaz sem magnéziumot sem kalciumot) mossuk. A sejteket ezután enzimmentes sejt-disszociációs oldattal felvesszük (Specialty Media, Lavallette, New Jersey), majd centrifugálással elkülönítjük.

A fenti sejtvonalakból származó sejteket külön-külön újra szuszpendáljuk és 20000/sejt/lyuk arányban 96 lyukú lemezre visszük fel. A sejteket 20 percig 37°C hőmérsékleten inkubáljuk a találmány szerinti vegyületeket is tartalmazó puffer oldatban (Hank-féle kiegyensúlyozott sóoldat: 10 mmól/l HEPES, 0,1 % BSA, 1 mmól/l L-aszkorbinsav, 0,2 % dimetil-szulfid, 1 mmól/l 3-izobutil-1-metil-xantin, pH = 7,4). Az inkubálást ezután leállító pufferral leállítjuk (ennek összetétele: 50 mmól/l Na acetát, 0,25 g Triton X-100, pH = 5,8); az oldatokban a c-AMP szintet scintillációs vizsgálattal határozzuk meg (SPA), ehhez a kereskedelembe beszerezhető C-AMP készletet használjuk bizonyos módosítással (szállító: Amersham, Arlington Heights, IL) módosításként nyúl anti-cAMP antitestet (ICN Biomedicals, Aurora, Ohio) alkalmazunk.

A teljes sejt receptorhoz kapcsolt c-AMP vizsgálatánál kapott dózis/válaszgörbét négy paraméteres logisztikai képletbe illesztjük be nem-lineáris regressziót alkalmazva: $y = (a-d)/(1+(dózis/c)^b)+d$, ahol a és d , a nulla és a maximális dózisonál adott válaszokat jelenti, b a hajlásfaktor, c jelentése ED_{50} , a fentiek szerint értelmezve [DeLean és munkatársai, Am. J. Physiol., 235, E97-E102 (1978)]. Az EC_{50} érték azt a koncentrációt jelöli, amely a vizsgált agonisták esetében a maximális válasz 50 %-át idézi elő.

Az izoprotenerolt nem-szelektív β_3 agonistaként tekinti a szakirodalom, ezt a vegyületet széles körben alkalmazzák összehasonlító anyagként különböző vegyületek hatásának értékelésére [lásd: Trends in Pharm. Sci., 15, 3 (1994)]. A találmány szerinti reprezentatív vegyületek %-os hatását ($E_{\max}$) az izoprotenerol által mutatott hatáshoz viszonyítjuk, ahol a találmány szerinti vegyület által mutatott maximális választ az izoprotenerollal elért maximális válasszal elosztjuk és a kapott értéket 100-zal szorozzuk.

Patkány szívpitvar tachycardia vizsgálata in vitro körülmények között

250-350 g testtömegű hím patkányokat (Harlan Sprague Dawley, Indianapolis, Indiana, USA) a nyak diszlokációjával megölünk. A szívet eltávolítjuk, a baloldali és jobboldali pitvart szétvágjuk, fonalak segítségével 10 ml módosított Krebs-féle oldatot tartalmazó szövetfürdőben felfüggesztjük. A nyugalmi feszültséget 1,5-2,0 g terheléssel állítjuk be a kísérlet kezdetén [Naunyn-Schmied Arch. Pharmacol., 320, 145 (1982)]. A szöveteket hagyjuk mintegy 30 percig kiegyensúlyozódni intenzív oxigén beáramoltatás közben, mielőtt a szöveteket a találmány szerinti vegyületekkel hoznánk érintkezésbe.

A vizsgált vegyületeknél a szívverés sebességét fokozó képességet oly módon értékeljük, hogy a vizsgált találmány szerinti vegyületet egymást követő adagokban kumulatív adjuk az oldathoz; amikor az előző adag hozzáadása után a szívpitvar sebessége egy állandó értéket ért, akkor következik az újabb adag beadása. A vizsgálati vegyületből adott dózisok adagolását mindaddig folytatjuk, amíg a szívpitvar sebességében már nem észlelhető növekedés vagy elérjük a 10^{-4} mol/l koncentráció értékét. A percenkénti szívverés (bpm) fokozódását a vizsgált vegyületek minden egyes koncentrációjánál BioPac rendszerrel mérjük [Br. J. of Pharmacol., 126, 1018-1024 (1999)].

Alkalmazási lehetőségek

A találmány szerinti vegyületek β_3 receptor agonista hatásuk következtében eredményesen adhatók humán személyek vagy nem-humán állatok olyan állapotainak kezelésére, ahol igazolt módon a β_3 receptorok játszanak szerepet. Azon betegségek, rendellenességek vagy állapotok közül, amelyeknél a találmány szerinti vegyületek eredményesen adhatók kezelésre vagy megelőzésre, a korlátozás szándéka nélkül megemlítjük az alábbiakat: (1) diabetes mellitus, (2) magas vércukorszint, (3) elhízottság, (4) magas zsírszint, (5) magas trigliceridszint, (6) magas koleszterinszint, (7) a szív koszorúér, agyerek és perifériás erek atherosclerosis, (8) a gyomor- és bélrendszer rendellenességei, ide értve az emésztéses fekélyt, nyelőcső gyulladást, gyomorhurutot vagy bélhurutot (ide értve a *H. pylori* által előidézett hurutokat is), bélfekélyt (ide értve a gyulladásos bélbetegséget, fekélyes colitist, Chron-féle betegséget és végbélgyulladást, a gyomor- és bélfekélyeket (9), a neurogén eredetű légúti gyulladásokat, ide értve a köhögést, asztmát, (10) depressziót, (11) a prosztata megbetegedéseket, (12) túlérzékeny bél szindrómát, továbbá egyéb rendellenességeket, ahol a bélmotilitás csökkentésére van szükség, (13) diabetikus eredetű retina bántalmat, (14) neuropátiás húgyhólyag diszfunkciót, (15) magas vérnyomást a szem belsején belül és glaukomát, valamint (16) a nem specifikus hasmenés szindrómát.

