

1-Benzolszulfonil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on-származékok,
eljárás e vegyületek előállítására és e vegyületeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények

SANOFI, Párizs, FR

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

A bejelentés napja: 1994. 07. 29.

Elsőbbsége: 1993. 07. 30. (9309403) FR

67801.

K I V O N A T

A találmány (I) általános képletű 1-benzolszulfonil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on-származékokra, ezek előállítására szolgáló eljárásra és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik. A képletben

- R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom; hidroxil-; omega-halogén-alkoxi-csoport; halogénatom; alkil-; trifluor-metil-; alkoxi-; polihalogén-alkoxi-; omega-hidroxil-alkoxi-; omega-metoxi-alkoxi-; adott esetben szubsztituált omega-amino-alkoxi-; cikloalkoxi-; cikloalkil-metoxi-; fenoxi-; benzil-oxi-; alkil-tio-; fenil-tio-; nitro-; adott esetben szubsztituált amino-; ciano-; alkil-karbonil-; formil-; benzoil-; alkil-karbonil-oxi-; benzoil-oxi-; formil-oxi-; alkil-szulfonamido-; fenil-szulfonamido-; benzil-szulfonamido-; alkil-karbonil-amino-; alkoxi-karbonil-amido-; adott esetben szubsztituált ureido-; adott esetben szubsztituált tioureidocsoport;
- R^3 jelentése R^4 ; alkil-; alkilén-; szubsztituált alkilén-; indanil-; hexahidroindanil-; adamantil-; noradamantil-; norbornil-; szubsztituált ciklohexilcsoport;
- R^4 jelentése szubsztituált amino-, adott esetben szubsztituált cikloalkil-; adott esetben szubsztituált fenil-;

furil-; tienil-; pirrolil-; triazolil-; tetrazolil-;
piridil-; piridil-N-oxid-; pirimidinil-; pirazolil-;
pirazinil-; tetrahidropirán-4-il-; szubsztituált azeti-
din-; szubsztituált piperid-4-il-; pirrolidinil-;
perhidroazepinil-; morfolinilcsoport;

R⁵ és R⁶ jelentése hidrogén-; halogénatom; alkil-; trifluor-
metil-; ciano-; nitro-; hidroxil-amino-; karboxil-; adott
esetben szubsztituált guanidino-; szubsztituált -OH vagy
-SH csoport; alkil-karbonil-; formil-; benzoil-; alkoxi-
karbonil-; fenoxi-karbonil-; benzil-oxi-karbonil-;
szubsztituált karbamid- vagy tiokarbamidcsoport; egy
alkil-szulfonamido-; benzil-szulfonamido-; szubsztituált
benzolszulfonamido-; szubsztituált amino-; szubsztituált
amino-metil-csoport.

A vegyületek a vazopresszin és az oxitocin receptoraival
szemben mutatnak affinitást.

fu H

Képviselő:

DANUBIA Kft.

780

A

2238/95

67801

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

Nb. 6

COFD 235/16

ABK 31/45

1-Benzolszulfonil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on-származékok,
eljárás e vegyületek előállítására és e vegyületeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények

SANOFI, Párizs, FR

Feltalálók:

DI MALTA Alain, Saint Clement De Riviere, FR,

GARCIA Georges, Saint Gely Du Fesc, FR,

METTEFEU Daniel, Grabels, FR

A bejelentés napja: 1994. 07. 29.

Elsőbbsége: 1993. 07. 30. (9309403) FR

⑧ NORTO Dan, Saint Georges d'Orques
Roux Robert, Valbonne
VERMOREL-LEBEL Claude, Paris

79972-1886 BÉ/Pk

A találmány tárgya 1-benzolszulfonil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on-származékok, eljárás e vegyületek előállítására és e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények.

A közelmúltban számos szabadalmi bejelentés vonatkozik olyan nem peptidszerkezetű vegyületcsaládokra, amelyek a vazopresszin és/vagy az oxitocin receptoraira hatnak. Megemlíthetjük például az EP 382 185, az EP 444 945, az EP 514 667, az EP 469 984 és az EP 526 348. számú európai szabadalmi bejelentéseket, a WO 91/05549. és a WO 93/15051. számú nemzetközi szabadalmi bejelentést, a JP 04/321 669. számú japán szabadalmi bejelentést és különösen a JP 03/127732. számú szabadalmi bejelentést.

Találmányunk azon a felismerésen alapul, hogy bizonyos új 1-benzolszulfonil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on-származékok szintén affinitással rendelkeznek a vazopresszin és az oxitocin receptoraival szemben.

A vazopresszin hormon, amelynek ismert antidiuretikus hatása, valamint a vérnyomás szabályozására gyakorolt hatása. A hormon többfajta receptort stimulál, így a V_1 (V_{1a} , V_{1b}), V_2 receptort. Ezek a receptorok a májban, a véréredényekben (a koszorúérben, a vesében, agyban), a vérlemezékben, a vesében, a méhben, a mellékvesében, a központi idegrendszerben, a hipofízisben találhatók. Az oxitocin a vazopresszinéhez hasonló peptidszerkezetű. Az oxitocin receptorok szintén megtalálhatók a méh simaizomzatában, továbbá az emlőmirigy izomfelhími sejteiben, a központi idegrendszerben és a vesében. Ezen különböző receptorok lokalizációja a következő irodalmi helyekről ismert: S. Jars és munkatársai, Vasopressin and oxytocin

receptors: an overview, Progress in Endocrinology, H. Imura és K. Shizurne kiadó, Experta Medica, Amsterdam, 1988, 1183-1188, Presse Médicale, 1987, 16 (10), 481-485, J. Lab. Clin. Med., 1989, 114 (6), 617-632, és Pharmacol. Rev., 1991, 43 (1), 73-108. A vazopresszin tehát hatást gyakorol a szív-érrendszerre, a májra, a központi és perifériás idegrendszerre, a méhkörüli részekre, további antidiuretikus és aggregáló hatása is van. Az oxitocin a szülés folyamatában, a tejképződésben és a szexuális viselkedésben játszik szerepet.

A találmány szerinti vegyületek szelektív módon utánózzák a hormon hatását (agonisták esetén) illetve gátolják azt (antagonisták esetén). A vazopresszin receptor antagonisták hatást gyakorolhatnak a központi és perifériás vérkeringés szabályozására, pontosabban a koszorúér, a vese és a gyomor vérrellátására, valamint a vízháztartás szabályozására és az adrenokortikotróp hormon (ACTH) felszabadítására. A vazopresszin agonistái előnyösen helyettesíthetik a vazopresszint vagy analógjait a diabétes insipidus kezelésében, használhatók továbbá bevizelés kezelésére és a vérzéscsillapítás szabályozására, így a haemofília vagy Von Willebrand szindróma kezelésére, továbbá vérlemezke-aggregáló szerek antidótumaként (lásd F. A. László, Pharmacol. Rev., 1991, 43, 73-108. Drug Investigation, 1990, 2 (5. melléklet), 1-47. Magukat a hormonokat, vagyis a vazopresszint és az oxitocint, továbbá ezek néhány peptid vagy nem peptid szerkezetű analógját felhasználják a gyógyászatban, ezek már bebizonyították hatékonyságukat. A vazopresszinnek kiterjedt irodalma van, ezek közül néhányat megemlítünk: P. Gross és munkatársai, John Libbey Eurotext

kiadó, 1993, főleg 243-257. és 549-562. oldal; F.A. László és ifj. F.A. László, Clinical perspectives for vasopressin antagonists, Drug News Perspect., 1993, 6 (8); W. G. North, J. Clin. Endocrinol., 1991, 73, 1316-1320; J.J. Legros és munkatársai, Prog. Neuro-Pharmacol. Biol. Psychiat., 1988, 12, 571-586; K. E. Andersson és munkatársai, Drugs Today, 1988, 24 (7) 509-528; D. L. Stump és munkatársai, Drugs, 1990, 39, 38-53; S. Caltabiano és munkatársai, Drugs Future, 1988, 13, 25-30; Y. Mura és munkatársai, Clin. Nephrol. 1993, 40, 60-61; Faseb J. 1994, 8(5), A587:3398.

A találmány szerinti vegyületek tehát főként a központi és perifériás idegrendszeri zavarok, a szív-érrendszer, a vese, a gyomor betegségei, továbbá az emberi és állati szexuális viselkedés zavarai kezelésére használhatók.

A találmány (I) általános képletű vegyületekre és sóikra vonatkozik, ahol

R¹ és R² jelentése hidrogénatom; hidroxilcsoport; 1-7 szénatomos omega-halogén-alkoxi-csoport; halogénatom; 1-7 szénatomos alkilcsoport; trifluor-metil-csoport; 1-7 szénatomos alkoxicssoport; 1-7 szénatomos polihalogén-alkoxi-csoport; 2-7 szénatomos omega-hidroxi-alkoxi-csoport; omega-metoxi-alkoxi-csoport, amelyben az alkilrész 2-7 szénatomos; 2-7 szénatomos szabad vagy egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált omega-amino-alkoxi-csoport; 3-7 szénatomos cikloalkoxicssoport; cikloalkilmetoxi-csoport, amelyben a cikloalkilcsoport 3-7 szénatomos; fenoxicssoport; benzil-oxi-csoport; 1-7 szénatomos alkil-tio-csoport; fenil-tio-csoport; nitrocsoport;

szabad vagy egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoport; cianocsoport; 1-7 szénatomos alkil-karbonil-csoport; formilcsoport; benzoilcsoport; 1-6 szénatomos alkil-karbonil-oxi-csoport; benzoil-oxi-csoport; formil-oxi-csoport; 1-7 szénatomos alkil-szulfonamido-csoport; fenil-szulfonamido-csoport; benzil-szulfonamido-csoport; 1-7 szénatomos alkil-karbonil-amino-csoport; 1-7 szénatomos alkoxi-karbonil-amido-csoport; szubsztituálatlan vagy fenil-, benzil- vagy egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált ureidocsoport; szubsztituálatlan vagy 1-fenil-, 1-benzil- vagy egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tioureidocsoport;

R^3 jelentése R^4 ; 1-8 szénatomos alkilcsoport; R^4 csoporttal szubsztituált 1-8 szénatomos alkiléncsoport; 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált 1-8 szénatomos alkiléncsoport; indanilcsoport; hexahidroindanilcsoport; adamantilcsoport; noradamantilcsoport; norbornilcsoport; 1-di(1-7 szénatomos alkil)-amino-csoporttal, karboxil-csoporttal, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal, hidroxilcsoporttal, tetrahidropirán-2-il-oxi-csoporttal, 1-4 szénatomos alkoxi-1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal vagy fenil-(1-2 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoporttal vagy fenil-(1-2 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoporttal szubsztituált ciklohexilcsoport;

R^4 jelentése egy $-N-R^{16}R^{17}$ általános képletű csoport; szubsztituálatlan vagy egyszeresen vagy kétszeresen 1-4

szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport; Ar csoport; furilcsoport; tienilcsoport; pirrolilcsoport; triazolilcsoport; tetrazolilcsoport; piridilcsoport; piridil-N-oxid-csoport; pirimidinilcsoport; pirazolilcsoport; pirazinilcsoport; tetrahidropirán-4-il-csoport; azetidín-3-il-csoport, amely 1-es helyzetben R^{18} csoporttal szubsztituálva van; piperid-4-il-csoport, amelyet 1-es helyzetben R^{18} csoporttal szubsztituálva van vagy 1-es helyzetben egy vagy két 1-7 szénatomos alkil- és/vagy egy vagy két benzilcsoporttal diszubsztituálva van; pirrolidinilcsoport; perhidroazepinilcsoport; morfolinilcsoport; R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom; halogénatom; 1-7 szénatomos alkilcsoport; trifluor-metil-csoport; cianocsoport, nitrocsoport; hidroxil-amino-csoport; karboxilcsoport; szubsztituált vagy 1-es helyzetben 1-7 szénatomos alkilcsoporttal és/vagy 3-as helyzetben egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal, egy fenil- vagy egy benzilcsoporttal és/vagy 2-es helyzetben cianocsoporttal szubsztituált guanidincsoport; $-OR^7$ általános képletű csoport; $-SR^7$ általános képletű csoport; 1-7 szénatomos alkil-karbonil-csoport; formilcsoport; benzoilcsoport; 1-7 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport; fenoxi-karbonil-csoport; benzil-oxi-karbonil-csoport; egy $-CONR^{19}R^{20}$ általános képletű csoport; $CSNR^{11}R^{27}$ általános képletű csoport; $-SO_2-NR^{21}R^{22}$ általános képletű csoport; 1-7 szénatomos alkil-szulfonamido-csoport; benzil-szulfonamido-csoport; $NHSO_2Ar$ általános képletű csoport; $-NR^8R^9$ általános kép-

- letű csoport; $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CR}^{10}\text{R}^{23}-\text{CO}-\text{R}^{12}$ általános képletű csoport; $-\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ általános képletű csoport;
- R^7 jelentése hidrogénatom; 1-7 szénatomos alkilcsoport; fenilcsoport; benzilcsoport; 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport; 2-7 szénatomos alkenilcsoport; omega-halogén-2-7 szénatomos alkilcsoport; polihalogén-1-7 szénatomos alkilcsoport; omega-hidroxi-2-7 szénatomos alkilcsoport; 1-7 szénatomos alkil-karbonil-csoport; formilcsoport; benzoilcsoport; omega-karboxi-1-7 szénatomos alkilcsoport; omega-(1-7 szénatomos alkoxi-karbonil)-1-7 szénatomos alkil-csoport; omega-benzil-oxi-karbonil-1-7 szénatomos alkilcsoport; omega-amino-2-7 szénatomos alkilcsoport, amelyben az aminocsoport szabad vagy egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva van vagy ammóniumion formában van; omega-karbamoil-1-7 szénatomos alkilcsoport, amelyben a karbamoilrész szabad vagy egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva van;
- R^8 és R^9 jelentése hidrogénatom; 1-7 szénatomos alkilcsoport; CH_2Ar általános képletű csoport;
- R^9 jelenthet továbbá Ar csoportot; 3-8 szénatomos alkenilcsoportot; 1-7 szénatomos alkil-karbonil-csoportot; formilcsoportot; 1-7 szénatomos alkil-tio-karbonil-csoportot; 3-7 szénatomos cikloalkil-karbonil-csoportot; 3-7 szénatomos cikloalkil-tiokarbonil-csoportot; omega-amino-2-7 szénatomos alkil-karbonil-csoportot, amelyben az aminocsoport szabad vagy egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva van; omega-hidroxi-1-7

szénatomos alkil-karbonil-csoportot; omega-benzil-oxi-1-7 szénatomos alkil-karbonil-csoportot; piridil-karbonil-csoportot; metil-piridil-karbonil-csoportot; tienil-karbonil-csoportot; -CO-Ar általános képletű csoportot; -CO-CH₂-Ar általános képletű csoportot; 1-7 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportot; fenoxi-karbonil-csoportot; fenoxi-tiokarbonil-csoportot; benzil-oxi-karbonil-csoportot; -CO-CR¹⁰-R²³-NR¹¹R²⁷ általános képletű csoportot; -CR¹⁰R²³COR¹² általános képletű csoportot; -(CH₂)_tCOR¹² általános képletű csoportot; -CO(CH₂)_uCOR¹² általános képletű csoportot; -CONR¹⁴R²⁴ általános képletű csoportot; -CSNR¹⁴R²⁴ általános képletű csoportot; egy heterociklusos csoportot a következők közül: pirazolil-, imidazolil-, triazolil-, tetrazolil-, piridil-, piridazinil-, pirimidinil-, tiazolilcsoport; vagy

R⁸ és R⁹ a kapcsolódó nitrogénatommal együtt hidantoin-, N-metil-hidantoin-csoportot vagy egy a következők közül választott heterociklusos csoportot alkot: morfolin-4-il-, pirrol-1-il-, delta-3-pirrolin-1-il-, pirrolidin-1-il-, izoindolil-2-il-, amelyben a benzolgyűrű szubsztituálatlan vagy egy halogénatommal, 1-7 szénatomos alkil-csoporttal, trifluor-metil- vagy metoxicssoporttal szubsztituálva van;

R¹⁰ és R²³ jelentése hidrogénatom; 1-7 szénatomos alkilcsoport; benzilcsoport; vagy

R¹⁰ és R²³ a kapcsolódó szénatommal együtt 3-7 szénatomos cikloalkilcsoportot alkot;

R¹¹ és R²⁷ jelentése hidrogénatom vagy 1-7 szénatomos alkil-

- csoport;
- R¹² jelentése hidroxilcsoport; 1-7 szénatomos alkoxicssoport; szabad vagy egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoport;
- R¹⁴ és R²⁴ jelentése hidrogénatom; 1-7 szénatomos alkilcsoport; R²⁴ jelenthet továbbá R¹⁵ csoporttal szubsztituált 1-7 szénatomos alkilcsoportot; Ar-csoportot; 3-7 szénatomos cikloalkilcsoportot; adamantilcsoportot; vagy
- R¹⁴ és R²⁴ a kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy heterociklusos csoportot alkot a következők közül: morfolin-, tiomorfolin-, piperazin-, azetidin-, pirrolidin-, piperidin- vagy perhidroazepinbőlk képzett csoport, ahol a heterociklusos csoport szubsztituálatlan vagy egy vagy több metilcsoporttal, egy fenilcsoporttal, egy szabad vagy védett aminocsoporttal szubsztituálva van;
- R¹⁵ jelentése Ar-csoport; piridilcsoport; hidroxilcsoport; 1-7 szénatomos alkoxicssoport; -NR¹¹R²⁷ általános képletű csoport; karboxilcsoport; 1-7 szénatomos alkoxi-karbonilcsoport;
- R¹⁶ és R¹⁷ jelentése hidrogénatom vagy 1-7 szénatomos alkilcsoport, vagy
- R¹⁶ és R¹⁷ a kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy a következők közül választott heterociklusos csoportot alkot: morfolin-, tiomorfolin-, azetidin-, pirrolidin-, piperidin-, 4-es helyzetben R¹⁸ csoporttal szubsztituált piperazin- vagy perhidroazepin-;
- R¹⁸ jelentése hidrogénatom; 1-7 szénatomos alkilcsoport; benzilcsoport; 1-7 szénatomos alkil-karbonil-csoport;

formilcsoport; benzoilcsoport; 1-7 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport; fenoxi-karbonil-csoport; szabad vagy egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált karbamoilcsoport;

R¹⁹ és R²⁰ jelentése hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkilcsoport; R²⁰ jelenthet továbbá szubsztituálatlan vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkilcsoportot; Ar-csoportot; piridilcsoportot; metil-piridil-csoportot; 1-es helyzetben R¹⁸ csoporttal szubsztituált piperid-4-il-csoportot; piperid-1-il-csoportot; pirrolidin-1-il-csoportot; morfolin-4-il-csoportot; tiazol-2-il-csoportot; indanilcsoportot; adamanilcsoportot; egy vagy több halogénatommal vagy R²⁶ csoporttal szubsztituált 1-7 szénatomos alkilcsoportot; vagy R¹⁹ és R²⁰ a kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy R²⁵ heterociklusos csoportot alkot;

R²¹ és R²² jelentése hidrogénatom vagy 1-7 szénatomos alkilcsoport; vagy

R²¹ és R²² a kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy R²⁵ heterociklusos csoportot alkot;

R²⁵ jelentése morfolin-4-il-csoport; tiomorfolin-4-il-csoport; azetidin-1-il-csoport, amely adott esetben 3-as helyzetben -NR¹¹R²⁷ csoporttal, 1-7 szénatomos alkilcsoporttal, fenilcsoporttal, benzilcsoporttal vagy 1-7 szénatomos alkil-karbonil-csoporttal szubsztituálva van; perhidroazepin-1-il-csoport; piperazin-1-il-csoport, amely adott esetben 4-es helyzetben 1-7 szénatomos alkilcsoporttal, fenilcsoporttal, benzilcsoporttal, 1-7 széna-

tomos alkil-karbonil-csoporttal, 1-7 szénatomos alkoxi-
 karbonil-csoporttal vagy benzil-oxi-karbonil-csoporttal
 szubsztituálva van; piperid-1-il-csoport, amely adott
 esetben 4-es helyzetben 1-7 szénatomos alkilcsoporttal,
 fenilcsoporttal, benzilcsoporttal, 1-7 szénatomos alkil-
 karbonil-csoporttal, $-NR^{11}R^{27}$ általános képletű csoport-
 tal szubsztituálva van; pirrolidin-1-il-csoport, amely
 adott esetben 1-7 szénatomos alkilcsoporttal, fenilcso-
 porttal, benzilcsoporttal, 1-7 szénatomos alkil-karbonil-
 csoporttal, hidroxil-csoporttal, karboxilcsoporttal,
 1-7 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal, szubsztituá-
 latlan vagy egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal
 szubsztituált karbamoilcsoporttal szubsztituálva van;

R^{26} jelentése hidroxilcsoport; 1-7 szénatomos alkoxics csoport;
 cianocsoport; karboxilcsoport; 1-7 szénatomos alkoxi-
 karbonil-csoport; benzil-oxi-karbonil-csoport; $-NR^{11}R^{27}$
 általános képletű csoport, szabad vagy egy vagy két 1-7
 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált karbamoilcso-
 port; pirrolidin-1-il-karbonil-csoport; piperid-1-il-
 karbonil-csoport; perhidroazepin-1-il-karbonil-csoport;
 Ar-csoport; 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport; adamantil-
 csoport; heterociklusos csoport a következők közül:
 piridil-, metil-piridil-, furanil-, tetrahydrofuranil-,
 tienil-, metil-tienil-, pirrolidin-1-il-, piperid-1-il-
 vagy perhidroazepin-1-il-csoport;

Ar jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egyszeresen
 vagy többszörösen szubsztituálva van, ahol a szubsztitu-
 ens jelentése halogénatom, 1-7 szénatomos alkilcsoport,

trifluor-metil-csoport, hidroxil-, 1-7 szénatomos alkoxi-, karboxil-, 1-7 szénatomos alkoxi-karbonil-, 1-7 szénatomos alkil-karbonil-oxi-, nitro-, ciano-, amino-, 1-7 szénatomos alkil-amino-, di(1-7 szénatomos alkil)-amino-csoport, ahol a szubsztituensek lehetnek azonosak vagy különbözők,

t értéke 2 és 5 közötti egész szám,

u értéke 0 és 5 közötti egész szám,

m értéke 1 vagy amikor R^6 jelentése halogénatom, 1-7 szénatomos alkil- vagy 1-7 szénatomos alkoxics csoport, akkor m értéke lehet 2, 3 vagy 4 is, vagy $(R^6)_m$ jelenthet m darab szubsztituenst, amelyek jelentése különböző, így lehet halogénatom, 1-7 szénatomos alkil- vagy 1-7 szénatomos alkoxics csoport.

Amikor a találmány szerinti vegyület egy vagy több aszimmetriás szénatomot tartalmaz, a találmány vonatkozik a vegyület valamennyi optikai izomerjére.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek sói lehetnek olyan szerves vagy szervetlen savakkal alkotott sók, amelyek az (I) általános képletű vegyület megfelelő elválasztását vagy kristályosítását segítik elő, például a pikrinsavval, oxálsavval, vagy optikailag aktív savval, például a mandulasavval vagy a kámforszulfonsavval alkotott sók, továbbá a fiziológiailag alkalmazható sók, például a hidroklorid, hidrobromid, szulfát, hidrogén-szulfát, dihidrogén-szulfát, maleát, fumarát vagy a 2-naftil-szulfonát.

Az (I) általános képletű vegyületek sói közé tartoznak a

szerves vagy szervetlen bázisokkal alkotott sók is, például az alkáli- vagy alkáliföldfém-sók, így a nátrium-, kálium-, kalciumsók, ezek közül előnyösek a nátrium- és káliumsók, vagy egy aminnal, például a trometamollal alkotott sók, vagy az argininnel, lizinnel vagy bármely fiziológiailag alkalmas aminnal alkotott sók.

Találmányunk értelmében halogénatomon fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot értünk, előnyös a fluor- vagy a klóratom.

Találmányunk értelmében hidrogén védőcsoporton például a következő csoportokat értjük: 1-7 szénatomos alkil-, például metil- vagy tercier-butil-csoport; benzilcsoport; szubsztituált benzilcsoport, például p-nitrobenzil-, p-klór-benzil-, p-metoxi-benzil-csoport; benzhidrilcsoport; tritilcsoport; benzoilcsoport; 1-4 szénatomos alkil-karbonil-, például acetyl-csoport; 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, például metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil- vagy terc-butoxi-karbonil-csoport; benzil-oxi-karbonil-csoport.

Találmányunk értelmében 1-7 szénatomos illetve 1-8 szénatomos vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporton 1-7 szénatomos illetve 1-8 illetve 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportot értünk. 1-7 szénatomos illetve 1-4 szénatomos alkoxics csoporton 1-7 illetve 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoxics csoportot értünk.

Leírásunkban és az igénypontokban az 1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on heterociklust konvenció szerint az (I)_{SZ} általános képleten jelölt módon számozzuk.

A találmány értelmében előnyösek az (I_a) általános képletű vegyületek, ahol

R_I jelentése 1-4 szénatomos alkoxicsoport, klór- vagy fluor-atom,

R_V jelentése hidrogénatom vagy metoxicsoport,

R_{VI} jelentése 1-7 szénatomos alkil-karboxamido-csoport, $-NHCO-Ar$ általános képletű csoport, $-CONR^{19}R^{20}$ általános képletű csoport, $NR^8CONR^{14}R^{24}$ általános képletű csoport, 1-7 szénatomos alkoxicsoport, szabad vagy egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoport; és

R^3 , Ar , R^8 , R^{19} , R^{20} , R^{14} és R^{24} jelentése ugyanaz, mint az (I) általános képletben.

Ugyancsak előnyösek az említett vegyületek sói.

Különösen előnyösek az (I_b) általános képletű vegyületek,

ahol

R^{I} jelentése etoxicsoport vagy klóratom;

R^{III} jelentése ciklohexil- vagy Ar -csoport;

R^V jelentése hidrogénatom vagy metoxicsoport;

R^{VI} jelentése $-CONR^{19}R^{20}$ általános képletű csoport vagy $NR^8CONR^{14}R^{24}$ általános képletű csoport, és

Ar , R^{19} , R^{20} , R^8 , R^{14} és R^{24} jelentése ugyanaz, mint az (I) általános képletben.

Különösen előnyösek ezeknek a vegyületeknek a sói is.

Leírásunkban és a példákban a következő rövidítéseket alkalmazzuk:

DCM: diklór-metán

éter: dietil-éter

izoéter: diizopropil-éter

MeOH: metanol

EtOH: etanol

Me, OMe: metil, metoxi

Et, OEt: etil, etoxi

iPr, nPr: izopropil, n-propil

nBu, iBu, tBu: n-butil, izobutil, terc-butil

Ph: fenil

Bz: benzil

Ac: acetyl

AcOEt: etil-acetát

AcOH: ecetsav

HCl: sósav

DMF: dimetil-formamid

THF: tetrahidrofurán

DMSO: dimetil-szulfoxid

DIPEA: diizopropil-etil-amin

NaOH: nátrium-hidroxid

NaHCO₃: nátrium-hidrogén-karbonát

Na₂SO₄: nátrium-szulfát

BOP: benzotriazol-1-il-oxi-trisz(dimetil-amino)-
foszfónium-hexafluor-foszfát

Lawesson reagens: 2,4-bisz(4-metoxi-fenil)-1,3-ditia-2,4-
difoszfetán-2,4-diszulfid

F: O.p.

Hg: higany

CCM: vékonyrétegekromatográfia

HPLC: nagynyomású folyadékkromatográfia

sósavas víz: híg sósav kb 1 n

Eb: forráspont

NMR: mágneses magrezonancia

s: szingulett

t: triplett

q: kvadruplett

m: tömör

TA: szobahőmérséklet

Találmányunk vonatkozik a találmány szerinti vegyületek és sóik előállítására szolgáló eljárásra is. Az eljárást úgy végezzük, hogy

1) egy (II) általános képletű vegyületet, ahol R'^1 , R'^2 és R'^3 jelentése sorrendben vagy R^1 , R^2 és R^3 , amelyek jelentése ugyanaz, mint az (I) általános képletben, vagy R^1 , R^2 és R^3 prekursorai, egy (III) általános képletű benzolszulfonil-halogeniddel reagáltatunk, ahol R'^5 és R'^6 jelentése sorrendben megegyezik R^5 és R^6 jelentésével, amelyek jelentése ugyanaz, mint az (I) általános képletben, vagy R^5 és R^6 prekursorai, és

2) amikor R'^1 jelentése megegyezik R^1 jelentésével, R'^2 jelentése megegyezik R^2 jelentésével, R'^3 jelentése megegyezik R^3 jelentésével, R'^5 jelentése megegyezik R^5 jelentésével és R'^6 jelentése megegyezik R^6 jelentésével, akkor a kapott (I) általános képletű vegyületet izoláljuk, vagy

3) amikor az R'^1 , R'^2 , R'^3 , R'^5 és/vagy R'^6 csoportok közül az egyik csoport jelentése R^1 , R^2 , R^3 , R^5 és/vagy R^6 prekursora, akkor a kapott (I') általános képletű vegyületnek nevezett vegyületet továbbreagáltatjuk és az R'^1 , R'^2 , R'^3 , R'^5 és/vagy R'^6 csoport közül valamelyik csoportot R^1 , R^2 , R^3 ,

R^5 és/vagy R^6 csoporttá alakítva (I) általános képletű vegyülethez jutunk, és

4) kívánt esetben a 2) vagy 3) pont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet sójává alakítjuk.

Az R'^1 , R'^2 , R'^3 , R'^5 és/vagy R'^6 sorrendben R^1 -gyé, R^2 -vé, R^3 -má, R^5 -té és/vagy R^6 -tá történő átalakítását végezhetjük egy (I') általános képletű vegyületből kiindulva vagy egy (I) általános képletű vegyület előállításához használt intermedierből kiindulva.

Az 1) lépésben ismertetett reakciót vízmentes oldószerben, például dimetil-formamidban vagy tetrahidrofuránban végezzük, fémhidrid, például nátrium-hidrid vagy alkoholát, például kalcium-tercier-butylát jelenlétében.

A (II) általános képletű benzimidazol-2-on-származékok ismert vegyületek vagy különböző ismert eljárásokkal előállíthatók.

A találmány szerinti vegyületek előállításához kiindulási vegyületként használt (II) általános képletű N-szubsztituált benzimidazol-2-on-származékokat például a GB 2 127 408. vagy a GB 1 575 386. számú szabadalmi leírásban, vagy a JP 62-249 982., JP 53-009 770., JP 51-131 875. számú szabadalmi bejelentésben, vagy a BE 770 911., BE 859 415., BE 830 403. számú szabadalmi leírásban, vagy az EP 477 819., EP 454 330. vagy az EP 526 434. számú szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárással állíthatjuk elő.

A következő publikációkban további N-szubsztituált benzimidazol-2-on-származékokat ismertetnek:

Monatsch. Chem., 1985, 116(5), 639-644.

Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther., 1983, 18(6), 495-500.

Az N-szubsztituált benzimidazol-2-on-származékokat előállíthatjuk továbbá a következő irodalmi helyeken leírt eljárásokkal is:

Pharmazie, 1979, 34(9), 576.

Pol. J. Chem., 1979, 53(9), 1883-1887.

J. Heterocycl. Chem., 1970, 7(4), 807-813.

Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther., 1981, 16(4), 321-326.

Az Eur. J. Med. Chem. 1981, 16(4), 321-326 irodalmi helyen ismertetett eljárás szerint a benzimidazonokat a következő módon állítjuk elő:

Egy (IV) általános képletű primer amint szobahőmérsékleten vagy az elegy forráspontjának hőmérsékletén alkoholos oldatban bázis, például trietil-amin jelenlétében vagy anélkül egy (V) általános képletű orto-dinitro- vagy orto-klór-nitrobenzol-származékkal reagáltatunk, ahol R'^1 jelentése nitrocsoporttól eltérő szubsztituens, és így (VI) általános képletű N-szubsztituált 2-nitroanilinhez jutunk.

A (VI) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy a (IV) és (V) általános képletű vegyületet 2-etoxietanolban forraljuk (lásd J. Chem. Soc., 1960, 314-318), vagy nátrium-acetát jelenlétében etilén-glikolban vagy 1,2,3,4-tetrametil-benzolban vagy Decaline-ben forraljuk.

Azokat a (VI) általános képletű vegyületeket, ahol R'^1 jelentése 1-7 szénatomos alkoxi-, 3-7 szénatomos cikloalkoxi-, 3-7 szénatomos cikloalkil-metoxi-, fenoxi-, benzil-oxi- vagy omega-metoxi-2-7 szénatomos alkoxi-csoport, úgy állítjuk elő, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet, ahol R'^1 jelentése

klóratom, egy nátrium-alkoholáttal reagáltatunk a J. Org. Chem. 1963, 28, 3117 irodalmi helyen ismertetett eljárás szerint, vagy nátrium-alkoholáttal reagáltatunk heterogén fázisú katalizátor, például trisz[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amin (TDA-1) jelenlétében.

Az olyan (VI) általános képletű vegyületeket, ahol R^3 jelentése 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált 1-8 szénatomos alkilénecsopott, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet, amelyben R^3 jelentése hidroxil-csoporttal szubsztituált 1-8 szénatomos alkoxicsoport, halogén-(1-4 szénatomos alkil)-vegyülettel reagáltatunk fém-hidrid, például nátrium-hidrid jelenlétében, vízmentes oldószerben, például dimetil-formamidban vagy tetrahidrofuránban.

A (VI) általános képletű vegyületeket redukáljuk, és így (VII) általános képletű N-szubsztituált ortofenilén-diamin-származékokat állíthatunk elő.

A redukciót végezhetjük katalitikus redukció formájában, például csontszénre vitt palládium vagy Raney-nikkel felhasználásával, vagy kémiai redukció formájában vas, cink vagy ón jelenlétében savas körülmények között (lásd J. Chem. Soc. 1960, 314).

Ha a (VII) általános képletű vegyületeket klór-hangyasav-etil-észterrel vagy klór-hangyasav-metil-észterrel reagáltatjuk oldószerben, például kloroformban vagy diklór-metánban, bázis, például trietil-amin jelenlétében vagy anélkül, vagy dimetil-formamid/víz elegyében kálium-karbonát jelenlétében, akkor (VIII) és/vagy (VIII') általános képletű vegyületeket állíthatunk elő, ahol Alk jelentése etil- vagy metilcsoport.

A (VIII) és/vagy (VIII') általános képletű vegyületekből nátrium-etiláttal való melegítéssel gyűrűzárás révén (IX) általános képletű benzimidazol-2-onokat állítunk elő.

A (IX) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy egy (VII) általános képletű vegyületet karbamiddal reagáltatunk a J. Chem. Soc. 1960, 314 irodalmi helyen ismertett eljárás szerint, vagy 1,1'-karbonil-diimidazollal reagáltatunk a 92391. számú európai szabadalmi leírásban ismertetett eljárással.

Az olyan (II) általános képletű vegyületeket, amelyek a benzolgyűrűn bizonyos R^1 , R^2 szubsztituenseket tartalmaznak, prekursorként használjuk más R^1 , R^2 szubsztituenseket tartalmazó (II) általános képletű vegyületek előállításához. Például az olyan (II) általános képletű vegyületeket, ahol R^1 és/vagy R^2 jelentése hidrogénatom, ismert reagensekkel nitrálhatjuk. Ezeket a vegyületeket $RCOCl$ általános képletű sav-kloridokkal, ahol R jelentése 1-7 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport, Lewis-sav, például alumínium-klorid jelenlétében acilezhetjük, és így olyan (II) általános képletű vegyületeket állítunk elő, ahol R^1 és/vagy R^2 jelentése COR általános képletű csoport. Az R^1 helyén nitrocsoportot és R^2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületekből katalitikus hidrogénezéssel vagy kémiai redukcióval R^1 helyén aminocsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek állíthatók elő.

Abban az esetben, amikor R^3 jelentése azetidin-3-il-, piperid-4-il-, piperazin-1-il- vagy szubsztituált 1-7 szénatomos alkiléncsoport, amelyben a szubsztituens jelentése azeti-

din-3-il-, piperid-4-il-, piperazin-1-il-csoport, amelyben a nitrogénatom R^{18} csoporttal szubsztituálva van és R^{18} jelentése 1-7 szénatomos alkil-karbonil-, formil-, benzoil-, 1-7 szénatomos alkoxi-karbonil-, fenoxi-karbonil- vagy szubsztituálatlan vagy egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált karbamoilcsoport, a nitrogénatomon a szubsztitúciót elvégezhetjük vagy a (II) általános képletű benzimidazol-2-on-származékon vagy az (I) általános képletű végterméken olyan vegyületből kiindulva, ahol a nitrogénatom nincs szubsztituálva, vagyis R^{18} jelentése hidrogénatom. Így például amikor a nitrogénatom olyan R^{18} csoporttal vagy szubsztituálva, ahol R^{18} jelentése 1-7 szénatomos alkil-karbonil-, formil- vagy benzoilcsoport, egy olyan (II) vagy (I) általános képletű vegyületet, amelyben a heterociklusos csoport nitrogénatomja szubsztituálatlan, vagy R^{18} jelentése hidrogénatom, ecetsav-anhidrid jelenlétében hangyasavval, illetve sav-kloriddal vagy anhidriddel reagáltatunk. Amikor a nitrogénatomon lévő R^{18} szubsztituens jelentése 1-7 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy fenoxi-karbonil-csoport, akkor egy (II) vagy (I) általános képletű vegyületet, ahol R^{18} jelentése hidrogénatom, a megfelelő klór-hangyasav-észterrel reagáltatjuk. Ha egy (II) általános képletű vagy (I) általános képletű vegyületet, ahol R^{18} jelentése fenoxi-karbonil-csoport, ammóniával reagáltatunk, olyan (II) vagy (I) általános képletű vegyülethez jutunk, ahol R^{18} jelentése karbamoilcsoport; ha egy ilyen vegyületet 1-7 szénatomos mono- vagy dialkil-aminnal reagáltatunk, olyan (II) vagy (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol R^{18} jelentése N-1-7 szénatomos alkil-karbamoil- vagy N,N-di(1-7

szénatomos alkil)-karbamoil-csoport. Ha olyan (II) vagy (I) általános képletű vegyületet kívánunk előállítani, ahol R^{18} jelentése N-alkil-karbamoil-csoport, akkor egy (II) vagy (I) általános képletű vegyületet, ahol R^{18} jelentése hidrogénatom, alkil-izocianáttal reagáltatunk.