A nem-humán állatoknál, a nem-társ állatoknál a találmány szerinti vegyületek eredményesen adhatók a testtömeg növelésére és/vagy a táplálék hasznosításának javítására és/vagy a sovány testtömeg növelésére és/vagy a születéskori elhalálozási arány csökkentésére, és a születés utáni túlélés arányának növelésére.

Készítmények

Az (I) általános képletű vegyületek a beadást megelőzően előnyösen dóziségségekké alakíthatók. Így a találmány további megoldását képezik azon gyógyászati készítmények, amelyek (I) általános képletű vegyületet és gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot tartalmaznak.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények ismert módszerekkel állíthatók elő jól ismert komponensek felhasználásával. A találmány szerinti készítmények előállításánál általában a hatóanyagot ((I) általános képletű vegyületek) vivőanyaggal keverjük össze vagy vivőanyaggal hígítjuk vagy vivőanyagba zárjuk; a készítmény készülhet kapszula, tasak formájában, papír vagy egyéb tartóedény felhasználásával. Amikor a vivőanyag hígítószerként is szolgál, úgy ez lehet szilárd, félszilárd vagy folyékony anyag, amely töltőanyagként, segédanyagként vagy a hatóanyag közegeként szolgál. A készítmények előállíthatók tabletták, pirulák, porok, gyógycukorkák, tasakok, elixírek, szuszpenziók, emulziók, oldatok, szirupok, aeroszolok (szilárd vagy folyékony közegben), lágy- vagy kemény zselatinkapszulák, kúpok, steril injekciós oldatok, valamint steril csomagolású porok formájában.

A megfelelő vivőanyagokra, segédanyagokra, és hígítószerekre példaként megemlíthető a dextróz, szacharóz, szorbit, mannit, keményítők, gumi akácia, kalcium-foszfát, alginátok, tragakant, zselatin, kalcium-szilikát, mikrokristályos-cellulóz, poli(vinil-pirrolidon), cellulóz, vizes szirup, metil-cellulóz, metil- és propil-hidroxi-benzoátok, talkum, magnézium-sztearát, valamint ásványolaj. A készítmények ezen kívül tartalmazhatnak csúsztatószerket, nedvesítőszerket, emulgeáló- és szuszpendáló szerket, konzerválószerket, édesítőszerket és ízanyagokat. A találmány szerinti készítményeket oly módon állíthatjuk elő, hogy ezek gyors, késleltetett vagy tartós hatóanyagleadást biztosítsanak a beteg kezelését követően.

Készítmény példák**1. Készítmény: Tabletták**

<u>komponensek</u>	<u>menyiség (mg/tabletta)</u>
hatóanyag	5 - 500
cellulóz, mikrokristályos	200 - 650
szilícium-dioxid, lecsapott	10 - 650
szterarinsav	5 - 15

A fenti komponenseket elkeverjük, az elegyből tablettákat préselünk.

2. Készítmény: Szuszpenzió

<u>komponensek</u>	<u>menyiség (mg/5 ml)</u>
hatóanyag	5 - 500 mg
nátrium-karboxi-metil-cellulóz	50 mg
szirup	1,25 mg
benzoesav oldat	0,10 ml
ízanyag	tetszés szerint
színezék	tetszés szerint
tisztított víz	5 ml

A hatóanyagot 0,32 mm nyílású szitán átszítálgjuk, a port nátrium-karboxi-metil-cellulózzal elkeverjük, majd a sziruppal a keveréket sima pasztává alakítjuk. A benzoesav-oldatot, ízanyagot és színezéket kevés vízzel meghígítjuk, keverés közben a pasztához adjuk. Az így nyert pasztát ezután megfelelő mennyiségű vízzel kívánt térfogatra meghígítjuk.

3. Készítmény: Intravénás oldat

<u>komponensek:</u>	<u>menyiség</u>
---------------------	-----------------

hatóanyag	25 mg
izotóniás nátrium-klorid-oldat	1000 ml

A fenti komponenseket tartalmazó oldatot a kezelt betegnek intravénásan 1 ml/perc sebességgel adjuk be.

Dózis

Az adott esetben beadandó dózis nagyságát a körülmények figyelembe vételével állapítjuk meg. Ezen körülményekhez tartozik a beadás módja, a kezelt beteg korábbi betegségei, a beteg állapota és a kezelendő szimptómák, az állapot/kezelendő szimptómák súlyossága, a kezelt beteg kora és neme. Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a releváns körülmények figyelembe vételével a beadandó dózis nagyságát a kezelőorvos határozza meg.

Általában az (I) általános képletű vegyületek hatásos minimális napi dózisa mintegy 5, 10, 15 vagy 20 mg. Általában hatásos maximális dózisként mintegy 500, 100, 60, 50 vagy 40 mg adható. Leggyakrabban a dózis 15 és 60 mg között van. A beadandó dózis pontos nagyságát standard gyógyászati gyakorlat szerint határozható meg „dózis titrálás” módszerrel; vagyis a kezelés kezdetén a beteg a vegyületből alacsony dózist kap, majd fokozatosan növelni lehet a dózist, amíg a kívánt terápiás hatást el nem érjük.

A beadás módja

A találmány szerinti vegyületek adhatók különböző úton, így orálisan, rektálisan, transzdermálisan, szubkután, helyi úton, intravénásan, intramuszkulárisan vagy intranazális úton.

Kombinációs kezelés

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek egyéb hatóanyagokkal kombinálva is alkalmazhatók olyan betegségek és állapotok kezelésére/megelőzésére/leküzdésére vagy enyhítésére, amelyek esetében az (I) általános képletű vegyületek kedvező hatást biztosítanak. Az egyéb hatóanyagok az (I) általános képletű vegyületekkel egyidejűleg vagy egymást követően adhatók az általában alkalmazott mennyiségben. Amennyiben az (I) általános képletű vegyületet egyidejűleg adjuk egy vagy több egyéb hatóanyaggal, célszerűen olyan dóziségséget készítünk, amely ezen egyéb hatóanyagokat is tartalmazza az (I) általános képletű vegyületek mellett. Ennek értelmében a találmány szerinti gyógyászati készítmények az (I) általános képletű vegyület mellett ilyen esetben egy vagy több egyéb hatóanyagot is tartalmaznak. Az (I) általános képletű vegyületekkel kombinálható egyéb hatóanyagokra (amelyek adhatók külön vagy azonos gyógyászati készítményben) a korlátozás szándéka nélkül említjük meg az alábbiakat:

- (a) inzulin szenzitizáló szerek, ide értve (i) a PPAR γ agonistákat, mint a glitazonokat (így például troglitazon, pioglitazon, englitazon, MCC-555, BRL49653 és hasonló), valamint a WO 97/27857, WO 97/28115, WO 97/28137 és WO 97/27847 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett vegyületet; (ii) biguanid származékok, mint metformin és fenformin;
- (b) inzulin vagy inzulin mimetikumok;
- (c) szulfonil-karbamidok, mint tolbutamid és glipizid;
- (d) α -glikozidáz inhibitorok (mint akarbóz);
- (e) koleszterinszint csökkentő szerek, mint
 - (i) HMG-CoA reduktáz inhibitorok (lovasztatin, szimvasztatin és pravasztatin, fluvasztatin, atorvasztatin és egyéb sztatinok),

- (ii) szekvesztránsok (kolesztiramin, kolesztipol, valamint a keresztkötéses dextránok dialkil-amino-alkil-származékai),
 - (iii) nikotinalkohol, nikotinsav vagy ennek sója,
 - (iv) burjánzást aktiváló receptor agonisták, mint fenofibrinsav származékok (gemfibrozil, klofibrát, fenofibrát és benzafibrát),
 - (v) koleszterin abszorpciót gátló szerek, inhibitorok, mint például β -szitosterol és (acil CoA//koleszterin aciltranszferáz) inhibitorok, mint például melinamid,
 - (vi) probukol,
 - (vii) E-vitamin és
 - (viii) tiromimetikumok;
- (f) PPAR δ agonisták, mint a WO 97/28149 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett vegyületek;
- (g) elhízás elleni vegyületek, mint fenfluramin, dexfenfluramin, fentermin, szibutramin, orlitsztát vagy egyéb β_3 adrenergiás receptor agonisták;
- (h) a táplálkozási viselkedést módosító szerek, mint a neuropeptid Y antagonisták (így például a neuropeptid Y5 antagonisták), mint amelyeneket a WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822 és a WO 97/20823 számú nemzetközi közrebocsátási iratban mutatnak be;
- (i) PPAR α agonisták, mint amelyeneket a WO 97/36579 számú nemzetközi közrebocsátási iratban (Glaxo) írnak le;
- (j) PPAR γ antagonisták, mint amelyeneket a WO 97/10813 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetnek; valamint
- (k) szerotonin újrafelvételt gátló szerek, mint fluoxetin és szertralin.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű vegyületek, valamint ezek gyógyászatilag megfelelő sói, ahol a képletben

A^1 , A^2 és A^3 jelentése szénatom vagy nitrogénatom azzal a feltétellel, hogy A^1 , A^2 és A^3 közül csak az egyik jelentése lehet nitrogénatom;

Het jelentése adott esetben szubsztituált, adott esetben benzolgyűrűvel kondenzált 5- vagy 6 tagú heterociklusos gyűrű;

R^1 , R^{1a} és R^{1b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos halogén-alkil- vagy $-SO_2$ -(1-6 szénatomos alkil) csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

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

R^3 és R^4 a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-6 szénatomos gyűrűt képeznek; vagy

R^4 és X^1 a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-8 tagból álló gyűrűt képeznek; vagy

R^4 és X^1 a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak és a fenilcsoporttal együtt, amelyhez X^1 kapcsolódik (a) általános képletű csoportot képeznek, ahol a képletben n és m értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, azzal a feltétellel, hogy $n + m$ összege ≤ 4 és R^3 jelentése hidrogénatom;