A (IV) általános képletű vegyületek ismert vegyületek vagy ismert eljárással előállíthatók. Például különbözően szubsztituált ciklohexil-aminokat ismertetnek a J. Org. Chem., 1962, 27, 3568-3572 irodalmi helyen.

A (III) általános képletű benzolszulfonil-halogenideket ismert eljárással állítjuk elő. Például a 4-dimetil-amino-benzol-szulfonil-kloridot a C. N. Sukenik és munkatársai, J. Amer. Chem. Soc., 1977, 99, 851-858 irodalmi helyen leírt eljárással készítjük. Általánosságban az olyan (III) általános képletű benzolszulfonil-halogenidek, ahol R'^5 jelentése dimetil-amino-csoport, ismert vegyületek vagy ismert eljárással előállíthatók; a p-benzil-oxi-benzolszulfonil-kloridot az EP-229,566. számú európai szabadalmi bejelentésben leírt módszerrel állítjuk elő.

Az alkoxi-benzolszulfonil-kloridokat nátrium-alkoxi-benzolszulfonátokból állítjuk elő, amely utóbbi vegyületeket nátrium-hidroxibenzolszulfonátok és alkil-halogenidek reakciójával készítjük.

A 2,4-dimetoxi-benzolszulfonil-kloridot a J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 2008 szerint állítjuk elő.

A halogén-alkoxi-benzolszulfonil-kloridokat az US 2,540,057. számú szabadalmi leírás szerint állíthatjuk elő.

A (III') általános képletű benzolszulfonil-halogenideket,

ahol Alk jelentése 1-7 szénatomos alkilcsoport,

Y jelentése oxigén- vagy kénatom,

R⁶ jelentése 1-7 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 2-7 szénatomos alkenil-, 1-7 szénatomos omega-halogén-alkil-, 1-7 szénatomos polihalogén-alkil-, benzil-, 1-6 szénatomos alkil-karbonil-, formil-, benzoil-, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy benzilcsoporttal észterezet 1-7 szénatomos omega-karboxi-alkil-csoport, a D. Hofmann és munkatársai, Liebigs Ann. Chem., 1982, 287-297 irodalmi helyen ismertetett eljárással állítjuk elő.

Az 1,3-helyzetben YR⁶ és OAlk szubsztituenseket tartalmazó benzolszármazékokat trimetil-szilil-klór-szulfonáttal reagáltatjuk oldószerben, például DCM-ben szobahőmérsékleten. Ezután az R. Passerini és munkatársai, Gazz. Chim. Ital., 1960, 90, 1277-89 eljárását alkalmazzuk, majd például alkáli-fém-karbonáttal semlegesítést végzünk, majd a kapott vegyület halogeniddel, például POCl₃-mal reagáltatjuk, és így kapjuk meg a kívánt benzolszulfonil-halogenidet.

Azokat a (III) általános képletű benzolszulfonil-halogenideket, ahol az R⁶ szubsztituens alkoxi-karbonil-, fenoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil-, alkil-tio-, fenil-tio-, benzil-tio-csoportot vagy egy SR⁷ általános képletű csoportot, ahol R⁷ jelentése ugyanaz, mint az (I) általános képletben, jelent, a Col. Czechoslov. Chem. Commun., 1984, 49, 1184 irodalmi helyen leírt eljárással állítjuk elő az R⁶ csoporttal szubsztituált anilinszármazékból, az anilinszármazékot magát pedig a megfelelő nitroszármazékból készítjük.

A nitrobenzoesav-származékok ismertek. Ezen sav megfelelő

észterezésével a megfelelő alkil- és fenil-észtereket készíthetjük el.

A benzol-diszulfonil-dihalogenidek (vagyis azok a (III) általános képletű vegyületek, ahol R'^6 jelentése SO_2Hal csoport) ismertek vagy ismert módon előállíthatók. A 2,4-dimetoxi-benzol-1,5-diszulfonil-diklorid például az R. J. W. Cremlyn, J. Chem. Soc. C, 1969, 1344 irodalmi helyről ismert.

A halogén-alkoxi-benzolszulfonil-kloridokat (vagyis azokat a (III) általános képletű vegyületeket, ahol R'^6 jelentése omega-halogén-alkoxi-csoport), olyan találmány szerinti vegyületek előállítására használjuk, amelyek képletében az R^6 szubsztituens szubsztituálatlan vagy egy vagy két alkilcsoporttal szubsztituált omega-amino-alkoxi-csoport. A reakciót az 1. reakcióvázlaton szemléltethetjük, ahol Alk' jelentése 2-7 szénatomos alkilcsoport, A és A' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-7 szénatomos alkilcsoport.

Az R^1 , R^2 , R^5 és/vagy R^6 szubsztituensek bizonyos jelentései esetén a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk olyan (I') általános képletű prekursorokból, amelyek R'^1 , R'^2 , R'^5 és/vagy R'^I szubsztituenst tartalmaznak, amely szubsztituenseket az R^1 , R^2 , R^5 és/vagy R^6 csoportok prekursorainak nevezünk, szakember számára ismert eljárásokat alkalmazva.

Az olyan (III) általános képletű benzolszulfonil-halogenideket, ahol a 4-es helyzetű R'^6 szubsztituens jelentése R^{21} és R^{22} csoporttal szubsztituált szulfamoilcsoport (vagyis R'^6 jelentése $-SO_2NR^{21}R^{22}$ általános képletű csoport), és a 2-es helyzetű R'^5 jelentése 1-7 szénatomos alkoxics csoport, a követ-

kező eljárással állíthatjuk elő: klór-szulfonsav és 2-alkoxi-nitrobenzol-származékok reakciójával előállítjuk a 3-alkoxi-4-nitro-benzolszulfonsav-halogenideket, majd az így kapott szulfonil-kloridot $\text{HNR}^{21}\text{R}^{22}$ általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk. A megfelelő benzolszulfonil-halogenideket a Col. Czechoslov. Chem. Commun., 1984, 49, 1184 irodalmi helyen ismertetett eljárással állítjuk elő ugyanilyen csoporttal szubsztituált anilinszármazékokból, magukat az anilinszármazékokat pedig a megfelelő nitroszármazékokból nyerjük.

Az olyan (III) általános képletű benzolszulfonil-halogenideket, ahol R'^6 jelentése 4-es helyzetű N',N' -dietil-ureido-csoport, [R'^6 jelentése $-\text{NHCON}(\text{Et})_2$] klór-szulfonsav és N',N' -dietil-N-fenil-karbamid reakciójával állíthatjuk elő, amely utóbbi vegyületet anilin és dietil-karbamoil-klorid reakciójával kapjuk.

A 4-(morfolin-4-il)-benzolszulfonil-kloridot az R. J. Cremllyn és munkatársai, Phosphor Sulfur. Silicon., 1992, 73 (1-4), 107-120 irodalmi helyen ismertetett eljárással állítjuk elő.

R^1 , R^2 , R^3 , R^5 és/vagy R^6 szubsztituensek bizonyos értékei esetén a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket ismert módon (I') általános képletű prekursorból állíthatjuk elő, amely R'^1 , R'^2 , R'^3 , R'^5 és/vagy R'^6 szubsztituenszt tartalmaz, amelyeket R^1 , R^2 , R^3 , R^5 és/vagy R^6 prekursorainak nevezünk.

Leírásunkban bemutatjuk az R^1 és/vagy R^6 szubsztituenszt tartalmazó találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítását. Ugyanilyen eljárásokkal állíthatók elő azok a

vegyületek is, ahol R^2 és/vagy R^5 jelentése megegyezik az R^1 -re és/vagy R^6 -ra megadott jelentéssel.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol R^1 és/vagy R^6 jelentése hidroxilcsoport, katalitikus hidrogénezéssel állíthatjuk elő, például csontszénre vitt palládium jelenlétében olyan (I') általános képletű vegyületből, ahol R'^1 és/vagy R'^6 jelentése benzil-oxi-csoport. Ezeket a vegyületeket előállíthatjuk olyan (I') általános képletű analóg vegyületekből is, ahol R'^1 és/vagy R'^6 jelentése aminocsoport (az ismert eljárást lásd a J. Org. Chem., 1977, 42, 2053 irodalmi helyen).

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol R^1 és/vagy R^6 jelentése 1-7 szénatomos alkoxicssoport, közvetlenül a találmány szerinti eljárással a megfelelően helyettesített (II) és (III) általános képletű vegyületből is előállíthatjuk.

Az olyan (I') általános képletű vegyületekből, ahol R'^1 és/vagy R'^6 jelentése hidroxilcsoport, olyan (I) általános képletű vegyületeket is előállíthatunk, ahol R^1 és/vagy R^6 jelentése 1-7 szénatomos alkoxicssoport. A reakciót 1-7 szénatomos alkil-halogeniddel végezzük bázis, például fém-hidrid vagy alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonát, például kálium-karbonát vagy cézium-karbonát jelenlétében, oldószerben, például tetrahidrofuránban vagy dimetil-formamidban. Hasonlóképpen azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol R^1 és/vagy R^6 jelentése omega-amino-alkoxi-csoport, omega-klór-alkil-amin és R'^1 és/vagy R'^6 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületek reakciójával állíthatjuk elő. Ugyanígy az R^1 és/vagy R^6 helyén omega-hidroxi-alkoxi-csoportot tartalmazó vegyületeket

klór-alkil-alkohollal végzett reakcióval állítjuk elő. Abban az esetben, amikor olyan (I) általános képletű vegyületet kívánunk előállítani, ahol R^1 és/vagy R^6 jelentése $O-(CH_2)_2-OH$ csoport, egy olyan (I') általános képletű vegyületet, ahol R'^1 és/vagy R'^6 jelentése hidroxilcsoport, etilén-karbonáttal is reagáltathatunk.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol R^1 és/vagy R^6 jelentése formil-oxi- illetve 1-7 szénatomos alkil-karbonil-oxi- vagy benzil-oxi-csoport, egy (I') általános képletű vegyületet, ahol R'^1 és/vagy R'^6 jelentése hidroxilcsoport, hangyasavval reagáltatunk diciklohexil-karbodiimid jelenlétében (lásd J. Huang és munkatársai, J. Chem. Res(S), 1991, 292-293) illetve sav-halogeniddel vagy sav-anhidriddel reagáltatunk.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol R^6 jelentése OR^7 általános képletű csoport, amelyben R^7 jelentése omega-karbamoil-(1-7 szénatomos alkil)-csoport, amely adott esetben egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva van, olyan (I') általános képletű vegyületből állíthatunk elő, ahol R'^6 jelentése OR''^6 általános képletű csoport, amelyben R''^6 jelentése omega-karboxi-(1-7 szénatomos alkil)-csoport, amely 1-7 szénatomos alkilcsoporttal észteressítve van. Ezt a műveletet ismert módon, megfelelően megválasztott aminnal végezzük.

Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 és/vagy R^6 jelentése 1-7 szénatomos monoalkil-amino-csoport, egy (I') általános képletű vegyületet, ahol R'^1 és/vagy R'^6 jelentése aminocsoport, egy aldehiddel vagy keton-

nal reagáltatunk savas közegben, redukálószer, például nátrium-ciano-bórhidrid jelenlétében. Azonos reakcióval állítjuk elő az R^1 és/vagy R^6 helyén dialkil-amino-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket is.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol R^6 jelentése adott esetben szubsztituált benzilcsoporttal vagy 3-8 szénatomos alkéncsoporttal szubsztituált aminocsoport, úgy állítjuk elő, hogy benzil-kloridot vagy 3-8 szénatomos klóralként egy (I') általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R^6 jelentése amino- vagy 1-7 szénatomos alkil-amino-csoport.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol R^6 jelentése delta-3-pirrolin-1-il-csoport, úgy állítjuk elő, hogy inert atmoszférában cisz-1,4-diklór-but-2-ént és (I') általános képletű vegyületet, ahol R^6 jelentése aminocsoport, reagáltatunk, bázis, például trietil-amin jelenlétében. Ezután hidrogénezéssel állítjuk elő azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol R^6 jelentése pirrolidin-1-il-csoport.

A cisz-1,4-diklór-but-2-én és az olyan (I') általános képletű vegyületek, ahol R^6 jelentése aminocsoport, reakcióját elvégezhetjük levegőn is bázis, például Na_2CO_3 jelenlétében, ilyen körülmények között egy keveréket kapunk, amely R^6 helyén delta-3-pirrolin-1-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületből és R^6 helyén pirrol-1-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületből áll. A keveréket kromatográfiás eljárással választhatjuk szét.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol R^6 jelentése izoindolin-2-il-csoport, úgy állítjuk elő, hogy α, α' -

dibróm-ortoxilolt R'^6 helyén aminocsoportot tartalmazó (I') általános képletű vegyületekkel reagáltatunk bázis, például trietil-amin jelenlétében oldószerben, például dimetil-formamidban, forralással.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol R^6 jelentése 1-metil-2,4-dioxo-imidazolin-3-il-csoport, két lépésben állítjuk elő: először szarkozint reagáltatunk R'^6 helyén fenoxi-karboxamido-csoportot tartalmazó (I') általános képletű vegyületekkel, bázis, például trietil-amin jelenlétében, majd a kapott R'^6 helyén N' -karboxi-metil- N' -metil-ureido-csoportot tartalmazó (I') általános képletű vegyületet 100 °C-on vákuumban forraljuk, és így azon bekövetkezik a gyűrűzárás.

Amikor R'^1 és/vagy R'^6 jelentése aminocsoport, nitrozálást is végezhetünk, például salétromossav vagy nátrium-nitrit jelenlétében, és így olyan (I') általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol R'^1 és/vagy R'^6 jelentése diazóniumsó, majd ismert módon ezt olyan (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, ahol R^1 és/vagy R^6 jelentése cianocsoport, halogénatom, vagy 1-7 szénatomos tioalkilcsoport. Végül olyan (I') általános képletű vegyületekből, ahol R'^1 és/vagy R'^6 jelentése aminocsoport, ismert módon olyan (I) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő, ahol R^1 és/vagy R^6 jelentése $RCONH-$, $ROCONH-$, $RNHCONH-$ vagy RSO_2NH- általános képletű csoport, ahol R jelentése 1-7 szénatomos alkilcsoport, Ar csoport vagy $-CH_2Ar$ általános képletű csoport.

Az R^6 helyén 1-7 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket közvetlenül a találmány szerinti eljárással állíthatjuk elő. Ismert módon

ezekből olyan (I) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő, ahol R^6 jelentése karboxilcsoport.

Az olyan (I') általános képletű vegyületekből, ahol R'^6 jelentése benzil-oxi-karbonil-csoport, katalitikus hidrogénezéssel olyan (I) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő, ahol R^6 jelentése karboxilcsoport. Tionil-halogeniddel végzett reakcióval olyan (I') általános képletű vegyületeket állítunk elő, ahol R'^6 jelentése halogén-karbonil-csoport. Ezekből a vegyületekből olyan (I) általános képletű vegyületek állíthatók elő, ahol R^6 jelentése R^{19} és R^{20} csoporttal szubsztituált karbamoilcsoport, ezt a reakciót $HNR^{19}R^{20}$ általános képletű vegyülettel végezzük. Az olyan (I') általános képletű vegyületeket, ahol R'^6 jelentése fenoxi-karbonil-csoport, R^6 helyén fenil-karbamoil- vagy 1-7 szénatomos alkil-karbamoil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására használhatjuk anilinnel vagy 1-7 szénatomos alkil-aminnal végzett reakcióval. A fenilcsoporton az Ar-csoportoknál meghatározott valamely szubsztituenssel szubsztituált anilin illetve az alkilrészen R^{26} csoporttal szubsztituált alkil-amin segítségével olyan (I) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő, ahol R^6 jelentése a fenilcsoporton szubsztituált fenil-karbamoil-csoport illetve az alkilrészen R^{26} csoporttal szubsztituált alkil-karbamoil-csoport.

Az R'^6 helyén karboxilcsoportot tartalmazó (I') általános képletű vegyületekből olyan (I) általános képletű vegyületek állíthatók elő, ahol R^6 jelentése $CONR^{19}R^{20}$ általános képletű csoport. Ezt a reakciót egy $HNR^{19}R^{20}$ általános képletű vegyülettel végezzük BOP és egy amin, például diizopropil-etil-amin

jelenlétében.

Hasonlóképpen az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol R^6 jelentése $\text{CONHCR}^{10}\text{R}^{23}\text{COR}^{12}$ általános képletű csoport, olyan (I') általános képletű vegyületekből állítjuk elő, ahol R'^6 jelentése COCl csoport vagy fenoxi-karbonil-csoport. A reakciót egy $\text{H}_2\text{NCR}^{10}\text{R}^{23}\text{COR}^{12}$ általános képletű vegyülettel végezzük. Az említett vegyületeket előállíthatjuk olyan (I') általános képletű vegyületekből is, ahol R'^6 jelentése karboxilcsoport, ilyenkor a reakciót egy $\text{H}_2\text{NCR}^{10}\text{R}^{23}\text{COR}^{12}$ általános képletű vegyülettel végezzük BOP és amin, például diizopropil-etil-amin jelenlétében.

Az R^6 helyén COR^{25} általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő R'^6 helyén fenoxi-karbonil-csoportot tartalmazó (I') általános képletű vegyületekből állítjuk elő R^{25}H általános képletű vegyülettel.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol R^6 jelentése tiokarbamoilcsoport, Lawesson-reagenssel állítjuk elő olyan (I) általános képletű vegyületekből, ahol R^6 a megfelelő karbamoilcsoportot jelenti.

Az olyan (I') általános képletű vegyületből, ahol R'^6 jelentése nitrocsoport, katalitikus hidrogénezéssel, amelyet például platina-oxid, Raney-nikkel vagy csontszénre vitt palládium jelenlétében végzünk, vagy kémiai redukcióval, például ón vagy vas jelenlétében savas közegben, R^6 helyén aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet állíthatunk elő. Ebből azután ismert módon állíthatunk elő egyéb olyan vegyületeket, amelyekben az aminocsoport helyettesítve van.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol R^6 je-

lentése NR^8R^9 általános képletű csoport, amelyben R^9 jelentése 1-7 szénatomos alkil-karbonil-, formil-, 3-7 szénatomos ciklo-alkil-karbonil-, adott esetben szubsztituált benzoil-, piridil-karbonil-, metil-piridil-karbonil-, tienil-karbonil-csoport, úgy állítjuk elő, hogy olyan (I') általános képletű vegyületeket, ahol R'^6 jelentése aminocsoport, amin, például trietil-amin jelenlétében hangyasavval reagáltatunk ecetsav-anhidridben vagy a megfelelő anhidriddel vagy sav-kloriddal reagáltatunk.

Hasonlóképpen olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^6 jelentése $-NR^8COCR^{10}R^{23}NR^{11}R^{27}$ általános képletű csoport, egy (I') általános képletű vegyületet, ahol R'^6 jelentése $-NHR^8$ általános képletű csoport, egy $R^{11}R^{27}NCR^{10}R^{23}COCl$ általános képletű sav-kloriddal reagáltatunk.