X jelentése OCH_2 , SCH_2 vagy vegyértékkötés;

- X^1 jelentése vegyértékkötés vagy 1-5 szénatomos kétértékű szénhidrogéncsoport;
- X^2 jelentése O, S, NH, NHSO_2 , SO_2NH , CH_2 vagy vegyértékkötés; továbbá
- X^3 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált 5- vagy 6 tagú heterociklusos gyűrű.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sói, ahol a képletben

A^1 , A^2 és A^3 jelentése szénatom;

a Het helyében álló gyűrű adott esetben 1-3 csoporttal lehet szubsztituálva, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül választható halogénatom, hidroxil-, oxo-, ciano-, nitro-, fenil-, benzil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, $-\text{COR}^8$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CONR}^8\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}^8$, $-\text{NHCO}$ -(1-4 szénatomos alkil), $-\text{NHCO}$ -(fenil), $-\text{NHCO}$ -(benzil), $-\text{SR}^8$, $-\text{SO}$ -(1-4 szénatomos alkil), $-\text{SO}_2$ -(1-4 szénatomos alkil)-, $-\text{SO}_2$ -(NR^8R^8), $-\text{OCO}$ -(1-4 szénatomos alkil), $-\text{OCO}_2\text{R}^8$ vagy $-\text{OCONR}^8\text{R}^8$ csoport közül;

R^1 , R^{1a} és R^{1b} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos halogén-alkil- vagy $-\text{SO}_2$ -(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy

R^3 és R^4 azon szénatommal együtt, amelyhez mindkettő kapcsolódik, 3-6 szénatomos gyűrűs csoportot képeznek; vagy

R^4 és X^1 azon szénatommal együtt, amelyhez mindkettő kapcsolódik, 3-8 szénatomos gyűrűs csoportot képeznek; vagy

R^4 és X^1 azon szénatommal együtt, amelyhez mindkettő kapcsolódik, valamint az X^1 -hez kapcsolódó fenilcsoporttal együtt (a) általános képletű csoportot képeznek, továbbá az

X^3 helyében álló gyűrű adott esetben 1-3 csoporttal lehet szubsztituálva, ahol szubsztituensként választható egymástól függetlenül halogénatom, hidroxil-, oxo-, ciano-, nitro-, fenil-, benzil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos halogén-alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, $-COR^8$, $-CO_2R^8$, $-CONR^8R^8$, $-NR^8R^8$, $-NHCO$ -(1-4 szénatomos alkil), $-NHCO$ -(fenil), $-NHCO$ -(benzil), $-SR^8$, $-SO$ -(1-4 szénatomos alkil), $-SO_2$ -(1-4 szénatomos alkil)-, $-SO_2(NR^8R^8)$, $-OCO$ -(1-4 szénatomos alkil), $-OCO_2R^8$ vagy $-OCONR^8R^8$; továbbá

R^8 jelentése mindegyik előfordulásánál egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sói, ahol a képletben

Het jelentése furán, izotiazol, izoxazol, oxazol vagy tiofén gyűrű, ahol a Het helyén álló csoport adott esetben egy szubsztituenst hordozhat fluoratom, metil-, ciano-, $-SO_2NH_2$ vagy $-COCH_3$ csoport közül választva;

R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport;

X^3 jelentése fenil-, piridil- vagy piridazinilcsoport, ahol az X^3 helyén álló csoport egy vagy két szubsztituenst hordozhat klóratom, ciano-, $-CONH_2$ vagy $-SO_2CH_3$ csoport közül választva.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sói, ahol a képletben

Het jelentése tien-2-il-csoport, amely adott esetben egy szubsztituenst hordozhat fluoratom, metil-, ciano-, $-SO_2NH_2$ vagy $-COCH_3$ csoport közül választva; R^3 és R^4 je-

lentése egyaránt metilcsoport; továbbá X^3 jelentése fenil- vagy piridilcsoport, ahol ezen X^3 helyén álló csoportok egy ciano- vagy $-CONH_2$ csoporttal vannak szubsztituálva.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sója, ahol a képletben

X^3 jelentése piridilcsoport, amely ciano- vagy $-CONH_2$ csoporttal lehet egyszeresen szubsztituálva.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület az (I-1) és (I-2) képletű vegyület közül választva vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sója.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti (I-1) képletű vegyület vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sója.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyület hidrokloridsó formájában.

9. A 7. igénypont szerinti vegyület hemifumarát, benzoát, szalicilát vagy R-mandelátsó formájában.

10. Az 1-9. igénypontok szerinti vegyületek alkalmazása β_3 receptor agonizálására adható gyógyászati készítmény előállítására.

11. Az 1-9. igénypontok szerinti vegyületek alkalmazása elhízottság kezelésére adható gyógyászati készítmény előállítására.

12. Az 1-9. igénypontok szerinti vegyületek alkalmazása a II-típusú diabetes kezelésére adható gyógyászati készítmény előállítására.

13. Gyógyászati készítmény, amely az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és gyógyászati vivőanyagot tartalmaz.

14. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása II-típusú diabetes vagy elhízottság kezelésére vagy β_3 receptor agonizálására.

15. A (II) általános képletű vegyületek vagy ezek sói, ahol a képletben

A^1 , A^2 és A^3 jelentése szénatom vagy nitrogénatom azzal a feltétellel, hogy A^1 , A^2 és A^3 közül csak az egyik jelentése lehet nitrogénatom;

Het jelentése adott esetben szubsztituált, adott esetben benzolgyűrűvel kondenzált 5- vagy 6 tagú heterociklusos gyűrű;

R^1 és R^{1a} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos halogén-alkil- vagy $-SO_2$ -(1-6 szénatomos alkil) csoport.

16. A 15. igénypont szerinti (II-1) általános képletű vegyület, ahol a képletben Het jelentése benzotiofén, furán, izotiazol, izoxazol, oxazol, tiofén vagy tiazol gyűrű, ahol a Het helyében álló csoportok adott esetben egy szubsztituenszt hordozhatnak fluoratom, klóratom, metil-, ciano-, $-SO_2NH_2$ vagy $-COCH_3$ csoport közül választva

17. Eljárás az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy (II) általános képletű vegyületet (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk megfelelő oldószer jelenlétében, ahol a szubsztituensek jelentése az 1-9. igénypontokban megadottal azonos.

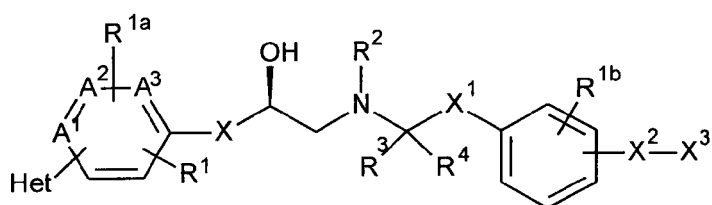
A meghatalmazott:


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

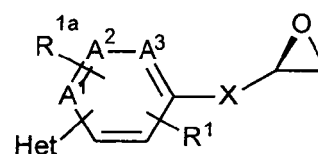
Szentpéteri Ádám

2003. 06. 05. TPL

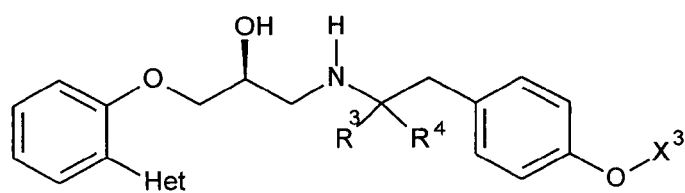
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



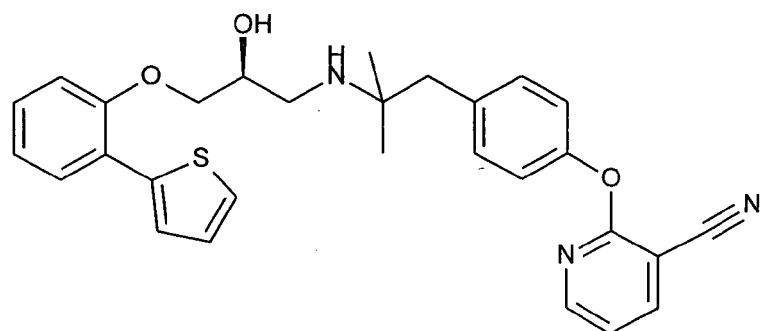
(I)



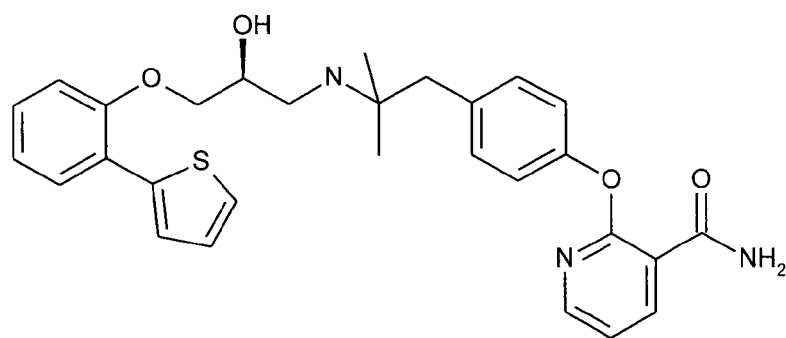
(II)



(Ia)

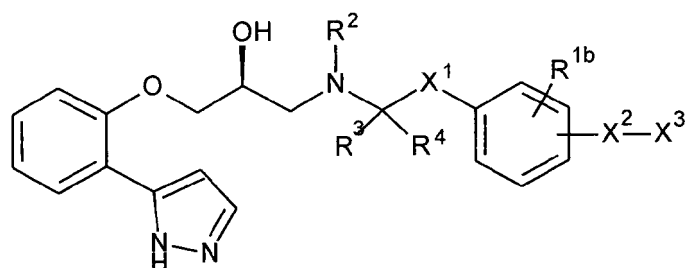


(I-1)

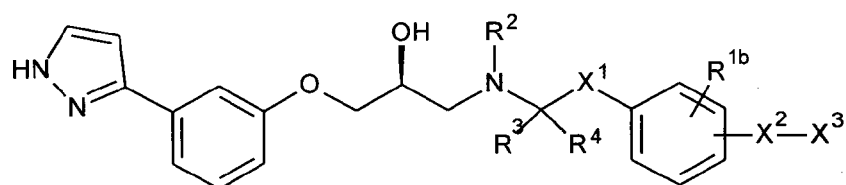


(I-2)