R^6 helyén $NR^8CO-(2-7 \text{ szénatomos})\text{-alkil-NAA}'$ általános képletű csoportot, ahol A és A' jelentése a fenti, tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy halogén-(3-8 szénatomos)-acil-halogenidet, például 3-klór-propionil-kloridot vagy 4-klór-butiril-kloridot olyan (I') általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R'^6 jelentése R^8NH -általános képletű csoport, a reakciót bázis jelenlétében végezzük, majd a kapott vegyületet egy $HNAA'$ általános képletű aminnal reagáltatva jutunk a fentiekben megjelölt (I) általános képletű vegyülethez.

Ugyanígy egy omega-benzil-oxi-(1-7 szénatomos alkil)-karbonil-halogenid és egy R'^6 helyén R^8NH általános képletű csoportot tartalmazó (I') általános képletű vegyület reakció-

jával olyan (I) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő, ahol R^6 jelentése $NR^8CO-(1-7 \text{ szénatomos alkil})-O-CH_2-C_6H_5$. Ha a kapott vegyületet katalitikus hidrogénezzük, katalizátor, például 5 % csontszénre vitt palládium jelenlétében, akkor olyan (I) általános képletű vegyülethez jutunk, ahol R^6 jelentése $-NR^8CO-(1-7 \text{ szénatomos alkil})-OH$ általános képletű csoport.

R^6 helyén 1-7 szénatomos alkil-szulfonamido- illetve benzil-szulfonamido- vagy vagy $-NHSO_2Ar$ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy R'^6 helyén aminocsoportot tartalmazó (I') általános képletű vegyületet egy 1-7 szénatomos alkil-szulfonil-halogeniddel illetve benzil-szulfonil-halogeniddel vagy egy $ArSO_2Cl$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk.

Az olyan (I') általános képletű vegyületekből, ahol R'^6 jelentése aminocsoport, olyan vegyületeket is előállíthatunk, ahol az aminocsoport egy $-(CH_2)_t-COR^{12}$ általános képletű csoporttal van szubsztituálva. Ebben az esetben az (I') általános képletű vegyületet réz(II)-klorid jelenlétében egy $Hal-(CH_2)_t-COOAlk$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amelyben Hal jelentése halogénatom, például brómatom, és Alk jelentése 1-7 szénatomos alkilcsoport. Adott esetben a kapott észterből savat vagy amidot állítunk elő. Ha egy olyan (I') általános képletű vegyületet, ahol R'^6 jelentése aminocsoport, egy anhidriddel, például borostyánkősav-anhidriddel vagy glutársav-anhidriddel reagáltatunk, akkor olyan (I) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő, ahol R^6 jelentése $-NHCO(CH_2)_2CO_2H$ vagy $-NHCO(CH_2)_3CO_2H$ csoport. Adott esetben a

kapott savat észterré vagy amiddá alakíthatjuk.

Ha egy R^6 helyén aminocsoportot tartalmazó (I') általános képletű vegyületet etil-oxalil-kloriddal reagáltatunk, akkor R^6 helyén egy $-NHCOCO_2Et$ képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet állítunk elő.

Hasonló módon az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol R^6 jelentése $CR^{10}R^{23}COR^{12}$ általános képletű csoporttal szubsztituált aminocsoport, a megfelelő R^6 helyén aminocsoportot tartalmazó (I') általános képletű vegyületek és egy $Hal-R^{10}R^{23}COR^{12}$ általános képletű vegyület reakciójával állíthatunk elő.

Egy klór-hangyasav-(1-7 szénatomos)-alkil-észter, -fenil-észter vagy -benzil-észter és egy R^6 helyén aminocsoportot tartalmazó (I') általános képletű vegyület reakciójával olyan (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, ahol R^6 jelentése alkoxi-karbonil-, fenoxi-karbonil- vagy benzil-oxi-karbonil-csoporttal szubsztituált aminocsoport.

Hasonlóképpen ha fenoxi-tiokarbonil-kloridot reagáltatunk R^6 helyén aminocsoportot tartalmazó (I') általános képletű vegyülettel, akkor R^6 helyén fenoxi-tiokarbonil-amino-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet kapunk.

Ha egy R^6 helyén fenoxi-karbonil- vagy fenoxi-tiokarbonil-csoporttal szubsztituált aminocsoportot tartalmazó (I') általános képletű vegyületet ammóniával reagáltatunk, akkor olyan (I) általános képletű vegyülethez jutunk, ahol R^6 jelentése ureido- vagy tioureidocsoport. Ha egy ilyen (I') általános képletű vegyületet megfelelő helyettesített anilinnel vagy megfelelően helyettesített 1-7 szénatomos mono- vagy dialkil-

aminnal reagáltatunk, akkor olyan (I) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol R^6 jelentése megfelelően helyettesített N'-fenil-ureido-csoport, vagy olyan N'-alkil-ureido- vagy N',N'-dialkil-ureido-csoport, ahol az alkilrész megfelelően helyettesített 1-7 szénatomos alkilcsoport.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol R^6 jelentése ureido- ($-NHCONR^{14}R^{24}$) illetve tioureido- ($-NHCSNR^{14}R^{24}$) csoport, úgy is előállíthatunk, hogy egy $NHR^{14}R^{24}$ általános képletű vegyületet olyan (I') általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R'^6 jelentése fenoxi-karbonil-amino- illetve fenoxi-tiokarbonil-amino-csoport.

Az olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol R^6 jelentése ureido ($-NHCONR^{14}R^{24}$) illetve tioureidocsoport, úgy is előállíthatjuk, hogy egy karbamoil-kloridot ($-ClCONR^{14}R^{24}$) illetve egy tiokarbamoil-kloridot olyan (I') általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R'^6 jelentése aminocsoport.

Az R^6 helyén tioureidocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet úgy is előállíthatjuk, hogy egy (I') általános képletű vegyületet, ahol R'^6 jelentése a megfelelő ureidocsoport, a Lawesson-reagenssel reagáltatunk.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol R^6 jelentése szubsztituálatlan vagy szubsztituált guanidinocsoport, amelyben a szubsztituens jelentése egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoport, egy fenil- vagy egy benzilcsoport, olyan (I') általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő, ahol R'^6 jelentése fenoxi-amido-csoport, cián-amiddal vagy annak a nitrogénatomon megfelelően szubsztituált származékával reagáltatva.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol R^6 je-

lentése 2-es helyzetben cianocsoporttal szubsztituált guanidinocsoport, két lépésben állítjuk elő: először dimetil-N-cianoditioimino-karbonátot reagáltatunk R^6 helyén aminocsoportot tartalmazó (I') általános képletű vegyülettel oldószerben, például N-butanolban forralással, majd a kapott (I') általános képletű vegyületet, ahol R^6 jelentése $NHC(SCH_3)=N-CN$ csoport, megfelelő aminnal reagáltatjuk.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol R^6 jelentése 1-7 szénatomos alkil-karbamoil- vagy fenil-karbamoil-csoporttal szubsztituált aminocsoport, egy R^6 helyén aminocsoportot tartalmazó (I') általános képletű vegyület és egy alkil- vagy fenil-izocianát reakciójával állítjuk elő.

Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol R^6 jelentése $R^{21}R^{22}$ -csoporttal szubsztituált szulfamocsoport, egy olyan (I') általános képletű vegyület, ahol R^6 jelentése halogén-szulfonil-csoport, és egy $HNR^{21}R^{22}$ általános képletű vegyület reakciójával állítjuk elő.

A találmány szerinti vegyületek vazopresszin receptorokkal szembeni affinitását in vitro a C. J. Lynch és munkatársai, J. Biol. Chem., 1985, 260 (5), 2844-2851 irodalmi helyen ismertetett eljárással határoztuk meg. Az eljárás abból áll, hogy megfigyeljük a patkány máj membránok V_1 helyeihez rögzített tríciummal jelzett vazopresszin kiszorítását. A találmány szerinti vegyületeknek a tríciummal jelzett vazopresszin kötődését 50 %-osan meggátló koncentrációja (CI_{50}) igen alacsony, egészen 10^{-7} mólíig változó.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek V_2 receptorokkal szembeni affinitását szarvasmarha vesemembrán

preparátumon mértük a P. Crause és munkatársai, *Molecular and Cellular endocrinology*, 1982, 28, 529-541 és az F.L. Stassen és munkatársai, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1982, 223, 50-54 irodalmi helyen leírt eljárás egy változata szerint. A találmány szerinti vegyületek a tríciummal jelzett arginin vazopresszin kapcsolódását a membrán készítmény receptoraihoz gátolják. A találmány szerinti vegyületek CI_{50} értéke alacsony, egészen 10^{-9} mól-ig változik.

A találmány szerinti vegyületek antagonistá hatását a V_2 receptorokkal szemben az adenilát-cikláz aktivitás meghatározására szolgáló teszttel mutattuk ki az M. Laburthe és munkatársai, *Molecular Pharmacol.*, 1986, 29, 23-27 irodalmi helyen ismertetett eljárás egy változata szerint. Szarvasmarha vesemembrán preparátumot használtunk, valamennyi terméket 10 percig $37^{\circ}C$ -on inkubáltunk önmagában vagy AVP (arginin-vazopresszin) jelenlétében, 3×10^{-8} mól koncentrációban. A képződő gyűrűs AMP-t (gyűrűs adenzin-monofoszfát) rádióimmunológiai módszerrel határoztuk meg. Azt a koncentrációt mérjük, amely 50%-ban gátolja a 3×10^{-8} mól AVP által indukált adenilát-cikláz stimulációt. Ezek a meghatározott koncentráció értékek (CI_{50}) 10^{-7} mól nagyságrendűek, de 10^{-8} mól értéket is mértünk.

A találmány szerinti vegyületek vazopresszin receptorokkal szembeni agonista vagy antagonistá hatását orális úton adagolva patkánynál mértük (OFA, Sprague-Dawley fajtájú), amelyeknek feleslegben adtunk vizet és vazopresszinnel kezeltük őket. A találmány szerinti vegyületek antagonistá hatását ugyancsak meghatároztuk normális módon hidratált patkányoknál (OFA vagy Sprague-Dawley fajta) a *Br. J. Pharmacol.*, 1992,

105, 787-791 irodalmi helyen ismertetett módszerrel. Bizonyos vegyületeknél 10 mg/kg dózisban már diuretikus hatást tapasztaltunk.

Ugyancsak megvizsgáltuk a találmány szerinti vegyületek affinitását az oxitocin receptorokkal szemben. In vitro határoztuk meg terhes patkányok emlőmirigy membrán preparátumának receptoraihoz kötődő jódízotópot tartalmazó oxitocin analóg kiszorítását. Az eljárást, amelynek egy változatát alkalmaztuk J. Eland és munkatársai ismertették (lásd Eur. J. Pharmacol., 1987, 147, 197-207). A találmány szerinti vegyületek CI_{50} értékei elérik a 10^{-8} mólt.

A találmány szerinti vegyületek hatásosak különböző úton, például orális úton történő adagolás után.

A vegyületekkel a farmakológiailag hatásos dózisokban a toxicitásnak semmilyen jelét nem tapasztaltuk.

A találmány szerinti vegyületek tehát különböző vazo-presszin-függő vagy oxitocin-függő betegségek kezelésére vagy megelőzésére használhatók. Ilyen betegségek például a szív-érrendszeri betegségek, például a magas vérnyomás, a tüdő magas vérnyomás, a szívelégtelenség, a szívinfarktus, a koronaérgörcs, főként dohányosoknál, instabil anginák és PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty), a szív-ischémia, a vérzési rendellenességek, főként a haemofília, a Von Willebrand szindróma; a központi idegrendszerrel kapcsolatos megbetegedések, migrén, agyi érgörcs, agyvérzés, agyi ödémák, depresszió, nyugtalanság, pszichotikus állapotok, például memóriazavarok; a veserendszer megbetegedései, például ödémák, veseérgörcs, a vesekéreg elhalása, hiponátrémia, hipokalémia,

Schwartz Bartter szindróma; a gyomorrendszer betegségei, például a gyomorérgörcs, májcirrózis, fekélyek, a hányás patológiája, például a hányinger, beleértve a kemoterápiával kapcsolatos hányingert is, a közlekedési rosszullétek, továbbá az antidiuretikus hormon (SIADH) nem megfelelő kiválasztásának szindrómája, a diabetes insipidus és a bevizelés. A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók a szexuális viselkedés zavarai kezelésére is; nőknél a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók vérzési zavarok vagy koraszülés kezelésére. A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók továbbá kis sejtes tüdőrák, a hiponátrémiával kapcsolatos agybántalom, a Raynaud-betegség, a tüdőszindróma, a glaukóma kezelésére, továbbá műtét, főként hasműtét utáni kezelésekre.

Találmányunk vonatkozik azon gyógyszerkészítményekre is, amelyek hatékony dózisban tartalmazznak valamely találmány szerinti vegyületet vagy annak gyógyászatilag alkalmazható sóját és megfelelő vivőanyagokat.

A vivőanyagokat az adott gyógyszerészeti kiszerelési forma és a kívánt adagolás módja függvényében választjuk meg.

A találmány szerinti orális, szublingvális, szubkután, intramuszkuláris, intravénás, topikális, intratracheális, intranazális, transzdermális vagy rektális adagolásra alkalmas gyógyszerkészítményekben az (I) általános képletű hatóanyagokat vagy sóikat - a képletben a szubsztituensek jelentése a fenti -, adagolhatjuk adagolási egység formában, szokásos gyógyszerészeti vivő- vagy hordozóanyagokkal keverve, állatoknak és embereknek, a fent említett zavarok vagy betegségek megelőzésére vagy kezelésére. A megfelelő egységnyi adagot

tartalmazó kiszerelési formák közül megemlíti az orális adagolásra alkalmas formákat, például ilyenek a tabletták, a kapszulák, porok, granulátumok, orális adagolásra alkalmas oldatok vagy szuszpenziók, szublingvális, bukális, intratracheális, intranazális adagolási formák, továbbá a szubkután, intramuszkuláris vagy intravénás adagolásra alkalmas formák és a rektális adagolásra alkalmas kiszerelési formák. Topikális adagoláshoz a találmány szerinti vegyületeket krémekben, kenőcsökben, oldatokban használhatjuk.

A kívánt megelőző vagy gyógyhatás eléréséhez a hatóanyag dózisa naponta testtömeg-kilogrammonként 0,01-50 mg közötti.

Az egységnyi dózist tartalmazó kiszerelési formák 0,5-1000 mg, előnyösen 1-500 mg hatóanyagot tartalmazhatnak megfelelő gyógyszerészeti vivőanyaggal összekeverve. Ezt az egységnyi dózist tartalmazó kiszerelési formát naponta 1-5 alkalommal adagolhatjuk, oly módon, hogy napi 0,5-5000 mg-ot, előnyösen 1-2500 mg-ot adagolunk.

Amikor a szilárd készítményt tablettá formájában állítjuk elő, akkor a hatóanyagot megfelelő gyógyszerészeti vivőanyaggal, például zselatinnal, keményítővel, laktózzal, magnézium-sztearáttal, talkummal, gumi-arábikummal vagy hasonlókkal keverjük össze. A tablettákat bevonhatjuk szacharózzal, cellulózszármazékkal vagy egyéb megfelelő anyaggal, vagy kezelhetjük ezeket oly módon, hogy nyújtott vagy késleltetett hatásuk legyen és a hatóanyagot folyamatosan, előre meghatározott mennyiségben adják le.

Kapszulát úgy állítunk elő, hogy a hatóanyagot hígítószerrel összekeverjük és a kapott keveréket lágy vagy kemény

kapszulákba töltjük.

Szirup vagy elixír formában vagy cseppekben történő adagoláshoz a készítmény a hatóanyagon kívül édesítőszert, előnyösen kalóriamentes édesítőszert, fertőtlenítőszert, például metil-parabent vagy propil-parabent, továbbá ízesítő- vagy megfelelő színezőanyagokat tartalmazhat.

A vízben diszpergálható porok vagy granulátumok a hatóanyagot diszpergáló- vagy nedvesítő- vagy szuszpenziót elősegítő szerekkel összekeverve tartalmazzák, ilyenek például a polivinil-pirrolidon. A készítmények tartalmazhatnak ezen kívül édesítőszereket vagy ízjavító szereket.

Rektális adagoláshoz kúpokat alkalmazunk, amelyeket a rektális hőmérsékleten olvadó kötőanyagokkal, például kakaóvajjal vagy polietilén-glikolokkal készítünk.

Parenterális adagoláshoz vizes szuszpenziót, izotóniás sóoldatot vagy steril és injektálható oldatot használunk, amely gyógyszerészetileg kompatibilis diszpergálószeret és/vagy nedvesítőszeret, például propilén-glikolt vagy butilén-glikolt tartalmaz.

A hatóanyagot kisserelhetjük mikrokapszula formában is, adott esetben egy vagy több hordozó- vagy adalékanyaggal együtt.

A találmány szerinti készítmények a fenti (I) általános képletű vegyületeken vagy azok gyógyszerészetileg alkalmazható sóin kívül egyéb, az említett zavarok vagy betegségek kezelésére használható hatóanyagokat is tartalmazhatnak.

Találmányunk az olyan gyógyszerkészítményekre is vonatkozik tehát, amelyek több hatóanyag keverékét tartalmazzák, ahol

a hatóanyagok közül az egyik a találmány szerinti vegyület.

A találmány szerint tehát előállíthatunk olyan gyógyszerkészítményeket, amelyek egy a találmány szerinti vegyületet és egy olyan vegyületet tartalmaznak, amely a renin-angiotenzin rendszerre hat, például konverziós enzim inhibitor, angiotenzin II antagonistát, renin-inhibitor. A találmány szerinti vegyületet keverhetjük továbbá például perifériás értágítóval, kalcium-inhibitorral, béta-blokkolóval, α -1-blokkolóval vagy diuretikummal. Az ilyen készítmények jól használhatók magas vérnyomás vagy szívelégtelenség kezelésére.

Két találmány szerinti vegyületet is keverhetünk egy készítményen belül, egy V_1 receptorra specifikus antagonistát, egy V_2 receptorra specifikus antagonistával, vagy egy V_1 receptorra specifikus antagonistát egy oxitocinra specifikus antagonistával.

Az ilyen keverékek erősítik a találmány szerinti vegyületek gyógyhatását.

Találmányunkat a következőkben példákkal is illusztráljuk, de nem kívánjuk azokra korlátozni.

Először az 1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on származékok előállítását mutatjuk be.

1. preparátum

5-Klór-1,3-dihidro-3-fenil-2H-benzimidazol-2-on

Ezt a vegyületet az Eur. J. Med. Chem. - Chimica Therapeutica, 1981, 16(4), 321-326 irodalmi helyen ismertetett eljárás szerint állítjuk elő.

2. preparátum

5-Klór-3-ciklohexil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-Klór-2-ciklohexil-amino-1-nitrobenzol

19,4 g 2,4-diklór-1-nitrobenzol, 40 g ciklohexil-amin és 100 ml 2-etoxi-etanol elegyét visszafolyató hűtő alatt forraljuk 12 órán keresztül. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot dietil-éterrel felvesszük, vízzel mossuk, vízmentes Na_2SO_4 felett szárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 11,7 g kívánt vegyületet kapunk izoéterből végzett kristályosítás után, o.p.: 125 °C.

B) 1-Amino-4-klór-2-ciklohexil-amino-benzol

12 g A) lépésben előállított vegyület, 8 g vaspor, 15 ml víz és 15 ml etanol elegyét visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Cseppenként 30 perc alatt hozzáadjuk 30 ml koncentrált sósav, 20 ml víz és 20 ml etanol keverékét. A reakcióelegyet egy óra 30 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd lehűtjük. A reakcióelegyet ezután jégre öntjük, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk hozzá. Etil-acetáttal extraháljuk, vízzel, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, végül ismét vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként izopropil-étert használunk. 9,4 g kívánt vegyületet kapunk, amelyet a következő lépéshez tisztítás nélkül használunk fel.