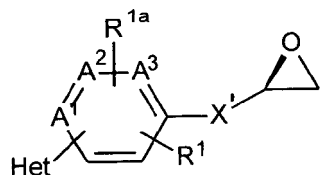
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



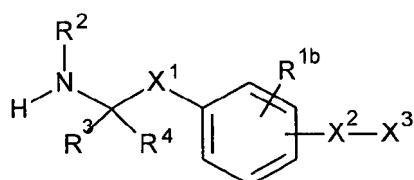
(I-4)



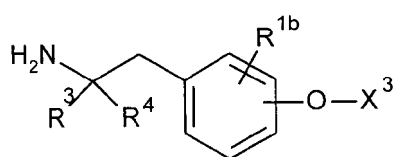
(I-5)



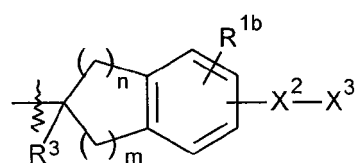
(IIa)



(III)

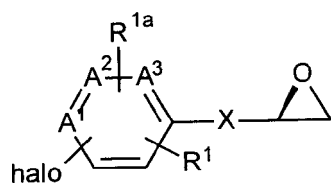


(IIIa)

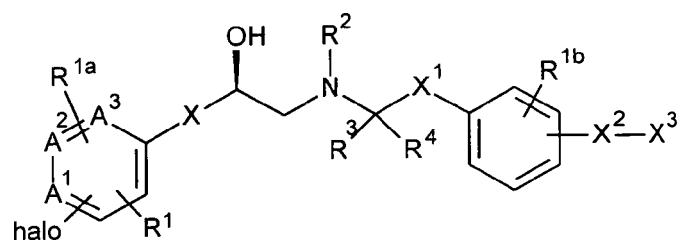


(a)

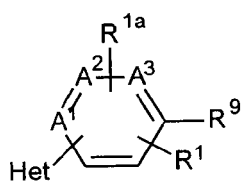
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁN



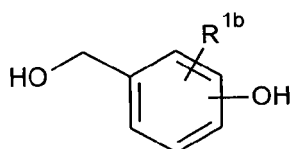
(IV)



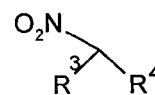
(V)



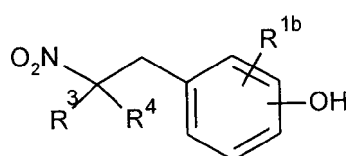
(VI)



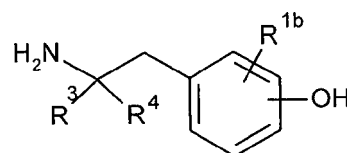
(VII)



(VIII)

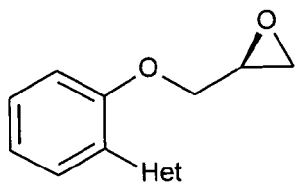


(IX)

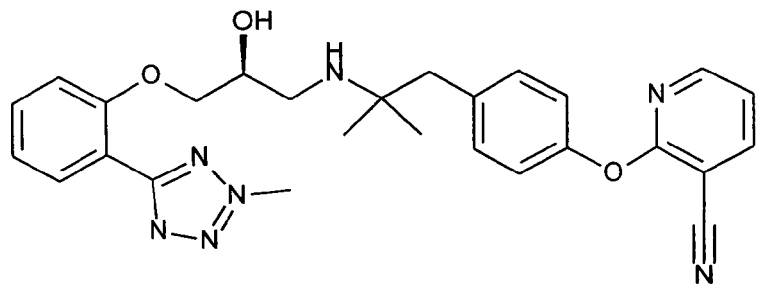


(X)

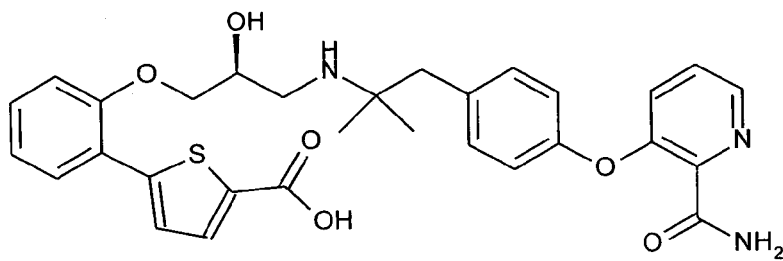
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



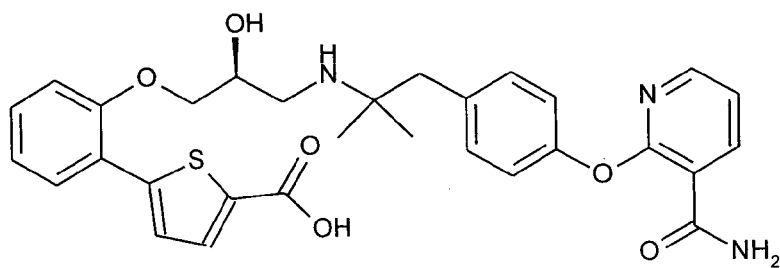
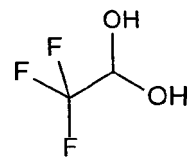
(II-1)



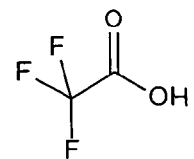
(447)