C) 5-Klór-3-ciklohexil-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-on

4,5 g B) lépésben előállított vegyület, 2,5 g karbamid és 10 ml 1,2,3,4-tetrametil-benzol elegyét 90 percig 170-180 °C-on melegítjük. Lehűtés után a reakcióelegyet etil-acetáttal felvesszük, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot heptánból kristályosítjuk, majd etil-acetátból át-kristályosítjuk. 3,5 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 213 °C.

Ezt a vegyületet az Eur. J. Med. Chem. 1981, 16(4), 321-326 irodalmi helyen ismertetett eljárással előállíthatjuk. O.p.: 206-208 °C.

3. preparátum3-(1-Benzil-piperid-4-il)-5-klór-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-on

A) 2-[(1-Benzil-piperid-4-il)-amino]-4-klór-1-nitrobenzol

38,4 g 2,4-diklór-1-nitrobenzol 160 ml 2-etoxi-etanollal készített oldatát 100 °C-ra melegítjük. Lassan hozzáadjuk 152,23 g N-benzil-4-amino-piperidin 40 ml 2-etoxi-etanollal készített oldatát. Az elegyet 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot vízzel felvesszük, etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként izopropil-étert használunk. 24,4 g kívánt vegyületet kapunk izopropil-éterből végzett kristályosítás után. O.p: 84°C.

B) 1-Amino-2-[(1-Benzil-piperid-4-il)-amino]-4-klór-benzol

20,75 g A) lépésben előállított vegyület, 10 g vaspor, 19 ml víz és 19 ml etanol elegyét visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyhez cseppenként hozzáadjuk 37,5 ml koncentrált sósav 25 ml vízzel és 25 ml etanollal készített oldatát, majd a reakcióelegyet másfél órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Lehűtés után a reakcióelegyet jégre öntjük, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk hozzá és etil-acetáttal extraháljuk. Vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/MeOH 92:8 térfogatarányú elegyét használjuk. Izopropil-éterből végzett kristályosítás után 12,71 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 108 °C.

C) 3-(1-Benzil-piperid-4-il)-5-klór-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on

12,71 g B) lépésben előállított vegyület, 8,9 g 1,1'-karbonil-diimidazol és 130 ml acetonitril elegyét 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot vízzel felvesszük, DCM-mel extraháljuk, telített vizes NaHCO₃-mal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/MeOH 92:8 térfogatarányú elegyét használjuk. Abszolút etanolból végzett átkristályosítás után 8,9 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 204-206 f.

4. preparátum

5-Klór-3-ciklohexil-metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-Klór-1-nitro-2-(ciklohexil-metil)-amino-benzol

8,1 g 1,2-dinitro-4-klór-benzol 20 ml 95 %-os etanollal készített oldatához hozzácsepegtetjük 13,6 g ciklohexil-metil-amin 10 ml 95 %-os etanollal készített oldatát. A hőmérséklet 50 °C-ra nő. A reakcióelegyet 2 órán keresztül keverjük, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot DCM-mel felvesszük, vízzel, 2 n sósavval, majd újra vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként izopropil-étert használunk. Heptánból végzett átkristályosítás után 4,21 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 73 °C.

B) 4-Klór-1-amino-2-(ciklohexil-metil)-amino-benzol

21,5 g A) lépésben előállított vegyület és 13,4 g vaspor, 25 ml vízzel és 25 ml etanollal készített oldatát visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Lassan hozzáadjuk 50 ml koncentrált sósav 34 ml vízzel és 34 ml etanollal készített elegyét. A reakcióelegyet 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd jégre öntjük és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk hozzá. DCM-mel extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM-et használunk. Heptánból végzett kristályosítás után 7,2 g kívánt ve-

gyületet kapunk. O.p.: 62 °C.

C) 5-Klór-3-ciklohexil-metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on

7,2 g B) lépésben előállított vegyület, 6,7 g 1,1'-karbonil-diimidazol és 100 ml acetonitril elegyét 5 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot vízzel felvesszük, DCM-mel extraháljuk, telített vizes NaHCO₃ oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/MeOH 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. 5,6 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 173 °C.

5. preparátum

5-Klór-3-cikloheptil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-Klór-2-cikloheptil-amino-1-nitrobenzol

18,2 g 4-klór-1,2-dinitrobenzol, 31 g cikloheptil-amin 55 ml 95 %-os etanollal készített elegyét 15 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, 1 n sósavoldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként petrolétert használunk. Izopropanolból végzett kristályosítás után 13 g kívánt vegyületet kapunk.

B) 1-Amino-4-klór-2-cikloheptil-amino-benzol

12,9 g előző lépésben előállított vegyület, 8 g vaspor, 15 ml víz és 15 ml etanol elegyét visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Cseppenként hozzáadjuk 30 ml koncentrált sósav 20 ml etanollal és 20 ml vízzel készített oldatát, majd az elegyet másfél órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Lehűtés után a reakcióelegyet cellitszűrőn leszűrjük, metanollal mossuk és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot jéggel felvesszük, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal lúgosítjuk, DCM-mel extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként petrolétert, majd izoétert használunk. 10 g kívánt vegyületet kapunk olaj formájában, ezt a következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk fel.

C) 5-klór-3-cikloheptil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on

9,9 g előző lépésben előállított vegyület, 9,3 g 1,1'-karbonil-diimidazol 150 ml acetonitrillel készített elegyét 10 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot telített vizes NaHCO_3 oldattal felvesszük, DCM-mel extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot 100 ml izoéterrel felvesszük és a képződött csapadékot leszűrjük. A csapadékot kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként DCM-et, majd DCM/AcOEt 80:20 térfogatarányú elegyét használjuk. 8,1 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 201 °C.

6. preparátum

3-Ciklohexil-5-etoxi-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-Etoxi-1-nitro-2-ciklohexil-amino-benzol

Nátrium-etilát oldatot készítünk oly módon, hogy 0,5 g nátriumot adunk 60 ml etanolba. Ezután 5,1 g 2. preparátum A) lépése szerint előállított 4-klór-2-ciklohexil-amino-1-nitro-benzolt adunk az oldathoz, majd 7,5 ml trisz[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amint adunk a reakcióelegyhez és azt 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot vízzel felvesszük, DCM-mel extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM-et használunk. 4,26 g kívánt vegyületet kapunk sárga színű olaj formájában, amely izoéterből kristályosodik. O.p.: 80-82 °C.

B) 4-Etoxi-1-amino-2-ciklohexil-amino-benzol

4,26 g A) lépésben előállított vegyület, 2,7 g vaspor, 5,1 ml víz és 5,1 ml etanollal készített elegyét visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Cseppenként hozzáadjuk 10 ml koncentrált sósav 7 ml vízzel és 7 ml etanollal készített oldatát, majd az elegyet még 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Lehűtés után a reakcióelegyet jégre öntjük és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk hozzá, majd DCM-mel extraháljuk, cellitszűrőn leszűrjük az oldhatatlan szürke részeket. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, víz-

mentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 3,05 g fekete színű olajat kapunk, amelyet a következő lépéshez tisztítás nélkül használunk fel.

C) 3-Ciklohexil-5-etoxi-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-on

3,05 g B) lépésben előállított olaj, 1,6 g karbamid 8 ml 1,2,3,4-tetrametil-benzollal készített elegyét 1 óra 30 percig 170-180 °C-on melegítjük. Lehűtés után az elegyet etil-acetáttal felvesszük, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot hexánnal felvesszük, a képződött sötétbarna színű csapadékot leszűrjük. A csapadékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, eluensként DCM/AcOEt 50:50 térfogatarányú elegyét használjuk. 1,33 g kívánt vegyületet kapunk, amely izopropiléterből kristályosodik. O.p.: 203 °C.

7. preparátum

3-Ciklohexil-1,3-dihidro-5-metoxi-2*H*-benzimidazol-2-on

A) 2-Ciklohexil-amino-4-metoxi-1-nitrobenzol

0,5 g nátriumot adunk 60 ml MeOH-ba, és így nátrium-metilát oldatot készítünk. Ezután 5,1 g 2. preparátum A) lépése szerint előállított vegyületet, majd 7,5 ml trisz[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amint adunk a reakcióelegyhez és azt 24 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot vízzel felvesszük, DCM-mel extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk.

3,86 g kívánt vegyületet kapunk olaj formájában, amely kikristályosodik. O.p.: 78-80 °C.

B) 1-Amino-2-ciklohexil-amino-4-metoxi-benzol

11,86 g előző lépésben előállított vegyület, 7,9 g vaspor, 15 ml víz és 15 ml etanol elegyét visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd cseppenként hozzáadjuk 29,4 ml koncentrált sósav 20 ml vízzel és 20 ml etanollal készített oldatát. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 2 órán keresztül forraljuk, majd lehűtjük, jégre öntjük, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk hozzá, DCM-mel extraháljuk és az oldhatatlan szürke részeket cellitszűrőn leszűrjük. A szűrletet elválasztjuk, a szerves fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/MeOH 98:2 térfogatarányú elegyét használjuk. 7,5 g kívánt vegyületet kapunk fekete színű olaj formájában, ezt a következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk fel.

C) 3-Ciklohexil-1,3-dihidro-5-metoxi-2H-benzimidazol-2-on

7,5 g előző lépésben előállított vegyület, 4,1 g karbamid, 20 ml 1,2,3,4-tetrametil-benzollal készített elegyét másfél órán keresztül 170-180 °C-on melegítjük. Lehűtés után etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot hexánnal felvesszük, a képződött barna színű csapadékot

leszűrjük. A csapadékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, eluensként DCM/AcOEt 50:50 térfogatarányú elegyét használjuk. AcOEt-ből végzett kristályosítás után 2,76 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 163-165 °C.

8. preparátum

5-Etoxi-1,3-dihidro-3-(4(a,e)-metil-ciklohexil)-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-Klór-2-[(4(a,e)-metil-ciklohexil)-amino]-1-nitrobenzol

20 g 4-klór-1,2-dinitro-benzol 80 ml 95 %-os etanollal készített oldatához hozzácsepegtetünk 30 g 4-metil-ciklohexil-amint (izomer elegyet), és az elegyet szobahőmérsékleten 24 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot heptánnal felvesszük és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 25 g kívánt vegyületet kapunk vörös színű olaj formájában, ezt a következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk fel.

B) 4-Etoxi-2-(4(a,e)-metil-ciklohexil)-amino]-1-nitrobenzol

A vegyületet a 6. preparátum A) lépése szerinti eljárással állítjuk elő 25 g előző lépés szerint előállított vegyületből. 14 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 85 °C.

C) 1-Amino-4-etoxi-2-[(4(a,e)-metil-ciklohexil)-amino]-benzol

és 1-Amino-4-etoxi-2-[(4(a)-metil-ciklohexil)-amino]-benzol

14 g előző lépésben előállított vegyület, 0,8 g 5 %-os csontszénre vitt palládium és 150 ml 95 %-os etanol elegyét

szobahőmérsékleten 2 bar nyomáson hidrogénezzük. A katalizátort cellitszűrőn leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot meleg heptánnal felvesszük, lehűtjük és a képződött szilárd anyagot leszűrjük. 6 g kívánt vegyületet kapunk axiális-ekvatoriális izomer elegy formájában. O.p.: 92 °C. Az előző anyalúgot vákuumban bepároljuk, és így 3 g kívánt vegyületet kapunk axiális izomer formájában.

D) 4-Etoxi-1-etoxi-karboxamido-2-[(4(a,e)-metil-ciklohexil)-amino]-benzol

5,8 g előző lépésben előállított vegyület, 10 g klórhangyasav-etil-észter és 100 ml kloroform elegyét egy órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM-et használunk. 5 g kívánt vegyületet kapunk, amelyet a következő lépéshez tisztítás nélkül használunk fel.

E) 5-Etoxi-1,3-dihidro-3-((4(a,e)-metil-ciklohexil)-2H-benzimidazol-2-on

Nátrium-etilát oldatot készítünk oly módon, hogy 0,75 g nátriumot hozzáadunk 30 ml abszolút etanolhoz, majd ehhez 5 g előző lépésben előállított vegyületet adunk és az elegyet 6 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot DCM-mel extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 3 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 190 °C.

9. preparátum

5-Etoxi-1,3-dihidro-3-(4(a)-metil-ciklohexil)-2H-benzimidazol-2-on axiális izomer

A) 4-Etoxi-1-etoxi-karboxamido-2-[(4(a)-metil-ciklohexil)-amino]-benzol

A vegyületet a 8. preparátum D) lépése szerinti eljárással állítjuk elő 3 g 8. preparátum C) lépése szerint előállított vegyület axiális izomerjéből. Szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk a kapott vegyületet, eluensként DCM/-AcOEt 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 2,8 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 183 °C.

B) 5-Etoxi-1,3-dihidro-3-((4(a)-metil-ciklohexil)-2H-benzimidazol-2-on axiális izomer

A vegyületet a 8. preparátum E) lépése szerinti eljárással állítjuk elő 2,8 g előző lépés szerint előállított vegyületből. Izoéterből végzett kristályosítás után 1,3 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 170 °C.

10. preparátum

5-Etoxi-1,3-dihidro-3-((4(a,e)-metoxi-ciklohexil)-2H-benzimidazol-2-on

A) 4(a,e)-metoxi-ciklohexil-amin

100 g 4-metoxi-anilin, 48 g 5 %-os csontszénre vitt palládium és 400 ml AcOH elegyét 45 bar nyomáson 3 órán keresztül

75-80 °C hőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, a szűrlethez 20 ml vizet adunk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 100 ml vízzel felvesszük, 0 °C-ra lehűtjük, koncentrált NaOH hozzáadásával lúgosítjuk, éterrel extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószeret atmoszférikus nyomáson ledesztilláljuk. A kapott olajat atmoszférikus nyomáson desztilláljuk. 31 g kívánt vegyületet kapunk olaj formájában. Fp: 183-188 °C.

B) 4-Klór-2-[(4(a,e)-metoxi-ciklohexil)-amino]-1-nitrobenzol

12 g 4-klór-1,2-dinitro-benzol, 7 g előző lépésben előállított vegyület és 30 ml etanol elegyét 15 órán keresztül keverjük. Az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot éterrel extraháljuk, vízzel, majd 1 n nátrium-hidroxid oldattal, azután 1 n sósavoldattal, végül újra vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM-et használunk. 6,6 g kívánt vegyületet kapunk olaj formájában, ezt a következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk fel.

C) 4-Etoxi-2-[(4(a,e)-metoxi-ciklohexil)-amino]-1-nitrobenzol

Ezt a vegyületet a 6. preparátum A) lépése szerinti eljárással 15,4 g előző lépésben előállított vegyületből készítjük. 12 g kívánt vegyületet kapunk izoéterből végzett kristályosítás után. O.p.: 93 °C.

D) 1-Amino-4-etoxi-2-[(4(a,e)-metoxi-ciklohexil)-amino]-benzol

10 g előző lépés szerint előállított vegyület, 3 g 5 %-os csontszénre vitt palládium és 100 ml etanol elegyét 4 órán keresztül atmoszférikus nyomáson szobahőmérsékleten hidrogénez-
zük. A katalizátort leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepárol-
juk. 8,5 g kívánt vegyületet kapunk vörös színű olaj formájá-
ban. Ezt a következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk fel.

E) 4-Etoxi-1-etoxi-karboxamido-2-[(4(a,e)-metoxi-ciklohexil)-
amino]-benzol

8,4 g előző lépés szerint előállított vegyület és 13 g trietil-amin 100 ml DCM-mel készített oldatát 10 °C-ra lehűt-
jük, majd cseppenként hozzáadjuk 5 ml klór-hangyasav-etil-
észter 15 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. Az elegyet
3 órán keresztül keverjük, közben hőmérséklete szobahőmérsék-
letig emelkedik, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk.
A maradékot izoéterrel extraháljuk, vízzel, majd 10 %-os
nátrium-karbonát oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát
felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk.
12 g kívánt vegyületet kapunk, ezt a következő lépéshez tiszt-
títás nélkül használjuk fel.

F) 5-Etoxi-1,3-dihidro-3-((4(a,e)-metoxi-ciklohexil)-2H-
benzimidazol-2-on

12 g előző lépésben előállított vegyület, 4,1 g nátrium-
etilát és 150 ml THF elegyét 4 órán keresztül visszafolyató
hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk,
a maradékot 50 ml vízben feloldjuk, pH-ját 2 n sósavval 1-re

állítjuk be, a képződött csapadékot leszűrjük és vízzel mossuk. A csapadékot szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként diklór-metánt, majd diklór-metán/etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyét használjuk. 7,8 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 201 °C.

11. preparátum

5-Etoxi-1,3-dihidro-3-[4(a,e)-metoxi-etoxi-ciklohexil]-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-(2-metoxi-etoxi)-1-nitrobenzol

40 g 4-nitrofenol, 41 g 1-bróm-2-metoxi-etán, 45 g K₂CO₃, 80 ml trisz[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amin 80 ml acetonnal készített elegyét 20 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldhatatlan részeket leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot vízzel felvesszük, a képződött csapadékot leszűrjük és vízzel mossuk. A csapadékot etil-acetátban feloldjuk, 1 n nátrium-hidroxid oldattal, vízzel, majd 1 n sósavoldattal és ismét vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 59 g kívánt vegyületet kapunk. Ezt a következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk fel.

B) 4-(2-metoxi-etoxi)-anilin

59 g előző lépésben előállított vegyület, 6 g 5 %-os csontszénre vitt palládium és 400 ml etanol elegyét 5 órán keresztül 40 °C-on atmoszférikus nyomáson hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, az oldószert vákuumban bepároljuk. 43 g

kívánt vegyületet kapunk, ezt a következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk fel.

C) 4(a,e)-(2-metoxi-etoxi)-ciklohexil-amin

A vegyületet a 10. preparátum A) lépése szerinti eljárással 43 g előző lépésben előállított vegyületből állítjuk elő. A kapott olajat vákuumban desztilláljuk. 19 g kívánt vegyületet kapunk olaj formájában. Fp.: 123-127 °C 15 Hgmm-en.

D) 4-Klór-2-[[4(a,e)-(2-metoxi-etoxi)-ciklohexil]-amino]-1-nitrobenzol

19 g előző lépésben előállított vegyület, 22,2 g 4-klór-1,2-dinitrobenzol, 20 ml trietil-amin és 30 ml etanol elegyét szobahőmérsékleten 15 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük, éterrel extraháljuk, 1 n sósavoldattal, vízzel, 1 n nátrium-hidroxid oldattal, végül ismét vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként izoétert, majd DCM-et használunk. 20 g kívánt vegyületet kapunk narancsszínű olaj formájában, ezt a következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk fel.

E) 4-Etoxi-2-[[4(a,e)-(2-metoxi-etoxi)-ciklohexil]-amino]-1-nitrobenzol

1,8 g nátriumot 50 ml etanolhoz adunk, majd a kapott nátrium-etilát oldathoz 19,9 g előző lépésben előállított vegyületet, 30 ml trisz[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amint és 80 ml

etanolt adunk és az elegyet 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot 2 n sósavval felvesszük, éterrel extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. 17,5 kívánt vegyületet kapunk. Ezt a következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk fel.

F) 5-Etoxi-1,3-dihidro-3-[4(a,e)-metoxi-etoxi-ciklohexil]-2H-benzimidazol-2-on

A vegyületet a 10. preparátum D), E), majd F) lépése szerinti eljárással állítjuk elő, 17,4 g előző lépésben előállított vegyületből. 11,5 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 118-120 °C.

12. preparátum

5-Etoxi-1,3-dihidro-3-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-Klór-2-[(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amino]-1-nitrobenzol

20 g 4-klór-1,2-dinitrobenzol, 36 g 2-amino-2-metilpropán-1-ol és 100 ml etanol elegyét 36 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, 1 n sósavval, vízzel mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként diklór-metánt használunk. 16 g kívánt vegyületet kapunk, amelyet a következő lépéshez tisztítás nélkül használunk fel.

B) 4-Klór-2-[(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-amino]-1-nitrobenzol

15 g előző lépésben előállított vegyület 200 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához több részletben hozzáadunk 1,6 g nátrium-hidridet és az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 6 ml metil-jodidot adunk hozzá és 2 órán keresztül keverjük szobahőmérsékleten. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot 300 ml vízzel felvesszük, etil-acetáttal extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM-t használunk. 12,5 g kívánt vegyületet kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépéshez.

C) 4-Etoxi-2-[(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-amino]-1-nitrobenzol

Nátrium-etilát oldatot készítünk 2 g nátrium 100 ml etanolhoz való hozzáadásával, majd az oldathoz 12,5 g előző lépésben előállított vegyületet és az elegyet visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 5 órán keresztül. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot 300 ml vízzel felvesszük, etil-acetáttal extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 12 g kívánt vegyületet kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépéshez.

D) 1-Amino-4-etoxi-2-[(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-amino]-benzol

12 g előző lépésben előállított vegyület, 1,2 g 5 %-os csontszénre vitt palládium és 250 ml etil-acetát elegyét

atmoszférikus nyomáson 40 °C-on 24 órán keresztül hidrogénez-
zük. A katalizátort cellitszűrőn leszűrjük és a szűrletet
vákuumban bepároljuk. 12 g kívánt vegyületet kapunk. Ezt a
következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk fel.

E) 4-Etoxi-1-etoxi-karboxamido-2-[(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-
amino]-benzol

12 g előző lépésben előállított vegyület, 14 g klór-
hangyasav-etil-észter és 200 ml kloroform elegyét 2 órán
keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Lehűtés után az
elegyet 1 n nátrium-hidroxid oldattal mossuk, vízmentes ná-
trium-szulfát felett megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A
maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk.
Eluensként DCM/MeOH 99:1 térfogatarányú elegyét használjuk.
8,4 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 138 °C.

F) 5-Etoxi-1,3-dihidro-3-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-2H-
benzimidazol-2-on

A vegyületet a 8. preparátum E) lépése szerinti eljárás-
sal állítjuk elő, 8,4 g előző lépésben előállított vegyület-
ből. Etil-alkoholból végzett kristályosítás után 4,9 g kívánt
vegyületet kapunk. O.p.: 149 °C.

13. preparátum

5-Etoxi-1,3-dihidro-3-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-2H-
benzimidazol-2-on

A) 4-Klór-2-[(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amino]-1-nitrobenzol

20 g 4-klór-1,2-dinitrobenzol, 30 g terc-oktil-amin és 300 ml 95 %-os etanol elegyét 16 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Izoéter/heptán 40:60 térfogatarányú elegyből végzett átkristályosítás után 13 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 108 °C.

B) 4-Etoxi-2-[(1,1,3,3-tetrametil-butyl)-amino]-1-nitrobenzol

A vegyületet a 12. preparátum C) lépésében leírt eljárás szerint állítjuk elő 18 g előző lépésben előállított vegyületből. Szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk a kapott terméket, eluensként heptánt használunk. A kapott 4 g kívánt terméket tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépéshez.

C) 1-Amino-4-etoxi-2-[(1,1,3,3-tetrametil-butyl)-amino]-benzol

4 g előző lépésben előállított vegyület, 0,2 g 5 %-os csontszénre vitt palládium és 150 ml etil-acetát elegyét atmoszférikus nyomáson szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort cellitszűrőn leszűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk. 3,6 g kívánt vegyületet kapunk. Ezt tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépéshez.

D) 4-Etoxi-1-etoxi-karboxamido-2-[(1,1,3,3-tetrametil-butyl)-amino]-benzol

3,6 g előző lépésben előállított vegyület, 2 ml klór-hangyasav-etil-észter, 2 ml trietil-amin és 100 ml kloroform elegyét egy órán keresztül keverjük. 1 n nátrium-hidroxiddal, majd vízzel, ezután 1 n sósavoldattal, végül ismét vízzel mos-

suk oldatot, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 4 g kívánt vegyületet kapunk, amelyet tisztítás nélkül használunk fel a következő lépéshez.

E) 5-Etoxi-1,3-dihidro-3-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-2H-benzimidazol-2-on

0,6 g nátriumot adunk 100 ml etil-alkoholhoz, majd a kapott nátrium-etilát oldathoz hozzáadunk 4 g előző lépésben előállított vegyületet és az elegyet 3 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot 100 ml vízzel felvesszük, a képződött csapadékot leszűrjük, vízzel, majd izoéterrel mossuk. Szárítás után 2,6 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 157 °C.

14. preparátum

3-(2-Klór-fenil)-5-etoxi-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-Klór-2-[(2-klór-fenil)-amino]-1-nitrobenzol

101 g 4-klór-1,2-dinitrobenzol, 191 g 2-klór-anilin és 750 ml 95 %-os etanol elegyét 96 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot DCM-mel extraháljuk, 3 n sósavoldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/hexán 50:50 térfogatarányú elegyét használjuk. Etanolból végzett kristályosítás után 7 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 97 °C.

B) 2-[(2-Klór-fenil)-amino]-4-etoxi-1-nitrobenzol

A vegyületet a 6. preparátum A) lépésében leírtak szerint állítjuk elő 7 g előző lépésben előállított vegyületből. Izoterméből végzett kristályosítás után 3,3 g kívánt vegyületet kapunk.

C) 1-Amino-2-[(2-klór-fenil)-amino]-4-etoxi-benzol

3,3 g előző lépésben előállított vegyület, 2 g vaspor, 3 ml víz és 3 ml etanol elegyét visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd cseppenként hozzáadjuk 0,17 ml koncentrált sósav 0,7 ml vízzel és 0,7 ml etanollal készített oldatát. Az elegyet 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd lehűtjük, koncentrált nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával lúgosítjuk, a reakcióelegyet cellitszűrőn leszűrjük és sok etilacetáttal mossuk. A szűrletet dekantáljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/AcOEt 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk. 1,75 g kívánt vegyületet kapunk, ezt tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépéshez.

D) 2-[(2-Klór-fenil)-amino]-4-etoxi-1-metoxi-karboxamidobenzol

1,75 g előző lépésben előállított vegyület, 3 g klórhangyasav-metil-észter és 30 ml kloroform elegyét 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot DCM-mel extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk

és az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk. A kapott 1,2 kívánt terméket tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépéshez.

E) 3-(2-Klór-fenil)-5-etoxi-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-on

A vegyületet a 8. preparátum E) lépése szerinti eljárással készítjük 1,2 g előző lépésben előállított vegyületből. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal felvesszük, vízzel mossuk, a termék kiválik. A képződött csapadékot leszűrjük, szárítás után 1 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 213 °C.

15. preparátum

5-Etoxi-3-(tetrahidropirán-4-il)-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-on

A) Tetrahidro-4*H*-pirán-4-on-oxim

35 g tetrahidro-4*H*-pirán-4-on 225 ml piridinnel készített oldatához hozzáadjuk 29 g hidroxil-amin-hidroklorid 90 ml etanollal készített oldatát és az elegyet 48 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 50 ml térfogatra besűrítjük, 500 ml jeges vizet adunk hozzá, hatszor extraháljuk etil-acetáttal, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk. 26 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 94 °C.

B) 4-Amino-tetrahidropirán

32 g előző lépésben előállított vegyület 300 ml etanollal készített elegyét 20 bar nyomáson 60 °C-on 3 órán keresztül

hidrogénezzük Raney-nikkel katalizátor jelenlétében. A katalizátort leszűrjük, az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és a kapott olajat atmoszférikus nyomáson desztilláljuk. 18 g kívánt vegyületet kapunk. Fp.: 170-175 °C.

C) 4-Klór-1-nitro-2-[(tetrahidropiran-4-il)-amino]-benzol

33 g 4-klór-1,2-dinitrobenzol, 18 g előző lépésben előállított vegyület, 22 g trietil-amin és 250 ml 96 %-os etanol elegyét 48 órán keresztül 60 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet lehűtjük, a képződött csapadékot leszűrjük, etanollal, majd izoéterrel mossuk. 24,4 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 155 °C.

D) 4-Etoxi-1-nitro-2-[(tetrahidropiran-4-il)-amino]-benzol

A vegyületet a 12. preparátum C) lépése szerinti eljárással állítjuk elő 24,4 g előző lépésben előállított termékből. Izoéterből végzett kristályosítás után 21,4 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 117 °C.

E) 1-Amino-4-etoxi-2-[(tetrahidropiran-4-il)-amino]-benzol

21,4 g előző lépésben előállított vegyület, 2 g 5 %-os csontszénre vitt palládium és 500 ml etil-acetát elegyét atmoszférikus nyomáson 40 °C-on hidrogénezzük. A katalizátort cellitszűrőn leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. 18 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 101 °C.

F) 4-Etoxi-2-[(tetrahidropiran-4-il)-amino]-1-metoxi-karboxamido-benzol

19 g előző lépésben előállított vegyület, 15 ml trietilamin és 500 ml kloroform elegyéhez cseppenként hozzáadunk 30 ml klór-hangyasav-metil-észtert és az elegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot 1 n sósavoldattal, 1 nátrium-hidroxid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Izoéter/etanol 80:20 térfogatarányú elegyből végzett kristályosítás után 13,8 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 185 °C.

G) 5-Etoxi-3-(tetrahidropirán-4-il)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on

13,8 g előző lépésben előállított vegyületet és 3,5 g nátrium és 300 ml etanol elegyítésével előállított nátrium-etilát oldatot 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt melegítünk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot vízzel felvesszük, a képződött csapadékot leszűrjük és etil-acetáttal mossuk. 8,4 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 222 °C.

16. preparátum

3-Ciklohexil-5-ciklopentil-oxi-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on

A) 2-Ciklohexil-amino-4-ciklopentil-oxi-1-nitrobenzol

0,9 g nátriumból és 150 ml ciklopentanolból nátrium-ciklopentilát oldatot készítünk, ezt 50 °C-ra melegítjük, hozzáadunk 10 g 2. preparátum A) lépése szerinti előállított vegyületet és 12 ml trisz[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amint, majd az elegyet 30 órán keresztül 100 °C-on melegítjük. A ciklo-

pentanolt vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot vízzel felvesszük, etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként heptánt használunk. 4,7 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 98 °C.

B) 1-Amino-2-ciklohexil-amino-4-ciklopentil-oxi-benzol

4,7 g előző lépésben előállított vegyület, 0,3 g 5 %-os csontszénre vitt palládium és 120 ml 95 %-os etanol elegyét 2 bar nyomáson szobahőmérsékleten 3 órán keresztül hidrogénezük. A katalizátort cellitszűrőn leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. 4 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 80 °C.

C) 2-Ciklohexil-amino-4-ciklopentil-oxi-1-etoxi-karboxamidobenzol

4 g előző lépésben előállított vegyület, 6 g klór-hangyasav-etil-észter és 50 ml kloroform elegyét 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/AcOEt 75:25 térfogatarányú elegyét használjuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 2,6 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 202 °C.

D) 3-Ciklohexil-5-ciklopentil-oxi-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on

0,2 g nátrium 50 ml etanolhoz történő hozzáadásával nátrium-etilát oldatot készítünk. Ehhez hozzáadunk 2,5 g előző lépésben előállított vegyületet és az elegyet visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 18 órán keresztül. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 1,7 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 242 °C.

17. preparátum

3-Ciklohexil-1,3-dihidro-5-(2-metoxi-etoxi)-2H-benzimidazol-2-on

A) 2-Ciklohexil-amino-4-(2-metoxi-etoxi)-1-nitrobenzol

0,9 g nátriumot hozzáadunk 100 ml 2-metoxi-etanolhoz, a kapott nátrium-2-metoxi-etilát oldathoz 10 g 2. preparátum A) lépése szerint előállított vegyületet és 12 ml trisz[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amint adunk, majd az elegyet 5 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/heptán 50:50 térfogatarányú elegyét használjuk. A kapott 7 g kívánt terméket tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépéshez.

B) 1-Amino-2-ciklohexil-amino-4-(2-metoxi-etoxi)-benzol

7 g előző lépésben előállított vegyület, 0,5 g 5 %-os csontszénre vitt palládium és 200 ml etanol elegyét 2 bar nyomáson szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort cellitszűrőn leszűrjük és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A kapott 5 g kívánt terméket tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépéshez.

C) 2-Ciklohexil-amino-1-etoxi-karboxamido-4-(2-metoxi-etoxi)-benzol

5 g előző lépésben előállított vegyület, 6 g klór-hangyasav-etil-észter és 50 ml kloroform elegyét 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM-t használunk. 6 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 145 °C.

D) 3-Ciklohexil-1,3-dihidro-5-(2-metoxi-etoxi)-2H-benzimidazol- 2-on

Nátrium-etilát oldatot készítünk 0,45 g fémnátriumból és 100 ml etanolból, az oldathoz hozzáadunk 6 g előző lépésben előállított vegyületet és az elegyet 25 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mosuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 2,2 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 182 °C.

18. preparátum

5-Klór-3-(3-klór-fenil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-Klór-2-[(3-klór-fenil)-amino]-1-nitrobenzol

50 g 2,4-diklór-1-nitrobenzol, 40 ml 3-klór-anilin, 43 g vízmentes nátrium-acetát és 220 ml etilén-glikol elegyét 72 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Lehűtés után a képződött csapadékot leszűrjük és vízzel mossuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 39 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 112 °C.

B) 1-Amino-4-klór-2-[(3-klór-fenil)-amino]-benzol

38 g előző lépésben előállított vegyület, 140 ml koncentrált sósav és 390 ml etanol elegyéhez több részletben hozzáadunk 64 g ónport, közben a hőmérsékletet 50 °C alatt tartjuk. Az elegyet egy órán keresztül keverjük, majd cellitszűrőn leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot DCM-mel extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 38 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 82 °C.

C) 4-Klór-2-[(3-klór-fenil)-amino]-1-etoxi-karboxamido-benzol

18 g előző lépésben előállított vegyület, 10 g káliumkarbonát és 160 ml DMF és 55 ml víz elegyéhez lassan hozzáadunk 6,8 ml klór-hangyasav-etil-észtert és közben a hőmérsékletet 20 °C-on tartjuk. Az elegyet egy órán keresztül keverjük, hozzáadunk 300 ml vizet, DCM-mel extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldó-

szert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként ciklohexán/DCM 80:20 térfogatarányú elegyét használjuk. 19 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 96 °C.

D) 5-Klór-3-(3-klór-fenil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on

2,6 g nátriumból és 100 ml etanolból készített nátrium-etilát oldathoz hozzáadunk 18 g előző lépésben előállított vegyülete és az elegyet egy órán keresztül 60 °C-on melegítjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot 200 ml vízzel felvesszük, pH-ját koncentrált sósav hozzáadásával 1-re állítjuk be és a képződött csapadékot leszűrjük. 12,6 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 245 °C.

19. preparátum

5-Etoxi-1,3-dihidro-3-[4(a,e)-(tetrahidropirán-2(R,S)-il-oxi-ciklohexil]-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-Klór-2-[4(a,e)-hidroxi-ciklohexil)-amino]-1-nitrobenzol

19,8 g 4-klór-1,2-dinitrobenzol, 45 g 4-amino-ciklohexanol (izomer elegy) és 75 ml etanol elegyét 15 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot éterrel extraháljuk, 1 n sósavoldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként izoétert használunk. 14,8 g kívánt vegyületet kapunk olaj formájában, ezt a következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk

fel.

B) 4-Klór-2-[[4(a,e)-(tetrahidropirán-2(R,S)-il-oxi-ciklohexil]-amino]-1-nitrobenzol

15,5 g előző lépésben előállított vegyület, 10,5 g 3,4-dihidro-2H-pirán, 0,1 g paratoluolszulfonsav és 200 ml éter elegyét szobahőmérsékleten 20 órán keresztül keverjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a kapott 23 g kívánt terméket, amely olaj, a következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk fel.

C) 4-Etoxi-2-[[4(a,e)-(tetrahidropirán-2(R,S)-il-oxi-ciklohexil]-amino]-1-nitrobenzol

1,8 g nátriumból és 30 ml etanolból készített nátrium-etilát oldathoz 21 g előző lépésben előállított vegyületet és 10 ml trisz[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amint adunk, majd az elegyet 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük, 0 °C-ra lehűtjük, 1 n sósav hozzáadásával pH-ját 1-re állítjuk be, majd gyorsan extraháljuk éterrel, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 23 g kívánt vegyületet kapunk olaj formájában, amelyet következő lépéshez tisztítás nélkül használunk fel.

D) 1-Amino-4-etoxi-2-[[4(a,e)-(tetrahidropirán-2(R,S)-il-oxi-ciklohexil]-amino]-benzol

23 g előző lépésben előállított vegyület, 3 g 5 %-os

csontszénre vitt palládium és 90 ml etanol elegyét atmoszférikus nyomáson 35-40 °C közötti hőmérsékleten 6 órán keresztül hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. 20 g kívánt vegyületet kapunk olaj formájában, amelyet a következő lépéshez tisztítás nélkül használunk fel.

E) 4-Etoxi-1-etoxi-karboxamido-2-[4(a,e)-(tetrahidropirán-2(R,S)-il-oxi-ciklohexil]-amino]-benzol

19,9 g előző lépésben előállított vegyület, 27 g trietilamin és 150 ml DCM elegyét 5 °C-ra hűtjük, majd cseppenként hozzáadjuk 6,5 ml klór-hangyasav-etil-észter 25 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. Az elegyet 3 órán keresztül keverjük, közben hagyjuk, hogy hőmérséklete szobahőmérsékletig emelkedjék. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot éterrel extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot alumínium-oxidon kromatográfiás eljárással extraháljuk eluensként izoétert használva, majd a kapott terméket szilikagélen ismét kromatográfiás eljárással tisztítjuk eluensként izoétert, majd DCM-et használunk. 4 g kívánt vegyületet kapunk olaj formájában, ezt a következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk fel.

F) 5-Etoxi-1,3-dihidro-3-[4(a,e)-(tetrahidropirán-2(R,S)-il-oxi-ciklohexil]-2H-benzimidazol-2-on

0,3 g nátriumból és 50 ml etanolból nátrium-etilát oldatot készítünk, hozzáadunk 4 g előző lépésben előállított vegyületet és az elegyet 3 órán keresztül visszafolyatós hűtő

alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 1,5 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 135-145 °C.

20. preparátum

5-Etoxi-1,3-dihidro-3-[2-(N,N-diizopropil-amino)-etil]-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-Klór-2-[N-[2-(N',N'-diizopropil-amino)]-1-nitrobenzol

19,5 g 4-klór-1,2-dinitrobenzol 150 ml etanollal készített oldatához hozzáadunk 39 g N,N-diizopropil-etilén-diamint. A hőmérséklet 50 °C-ig emelkedik, a reakcióelegyet 3 órán keresztül keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 200 ml izopropanollal felvesszük, 0 °C-ra lehűtjük, ezen a hőmérsékleten pihentetjük, majd a képződött csapadékot leszűrjük. 12 g kívánt vegyületet kapunk izopropanolból végzett átkristályosítás után.

B) 4-Etoxi-2-[N-[2-(N',N'-diizopropil-amino)]-1-nitrobenzol

A vegyületet a 6. preparátum A) lépésében leírtak szerint állítjuk elő, 11,3 g előző lépésben előállított vegyületből. A terméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/MeOH 97:3 térfogatarányú elegyét használjuk. Heptánból végzett kristályosítás után 6,7 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 89 °C.

C) 1-Amino-4-etoxi-2-[N-[2-(N',N'-diizopropil-amino)-benzol

6,7 g előző lépésben előállított vegyület, 0,55 g 5 %-os csontszénre vitt palládium és 550 ml etanol elegyét atmoszférikus nyomáson szobahőmérsékleten 8 órán keresztül hidrogénez-zük. A katalizátort cellitszűrőn leszűrjük, a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. 5,8 g kívánt vegyületet kapunk, ezt tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépéshez.

D) 4-Etoxi-1-etoxi-karboxamido-2-[N-etoxi-karbonil-N-[2-(N',N'-diizopropil-amino)-benzol

5,8 g előző lépésben előállított 25 ml kloroformmal készített oldatához cseppenként hozzáadunk 5,5 ml klór-hangya-sav-etil-észtert és az elegyet 20 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal felvesszük, DCM-mel extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/MeOH 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. A kapott 5,9 g kívánt terméket tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépéshez.

E) 5-Etoxi-1,3-dihidro-3-[2-(N,N-diizopropil-amino)-etil]-2H-benzimidazol-2-on

Nátrium-etilát oldatot készítünk 0,8 g nátriumból és 35 ml etanolból, majd hozzáadunk 5,9 g előző lépésben előállított vegyületet és az elegyet 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a

maradékot vízzel felvesszük, DCM-mel extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot izoéterrel felvesszük, a képződött csapadékot leszűrjük. 2,4 g kívánt vegyületet kapunk.
O.p.: 120 °C.

21. preparátum

5-Etoxi-1,3-dihidro-3-[2-(morfolin-4-il)-etil-2*H*-benzimidazol-2-on

A) 4-Klór-2-[N-[2-(morfolin-4-il)-etil]-amino]-1-nitrobenzol
19,5 g 4-klór-1,2-dinitrobenzol, 35 g 4-(2-amino-etil)-morfolin és 180 ml etanol elegyét szobahőmérsékleten 20 órán keresztül keverjük. A képződött csapadékot leszűrjük, izoéterrel mossuk. Két egymás utáni izopropanolból végzett kristályosítás után 17,1 g kívánt vegyületet kapunk.

B) 4-Etoxi-2-[N-[2-(morfolin-4-il)-etil]-amino]-1-nitrobenzol

A vegyületet a 6. preparátum A) lépése szerinti eljárással állítjuk elő 8,6 g előző lépésben előállított vegyületből. A terméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, eluensként DCM/MeOH 99:1 térfogatarányú elegyét használjuk. 4,3 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 107 °C.

C) 1-Amino-4-etoxi-2-[N-[2-(morfolin-4-il)-etil]-amino]-1-nitrobenzol

4,3 g előző lépésben előállított vegyület, 0,4 g 5 %-os csontszénre vitt palládium és 400 ml etanol elegyét atmoszfé-

rikus nyomáson szobahőmérsékleten egy órán keresztül hidrogénezzük. A katalizátort cellitszűrőn leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/MeOH 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. 3,7 g kívánt vegyületet kapunk olaj formájában, ezt a következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk fel.

D) 4-Etoxi-1-etoxi-karboxamido-2-[N-[2-(morfolin-4-il)-etil]-amino]-benzol

3,7 g előző lépésben előállított vegyület 20 ml kloroformmal készített oldatához szobahőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 3 ml klór-hangyasav-etil-észtert és az elegyet 4 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal felvesszük, DCM-mel extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk. 4,5 g kívánt vegyületet kapunk, ezt a következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk fel.

E) 5-Etoxi-1,3-dihidro-3-[2-(morfolin-4-il)-etil-2H-benzimidazol-2-on

0,6 g nátriumból és 25 ml etanolból nátrium-etilát oldatot készítünk, ehhez hozzáadunk 4,5 g előző lépésben előállított vegyületet és az elegyet 3 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot vízzel felvesszük, DCM-mel extraháljuk, vízmentes

nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/MeOH 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. A kapott terméket izoéterrel felvesszük, a képződött csapadékot leszűrjük. 0,85 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 160 °C.

22. preparátum

5-Etoxi-1,3-dihidro-3-(4(a,e)-dimetil-amino-ciklohexil)-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-Dimetil-amino-ciklohexil-amin

68 g 4-dimetil-amino-anilin, 34 g 5 %-os csontszénre vitt palládium és 250 ml AcOH elegyét 50 bar nyomáson 75-90 °C-on hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, vízzel mossuk és az oldószert vákuumban bepároljuk. A maradékot vízzel felvesszük, koncentrált nátrium-hidroxid hozzáadásával lúgosítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A kapott olajat vákuumban desztilláljuk. 16,2 g kívánt vegyületet kapunk olaj formájában. Fp: 102-110 °C 20 Hgmm-en.

B) 4-Klór-2-[(4(a,e)-dimetil-amino-ciklohexil)-amino]-1-nitrobenzol

22 g 4-klór-1,2-dinitrobenzol, 16 g előző lépésben előállított vegyület, 20 ml trietil-amin és 30 ml etanol elegyét szobahőmérsékleten 20 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük,

etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot alumínium-oxidon kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként DCM-t használunk. 14,9 g kívánt vegyületet kapunk olaj formájában, amely kristályosodik. O.p.: 85 °C.

C) 4-Etoxi-2-[(4(a,e)-dimetil-amino-ciklohexil)-amino]-1-nitrobenzol

Nátrium-etilát oldatot készítünk 1,5 g nátriumból és 80 ml etanolból, hozzáadunk 14,9 g előző lépésben előállított vegyületet és 15 ml trisz[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amint, majd az elegyet 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük, izoéterrel extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 9 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 75 °C.

D) 1-Amino-4-etoxi-2-[(4(a,e)-dimetil-amino-ciklohexil)-amino]-benzol

9 g előző lépésben előállított vegyület, 2 g 5 %-os csontszénre vitt palládium és 40 ml etanol elegyét atmoszférikus nyomáson szobahőmérsékleten 3 órán keresztül hidrogénezük. A katalizátort leszűrjük, metanollal mossuk és a szűrletet vákuumban bepároljuk. 7,3 g kívánt vegyületet kapunk olaj formájában, amelyet a következő lépéshez tisztítás nélkül használunk fel.

E) 4-Etoxi-1-etoxi-karboxamido-2-[(4(a,e)-dimetil-amino-ciklohexil)-amino]-benzol

7,2 g előző lépésben előállított vegyület, 12 g trietil-amin és 70 ml DCM elegyét 10 °C-ra lehűtjük, cseppenként hozzáadjuk 2,9 ml klór-hangyasav-etil-észter 10 ml DCM-mel készített oldatát, majd az elegyet 3 órán keresztül keverjük, eközben hagyjuk, hogy hőmérséklete szobahőmérsékletig emelkedjék, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot vízzel felvesszük, DCM-mel extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 3,7 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 193-195 °C.

F) 5-Etoxi-1,3-dihidro-3-(4(a,e)-dimetil-amino-ciklohexil)-2H-benzimidazol-2-on

Nátrium-etilát oldatot készítünk 0,3 g nátriumból és 30 ml etanolból, hozzáadunk 3,6 g előző lépésben előállított vegyületet és az elegyet 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A maradékot vízzel felvesszük, a képződött csapadékot leszűrjük, vízzel, izopropanollal és pentánnal mosuk. 2,13 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 215-217 °C.

23. preparátum

5-Etoxi-1,3-dihidro-3-(4-metil-piperazin-1-il)-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-Klór-2-[(4-metil-piperazin-1-il)-amino]-1-nitrobenzol

35 g 4-klór-1,2-dinitrobenzol, 20 g 1-amino-4-metil-

piperazin és 200 ml 96 %-os etanol elegyét 24 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/AcOEt 80:20 térfogatarányú elegyét használjuk. 17,5 g kívánt vegyületet kapunk izoéter/heptán 50:50 térfogatarányú elegyéből végzett kristályosítás után. O.p.: 108 °C.

B) 4-Etoxi-2-[(4-metil-piperazin-1-il)-amino]-1-nitrobenzol

1,5 g nátriumból és 85 ml etanolból nátrium-etilát oldatot készítünk, a kapott oldathoz hozzáadunk 17,5 g előző lépésben előállított vegyületet, 13 ml trisz[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amint és az elegyet 4 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük, DCM-mel extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 13,5 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 145 °C.

C) 1-Amino-4-etoxi-2-[(4-metil-piperazin-1-il)-amino]-benzol

13,5 g előző lépésben előállított vegyület, 0,75 g 5 %-os csontszénre vitt palládium és 350 ml 96 %-os etanol elegyét atmoszférikus nyomáson szobahőmérsékleten 3 órán keresztül hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. 10,5 g kívánt vegyületet kapunk, ezt tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakciólépéshez.

D) 4-Etoxi-1-etoxi-karboxamido-2-[(4-metil-piperazin-1-il)-amino]-benzol

5 g előző lépésben előállított vegyület, 2,2 ml trietilamin és 60 ml DCM elegyét jégfürdőn lehűtjük. Cseppenként hozzáadjuk 2,2 ml klór-hangyasav-etil-észter 20 ml DCM-mel készített oldatát. Az elegyet 16 órán keresztül keverjük, közben hőmérséklete szobahőmérsékletig emelkedik, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/MeOH 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk. A kapott 2,5 kívánt terméket tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakciólépéshez.

E) 5-Etoxi-1,3-dihidro-3-(4-metil-piperazin-1-il)-2H-benzimidazol-2-on

0,36 g nátriumból és 15 ml etanolból nátrium-etilát oldatot készítünk, ehhez hozzáadjuk 2,5 g előző lépésben előállított vegyület 20 ml etanollal készített oldatát és az elegyet 8 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük, etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/AcOEt 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 0,75 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 203 °C.

24. preparátum

5-Etoxi-1,3-dihidro-3-(morfolin-4-il)-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-Klór-2-[(morfolin-4-il)-amino]-1-nitrobenzol

45 g 4-klór-1,2-dinitrobenzol, 25 g 4-amino-morfolin, 30 g trietil-amin és 250 ml 96 %-os etanol elegyét szobahőmérsékleten 48 órán keresztül keverjük. A képződött csapadékot leszűrjük és izoéterrel mossuk. 30,2 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 155 °C.

B) 4-Etoxi-2-[(morfolin-4-il)-amino]-1-nitrobenzol

Nátrium-etilát oldatot készítünk 3,5 g nátriumból 250 ml etanolban, hozzáadunk 30,2 g előző lépésben előállított vegyületet és az elegyet 5 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Etanolból végzett kristályosítás után 19 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 152 °C.

C) 1-Amino-4-etoxi-2-[(morfolin-4-il)-amino]-benzol

19 g előző lépésben előállított vegyület, 2 g 5 %-os csontszénre vitt palládium, 1000 ml etil-acetát elegyét atmoszférikus nyomáson szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. 14 g kívánt vegyületet kapunk olaj formájában, ezt a következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk fel.

D) 4-Etoxi-1-etoxi-karboxamido-2-[(morfolin-4-il)-amino]-benzol

14 g előző lépésben előállított vegyület, 5 ml trietil-

amin és 300 ml kloroform elegyét jeges fürdőn lehűtjük, majd hozzáadunk 10 ml klór-hangyasav-etil-észtert. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd 1 n nátrium-hidroxid oldattal mossuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot izoéterrel felvesszük, az oldhatatlan részeket leszűrjük, a szűrletet kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/MeOH 99:1 térfogatarányú elegyét használjuk. 5 g kívánt vegyületet kapunk, ezt a következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk fel.

E) 5-Etoxi-1,3-dihidro-3-(morfolin-4-il)-2H-benzimidazol-2-on

1 g nátriumból 50 ml etanolban nátrium-etilát oldatot készítünk, hozzáadunk 5 g előző lépésben előállított vegyületet és az elegyet 5 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal felvesszük, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. DCM-ből végzett kristályosítás, majd EtOH-ból végzett átkristályosítás után 1,87 g kívánt vegyületet kapunk.

O.p.: 228 °C.

25. preparátum

5-Etoxi-1,3-dihidro-3-(4-metoxi-fenil)-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-Klór-2-[(4-metoxi-fenil)-amino]-1-nitrobenzol

10 g 4-klór-1,2-dinitrobenzol, 6,5 g metoxi-anilin és 16 g 1,2,3,4-tetrametil-benzol elegyét visszafolyatós hűtő alatt

forraljuk 15 órán keresztül. Lehűlés után a reakcióelegyhez vizet adunk, etil-acetáttal extraháljuk, 1 n sósavoldattal, 1 n nátrium-hidroxid oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot izoéterrel felvesszük, az oldhatatlan gumiszerű szennyezést elválasztjuk, a szűrletet alumínium-oxidon kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként izoétert használunk. Izopropanolból végzett kristályosítás után 4,6 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 98 °C.

B) 4-Etoxi-2-[(4-metoxi-fenil)-amino]-1-nitrobenzol

0,45 g nátriumból és 20 ml etanolból nátrium-etilát oldatot készítünk, hozzáadunk 4,5 g előző lépésben előállított vegyületet, 5 ml trisz[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amint és az elegyet 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük, dietil-éterrel extraháljuk, 1 n sósavoldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és vákuumban bepároljuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 2,2 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 109 °C.

C) 1-Amino-4-etoxi-2-[(4-metoxi-fenil)-amino]-benzol

2,2 g előző lépésben előállított vegyület, 0,5 g 5 %-os csontszénre vitt palládium és 20 ml etanol elegyét atmoszférikus nyomáson szobahőmérsékleten 8 órán keresztül hidrogénezük. A katalizátort leszűrjük, etanollal mossuk és az szűrletet vákuumban bepároljuk. 1,9 g kívánt vegyületet kapunk, ezt a következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk fel.

D) 4-Etoxi-1-etoxi-karboxamido-2-[(4-metoxi-fenil)-amino]-benzol

1,9 g előző lépésben előállított vegyület, 3 g trietilamin és 20 ml DCM elegyét 5 °C-ra lehűtjük és hozzáadunk 1,1 g klór-hangyasav-etil-észtert. Az elegyet 3 órán keresztül keverjük, hőmérséklete közben szobahőmérsékletig emelkedik, majd a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot vízzel felvesszük, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 2,4 g kívánt vegyületet kapunk, ezt a következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk fel.

E) 5-Etoxi-1,3-dihidro-3-(4-metoxi-fenil)-2H-benzimidazol-2-on

Nátrium-etilát oldatot készítünk 0,17 g nátrium 10 ml etanolhoz történő hozzáadásával, majd hozzáadjuk 2,4 g előző lépésben előállított vegyület 15 ml etanollal készített oldatát és az elegyet 4 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot 1 n sósavoldattal felvesszük, a képződött csapadékot leszűrjük, vízzel, majd DCM-mel mossuk. 1,7 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 204 °C.

26. preparátum

5-Etoxi-1,3-dihidro-3-(4-izopropil-fenil)-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-Klór-2-[(4-izopropil-fenil)-amino]-1-nitrobenzol

15 g 4-klór-1,2-dinitrobenzol, 10 g 4-izopropil-anilin és 25 ml Decaline elegyét 15 órán keresztül visszafolyató hűtő

alatt forraljuk. A reakcióelegyet 0,01 Hgmm nyomáson bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük, éterrel extraháljuk, 1 n sósavoldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként izoétert használunk. 13 g kívánt vegyületet kapunk, ezt a következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk fel.

B) 4-Etoxi-2-[(4-izopropil-fenil)-amino]-1-nitrobenzol

A vegyületet a 25. preparátum B) lépése szerinti eljárással 13 g előző lépésben előállított vegyületből állítjuk elő. A terméket szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként pentánt használunk. 4,4 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 100,5 °C.

C) 1-Amino-4-etoxi-2-[(4-izopropil-fenil)-amino]-benzol

A vegyületet a 25. preparátum C) lépése szerinti eljárással állítjuk elő 4,3 g előző lépésben előállított vegyületből. 4 g kívánt vegyületet kapunk, ezt a következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk fel.

D) 4-Etoxi-1-etoxi-karboxamido-2-[(4-izopropil-fenil)-amino]-benzol

A vegyületet a 25. preparátum D) lépése szerinti eljárással állítjuk elő 3,9 g előző lépésben előállított vegyületből. A terméket szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként izoétert használunk. 5 g kívánt vegyületet kapunk, ezt a következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk fel.

E) 5-Etoxi-1,3-dihidro-3-(4-izopropil-fenil)-2*H*-benzimidazol-2-on

A vegyületet a 25. preparátum E) lépése szerinti eljárással állítjuk elő 4,9 g előző lépésben előállított vegyületből. Etanolból végzett kristályosítás után 2,8 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 202 °C.

27. preparátum

5-Etoxi-1,3-dihidro-3-(indan-2-il)-2*H*-benzimidazol-2-on

A) 4-Klór-2-[(indan-2-il)-amino]-1-nitrobenzol

0,61 g nátrium és 200 ml etanol elegyítésével készített nátrium-etilát oldathoz 26 g 2-amino-indán-hidrokloridot és 20 g 4-klór-1,2-dinitrobenzolt adunk, majd az elegyet 48 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Etanolból végzett kristályosítás után 10,3 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 108 °C.

B) 4-Etoxi-2-(indan-2-il)-amino-1-nitrobenzol

2 g nátriumból és 100 ml etanolból nátrium-etilát oldatot készítünk, hozzáadunk 10,3 g előző lépésben előállított vegyületet és az elegyet 4 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk.

tilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM-t használunk. 8,5 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 151 °C.

C) 1-Amino-4-etoxi-2-(indan-2-il)-amino-benzol

8,5 g előző lépésben előállított vegyület, 1 g 5 %-os csontszénre vitt palládium és 500 ml etil-acetát elegyét atmoszférikus nyomáson szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. 7,2 g kívánt vegyületet kapunk, amelyet a következő lépéshez tisztítás nélkül használunk fel.

D) 4-Etoxi-1-etoxi-karboxamido-2-(indan-2-il)-amino-benzol

7,2 g előző lépésben előállított vegyület, 8,4 g klórhangyasav-etil-észter és 100 ml kloroform elegyét 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet kloroformmal extraháljuk, 1 n nátrium-hidroxid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM-t használunk. 3,5 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 122 °C.