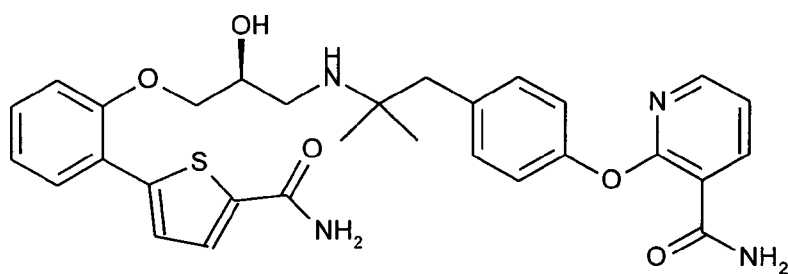
(448)



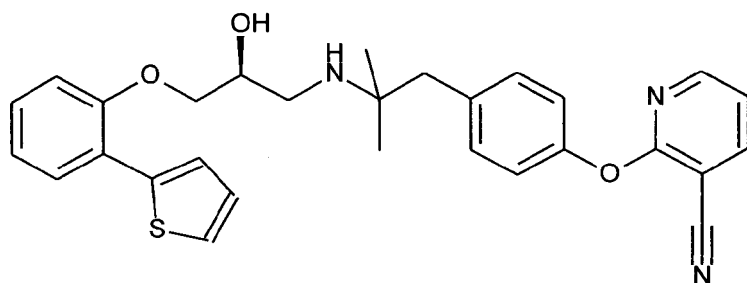
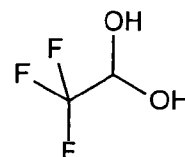
(449)



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

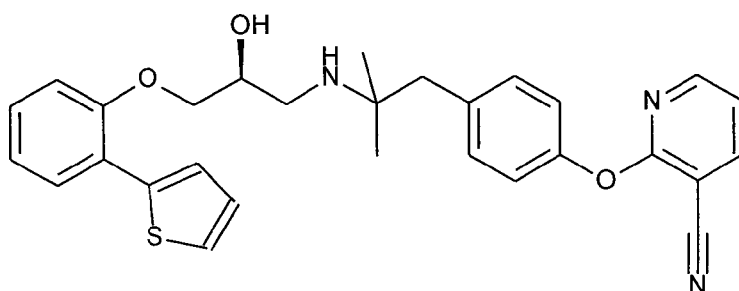
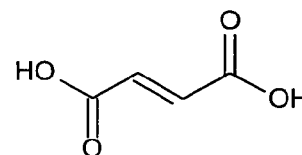


(450)

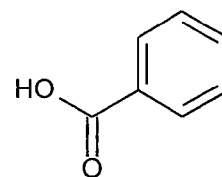


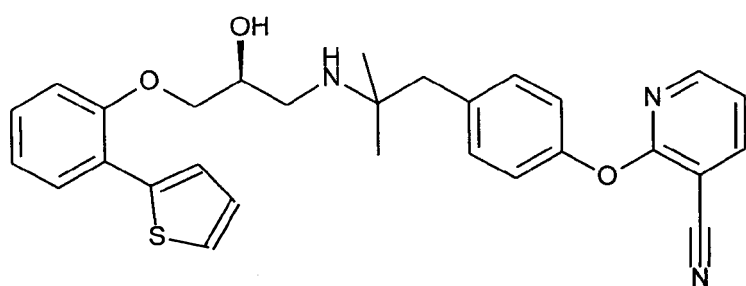
(451)

0.5

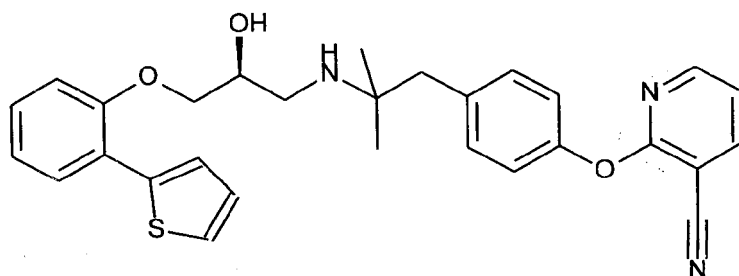
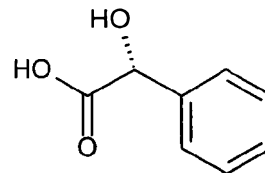


(452)