E) 5-Etoxi-1,3-dihidro-3-(indan-2-il)-2H-benzimidazol-2-on

0,7 g nátriumból 50 ml etanolban nátrium-etilát oldatot készítünk, hozzáadunk 3,5 g előző lépésben előállított vegyületet és az elegyet 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot vízzel felvesszük, DCM-mel extraháljuk, vízmentes nátrium-

szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Etanolból végzett kristályosítás után 2,6 g kívánt terméket kapunk.

28. preparátum

3-(Adamant-1-il)-5-etoxi-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on

A) 2-(Adamant-1-il)-amino-4-klór-1-nitrobenzol

20 g 4-klór-1,2-diklór-benzol 80 ml 96 %-os etanollal készített oldatához hozzáadunk 15,5 ml trietil-amint, majd 15 g 1-amino-adamantánt 50 ml 96 %-os etanolban szuszpendálva. Az elegyet 7 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd lehűtjük és a képződött csapadékot leszűrjük. 2 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 146 °C.

B) 2-(Adamant-1-il)-amino-4-etoxi-1-nitrobenzol

0,6 g nátriumból 70 ml etanolban nátrium-etilát oldatot készítünk, hozzáadunk 7 g előző lépésben előállított vegyületet, 8 ml trisz[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amint és az elegyet 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot vízzel felvesszük, DCM-mel extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 6 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 147 °C.

C) 2-(Adamant-1-il)-amino-1-amino-4-etoxi-benzol

6 g előző lépésben előállított vegyület, 0,85 g 5 %-os csontszénre vitt palládium és 70 ml 96 %-os etanol elegyét 2

bar nyomáson szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, etil-acetáttal mossuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 4,7 g kívánt vegyületet kapunk, amelyet a következő lépéshez tisztítás nélkül használunk fel.

D) 2-(Adamant-1-il)-amino-4-etoxi-1-etoxi-karboxamido-benzol

4,7 g előző lépésben előállított vegyület, 6 ml klórhangyasav-etil-észter és 70 ml kloroform elegyét egy óra 30 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot izoéter/etil-acetát 50:50 térfogatarányú elegyével felvesszük és a képződött csapadékot leszűrjük. A csapadékot szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként először DCM-t, majd DCM/AcOEt 80:20 térfogatarányú elegyét használjuk. 5 g kívánt vegyületet kapunk, amelyet a következő lépéshez tisztítás nélkül használunk fel.

E) 3-(Adamant-1-il)-5-etoxi-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on

A vegyületet a 27. preparátum E) lépése szerinti eljárással állítjuk elő 5 g előző lépésben előállított vegyületből. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot etil-acetáttal felvesszük és a csapadékot leszűrjük. 2,5 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 264 °C.

29. preparátum

3-Cikloheptil-5-etoxi-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on

A) 2-Cikloheptil-amino-4-etoxi-1-nitrobenzol

2,2 g nátriumból és 250 ml etanolból nátrium-etilát oldatot készítünk, hozzáadunk 25 g 5. preparátum A) lépése szerint előállított vegyületet, 30 ml trisz[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amint és az elegyet 24 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/heptán 50:50 térfogatarányú elegyét használjuk. 14 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 83 °C.

B) 1-Amino-2-cikloheptil-amino-4-etoxi-benzol

13 g előző lépésben előállított vegyület, 0,3 g 5 %-os csontszénre vitt palládium és 250 ml 95 %-os etanol elegyét 2 bar nyomáson szobahőmérsékleten 24 órán keresztül hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/heptán 50:50 térfogatarányú elegyét, majd DCM-t, végül DCM/AcOEt 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk. 6 g kívánt vegyületet kapunk, amelyet a következő lépéshez tisztítás nélkül használunk fel.

C) 4-Etoxi-1-etoxi-karboxamido-2-cikloheptil-amino-benzol

6 g előző lépésben előállított vegyület, 7,5 g klórhangyasav-etil-észter és 50 ml kloroform elegyét 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM-t használunk. Izoéterből végzett kristályosítás után 4,7 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 172 °C.

D) 3-Cikloheptil-5-etoxi-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-on

0,35 g nátriumból 100 ml etanolban nátrium-etilát oldatot készítünk, hozzáadunk 4,5 g előző lépésben előállított vegyületet és az elegyet 24 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 2,9 g kívánt vegyületet kapunk izoéterből végzett kristályosítás után. O.p.: 204 °C.

30. preparátum5-Klór-3-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-on

A) 1-Amino-4-klór-2-[(2-klór-fenil)-amino]-benzol

3 g 14. preparátum A) lépése szerint előállított vegyület, 0,5 g Raney-nikkel és 100 ml 95 %-os etanol elegyét 2 bar nyomáson szobahőmérsékleten 4 órán keresztül hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. 2 g kívánt vegyületet kapunk, amelyet tisztítás nélkül használunk fel a következő lépéshez.

B) 5-Klór-3-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-on

2 g előző lépésben előállított vegyület, 2 g 1,1'-karbonil-diimidazol és 50 ml acetonitril elegyét 30 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, 1 n sósavoldattal, vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd ismét vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát

felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 1 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 239 °C.

31. preparátum

5-Etoxi-1,3-dihidro-3-(pirid-2-il)-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-Klór-1-nitro-2-(pirid-2-il)-amino-benzol

A vegyületet az 2H-benzimidazol-2-on Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther., 1983, 18(6), 495-500. irodalmi helyen ismertetett eljárás szerint állítjuk elő.

B) 4-Etoxi-1-nitro-2-(pirid-2-il)-amino-benzol

0,8 g nátriumból és 50 ml etanolból nátrium-etilát oldatot készítünk, hozzáadunk 6,2 g előző lépésben előállított vegyületet és az elegyet 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/pentán 50:50 térfogatarányú elegyét használjuk. 3,5 g kívánt vegyületet kapunk, amelyet tisztítás nélkül használunk fel a következő lépéshez.

C) 1-Amino-4-etoxi-1-nitro-2-(pirid-2-il)-amino-benzol

3,5 g előző lépésben előállított vegyület, 0,2 g 5 %-os csontszénre vitt palládium és 250 ml etil-acetát elegyét atmoszférikus nyomáson szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A ka-

talizátort leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. 2,6 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 95 °C.

D) 4-Etoxi-1-etoxi-karboxamido-2-(pirid-2-il)-amino-benzol és
4-etoxi-1-etoxi-karboxamido-2-[N-etoxi-karbonil-N-(pirid-2-il)-amino-benzol

3,6 g előző lépésben előállított vegyület és 2 ml tri-
etil-amin 100 ml DCM-mel készített oldatához hozzáadunk 2 ml
klór-hangyasav-etil-étert és az elegyet 2 órán keresztül
szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepá-
roljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk,
vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert
vákuumban ledesztilláljuk. 3,2 g terméket kapunk, amely a két
cím szerinti vegyület keveréke, ezt a következő lépéshez tisztítás nélkül használjuk fel.

E) 5-Etoxi-1,3-dihidro-3-(pirid-2-il)-2H-benzimidazol-2-on

0,6 g nátriumból 100 ml etanolban nátrium-etilát oldatot
készítünk, hozzáadunk 3,2 g előző lépésben előállított vegyü-
let keveréket és az elegyet 3 órán keresztül visszafolyatós hű-
tő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a
maradékot etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes
nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban
ledesztilláljuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 2,7 g
kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 205 °C.

32. preparátum

3-Ciklopentil-5-etoxi-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-Klór-2-ciklopentil-amino-1-nitrobenzol

20 g 4-klór-1,2-dinitrobenzol, 20 g ciklopentil-amin és 50 ml 95 %-os etanol elegyét éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A képződött csapadékot leszűrjük, 95 %-os etanollal mossuk. 14 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 75 °C.

B) 2-Ciklopentil-amino-4-etoxi-1-nitrobenzol

2 g nátriumból 150 ml etanolban nátrium-etilát oldatot készítünk, hozzáadunk 20 ml trisz[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-amint és 14 g előző lépésben előállított vegyületet, majd az elegyet 24 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/heptán 50:50 térfogatarányú elegyét használjuk. 10 g kívánt vegyületet kapunk, amelyet a következő lépéshez tisztítás nélkül használunk fel.

C) 1-Amino-2-ciklopentil-amino-4-etoxi-benzol

10 g előző lépésben előállított vegyület, 0,6 g 5 %-os csontszénre vitt palládium és 200 ml 95 %-os etanol elegyét 2 bar nyomáson szobahőmérsékleten 3 órán keresztül hidrogénez-zük. A katalizátort leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. 8,2 g kívánt vegyületet kapunk, amelyet tisztítás nélkül használunk fel a következő reakciólépéshez.

D) 2-Ciklopentil-4-etoxi-1-etoxi-karboxamido-benzol

8 g előző lépésben előállított vegyület, 8 ml klór-hangyasav-etil-észter és 50 ml kloroform elegyét 5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot izoéter/etil-acetát 75:25 térfogatarányú meleg elegyével felvesszük, a csapadékot leszűrjük és izoéterrel mossuk. 9,5 g kívánt vegyületet kapunk. O.p: 173°C.

E) 3-Ciklopentil-5-etoxi-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on

0,9 g nátriumból 225 ml etanolban nátrium-etilát oldatot készítünk, hozzáadunk 9,5 g előző lépésben előállított vegyületet és az elegyet 18 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Etil-acetát/izoéter 50:50 térfogatarányú elegyből végzett kristályosítás után 4 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 178 °C.

A fentiekben ismertetett eljárással állítjuk elő az 1. táblázatban feltüntetett egyéb benzolszulfonil-kloridokat is.

1. táblázat

(III/1) általános képletű vegyületek

Y	R ⁿ ₆	O.p. (°C)
S	CH ₃	85
O	CH ₂ Bz	95
O	CH ₂ CO ₂ Et	89
O	(CH ₂) ₃ Br	106-108

1. példa

5-Klór-1,3-dihidro-1-(2-metoxi-4-nitrobenzol-szulfonil)-3-fenil-2H-benzimidazol-2-on

1,223 g 5-klór-1,3-dihidro-3-fenil-2H-benzimidazol-2-on 12 ml DMF-fel készített oldatához szobahőmérsékleten keverés közben több részletben hozzáadunk 0,15 g 80 %-os olajos nátrium-hidridet, majd 1,384 g 2-metoxi-4-nitro-benzolszulfonil-kloridot és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán keresztül keverjük. Az oldószert ezután vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot vízzel felvesszük. Az elegyet DCM-mel extraháljuk, vízzel mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és szárazra pároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/AcOEt 92:8 térfogatarányú elegyét használjuk. A kívánt terméket sárga színű vegyület formájában kapjuk meg, ez abszolút etanolból kristályosodik. 1,870 g terméket kapunk. O.p. > 250 °C.

2. példa

3-Ciklohexil-1,3-dihidro-5-metoxi-1-(4-nitrobenzolszulfonil)-2H-benzimidazol-2-on

0,493 g 3-ciklohexil-1,3-dihidro-5-metoxi-2H-benzimidazol-2-on 5 ml dimetil-formamiddal készített oldatához keverés közben több részletben hozzáadunk 0,066 g 80 %-os olajos nátrium-hidridet. Az elegyet 30 percig keverjük, majd jeges fürdővel lehűtjük és hozzáadunk 0,490 g 4-nitro-benzolszulfonil-kloridot. A reakcióelegyet 24 órán keresztül keverjük, közben hőmérséklete szobahőmérsékletig emelkedik. Az oldószert vá-

kuumban ledesztilláljuk, a maradékot vízzel felvesszük, majd DCM-mel extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és szárazra pároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/AcOEt 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. A kívánt terméket sárga színű szilárd anyag formájában kapjuk meg, ez abszolút etanolból kristályosodik. 0,580 g terméket kapunk. O.p.: 160 °C.

3. példa

5-Klór-1,3-dihidro-1-(2-metoxi-4-nitrobenzolszulfonil)-3-ciklohexil-2H-benzimidazol-2-on

1 g 5-klór-3-ciklohexil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on 10 ml dimetil-formamiddal készített oldatához szobahőmérsékleten keverés közben, több részletben hozzáadunk 0,13 g 80 %-os olajos nátrium-hidridet, majd 1,1 g 2-metoxi-4-nitrobenzolszulfonil-kloridot és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán keresztül keverjük. Az oldószert ezután vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot vízzel felvesszük és DCM-mel extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és szárazra pároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/AcOEt 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. A kívánt terméket halványsárga színű szilárd anyag formájában kapjuk meg, amely abszolút etanolból kristályosodik. 1,52 g terméket kapunk, o.p.: 185 °C.

4. példa

5-Klór-1,3-dihidro-1-(4-nitrobenzolszulfonil)-3-ciklohexil-2*H*-benzimidazol-2-on

0,5 g 5-klór-3-ciklohexil-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-on 5 ml DMF-fel készített oldatához keverés közben, több részletben hozzáadunk 0,066 g 80 %-os olajos nátrium-hidridet. Az elegyet 30 percig keverjük, majd hozzáadunk 0,49 g 4-nitrobenzolszulfonil-kloridot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán keresztül keverjük, majd az oldószert vákuumban ledestilláljuk és a maradékot vízzel felvesszük. DCM-mel extrahálunk, a szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/AcOEt 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. A kívánt terméket halványsárga színű szilárd anyag formájában kapjuk meg, amely abszolút etanolból kristályosodik. 0,57 g terméket kapunk. O.p.: 162 °C.

5. példa

5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-(*N,N*-dimetil)-amino-benzolszulfonil]-3-ciklohexil-2*H*-benzimidazol-2-on

A) 5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-nitrobenzolszulfonil]-3-ciklohexil-2*H*-benzimidazol-2-on

4,95 g 5-etoxi-3-ciklohexil-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-on 40 ml THF-fel és 20 ml DMF-fel készített oldatához hozzáadunk 0,5 g 60 %-os olajos nátrium-hidridet. Az elegyet 30 percig 20 °C-on keverjük, majd 5 perc alatt 20 °C-on hozzáad-

juk 5,3 g 2-metoxi-4-nitrobenzolszulfonil-klorid 15 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet 4 órán keresztül 20 °C-on keverjük, majd vákuumban bepároljuk és a maradékot vízzel felvesszük. A csapadékot szűrjük, abszolút etanolból kristályosítjuk, majd izopropanolból átkristályosítjuk. 9,1 g kívánt vegyületet kapunk sárga színű szilárd anyag formájában. O.p.: 162 °C.

B) 5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-aminobenzolszulfonil]-3-ciklohexil-2*H*-benzimidazol-2-on

8,9 g előző lépésben előállított vegyület és 11 g vaspor 35 ml 95 %-os etanollal készített szuszpenzióját visszafolyató hűtő alatt forraljuk. 15 perc alatt hozzáadjuk 4 ml koncentrált sósav 15 ml etanollal készített oldatát, majd 10 ml ecetsavat. A reakcióelegyet 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd lehűtjük, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, DCM-mel extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és bepároljuk. A terméket izopropil-éterből átkristályosítjuk. 6,7 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 228 °C.

C) 5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-(*N,N*-dimetil)-aminobenzolszulfonil]-3-ciklohexil-2*H*-benzimidazol-2-on

0,5 g előző lépésben előállított vegyület 10 ml CH₃CN-ben és 4 ml vizes formaldehid oldatban (37 %-os) készített szuszpenziójához 20 °C-on hozzáadjuk 0,5 g nátrium-ciano-bórhidrid 0,15 ml AcOH-val készített oldatát, majd az elegyet 48 órán keresztül 20 °C-on keverjük. A reakcióelegyet ezután dietil-

éterrel felvesszük, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM-t használunk. 0,1 g kívánt vegyületet kapunk sárga szilárd anyag formájában. Ezt abszolút etanolból kristályosítjuk és izopropanolból átkristályosítjuk. O.p.: 220 °C.

6. példa

5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-(delta3-pirrolin-1-il)-benzolszulfonil]-3-ciklohexil-2H-benzimidazol-2-on

2 g 5. példa B) lépése szerint előállított vegyület és 1,5 g cisz-1,4-diklór-but-2-én 30 ml DMF-fel és 1,5 ml trietil-aminnal készített szuszpenzióját 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet ezután jeges vízre öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM-t használunk. 0,64 g kívánt vegyületet kapunk, amely etil-acetát/izoéter 50:50 térfogatarányú elegyéből kristályosodik. O.p.: 212 °C.

7. példa

5-Klór-1,3-dihidro-1-(2-metoxi-4-amino-benzolszulfonil)-3-ciklohexil-2H-benzimidazol-2-on

1,8 g (4×10^{-3} mól) 3. példa szerint előállított vegyületet 95 %-os etanolban Raney-nikkel jelenlétében 50 bar nyomáson hidrogénezünk. A katalizátort cellitszűrőn leszűrjük, 95 %-os meleg alkohollal mossuk és a szűrletet vákuumban bepárol-

juk. 1,22 g kívánt vegyületet kapunk fehér színű szilárd anyag formájában. A termék abszolút etanolból kristályosodik. O.p.: 211 °C.

8. példa

5-Klór-1,3-dihidro-1-(2-metoxi-4-amino-benzolszulfonil)-3-fenil-2H-benzimidazol-2-on

1,8 g (4×10^{-3} mól) 5-klór-1,3-dihidro-1-(2-metoxi-4-nitrobenzol-szulfonil)-3-fenil-2H-benzimidazol-2-on és 1 g Raney-nikkel 70 ml 95 %-os etanollal készített elegyét 24 órán keresztül szobahőmérsékleten 50 bar nyomáson hidrogénezzük. A katalizátort cellítszűrőn leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/MeOH 99:1 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,6 g kívánt vegyületet kapunk okkersárga színű szilárd anyag formájában. O.p.: 205 °C.

9. példa

5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-(2-etil-butiril-amino)-benzolszulfonil]-3-ciklohexil-2H-benzimidazol-2-on

0,5 g 5. példa B) lépése szerint előállított vegyületet 20 ml DCM-ben oldva összekeverünk 0,5 g 2-etil-vaajsav-kloriddal és 0,5 g piridinnel. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot dietil-éterrel extraháljuk, vízzel, 1 n sóssavval, majd ismét vízzel mossuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM-t használunk. Izopropil-éterből végzett kristályosítás után 0,17 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 168 °C.

10. példa

5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-(2-metil-fenil-karbonil-amino)-benzolszulfonil]-3-ciklohexil-2H-benzimidazol-2-on

0,46 g 5. példa B) lépése szerint előállított vegyületet 5 ml DCM-mel és 0,5 g piridinnel összekeverünk, majd 20 °C-on hozzáadjuk 0,18 g 2-metil-benzoil-klorid 10 ml DCM-mel készített oldatát. A reakcióelegyet 16 órán keresztül keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot vízzel, 1 n sósavval, 10 %-os nátrium-karbonát oldattal, majd ismét vízzel mossuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és szárazra pároljuk. A kívánt terméket fehér színű szilárd anyag formájában kapjuk meg és izopropil-éterből kristályosítjuk. 0,3 terméket kapunk. O.p.: 180 °C.

11. példa

5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-(diethyl-amino-acetamido)-benzolszulfonil]-3-ciklohexil-2H-benzimidazol-2-on-fumarát

A) 5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-klór-acetamido-benzolszulfonil]-3-ciklohexil-2H-benzimidazol-2-on

0,52 g 5. példa B) lépése szerint előállított vegyületet, 25 ml DCM-et és 0,5 g piridint elegyítünk. 5 perc alatt 20 °C-on hozzáadjuk 0,54 g klór-acetil-klorid 10