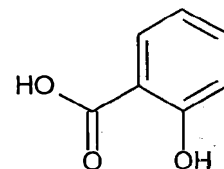




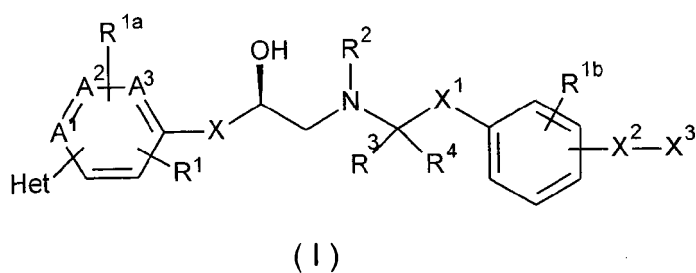
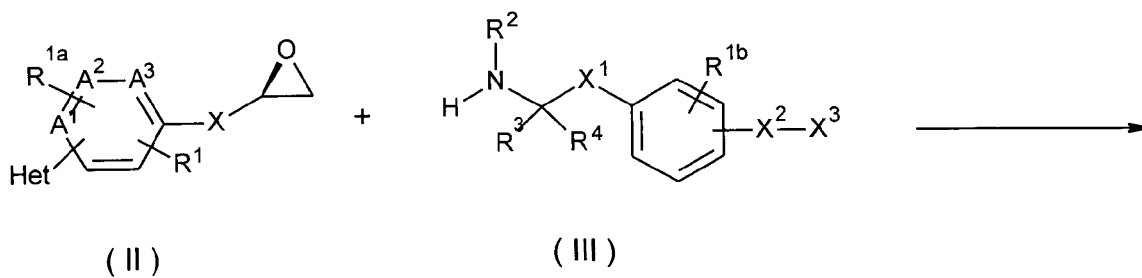
(453)



(454)

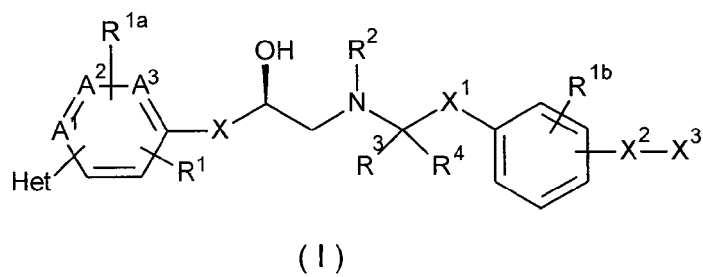
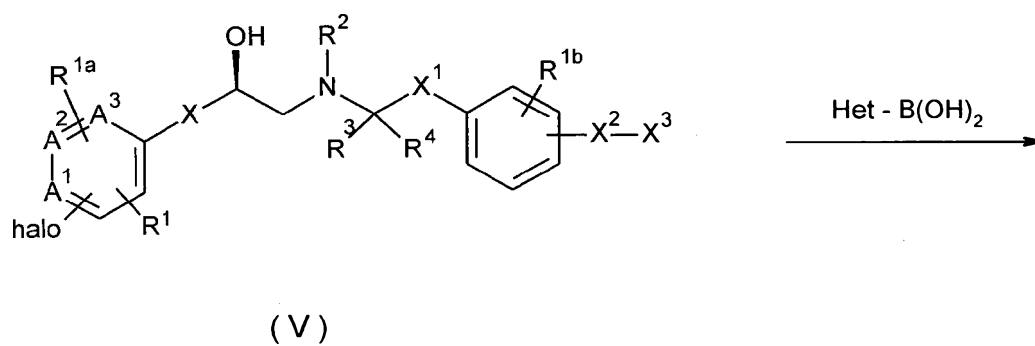
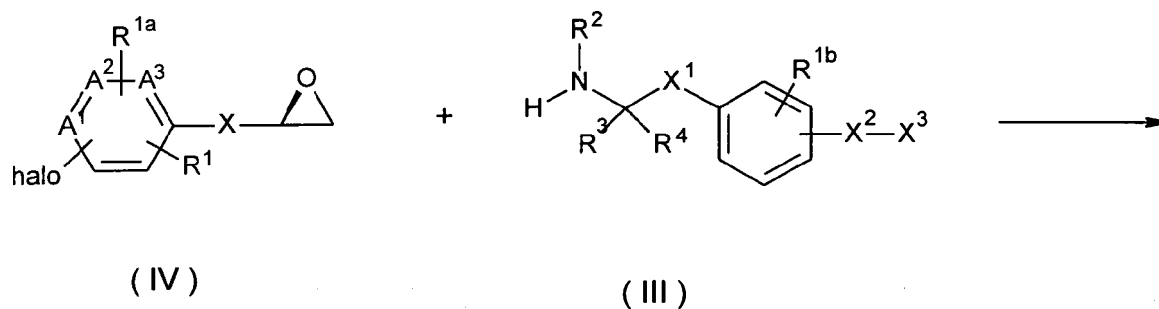


1. reakcióvázlat



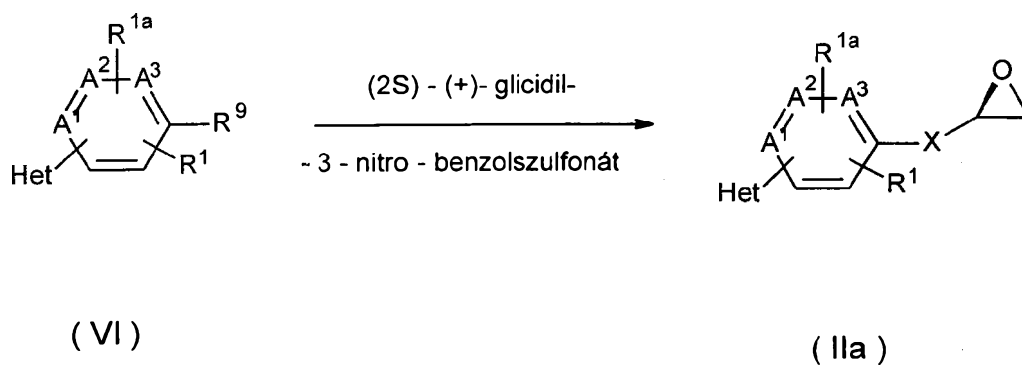
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2. reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

3. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat

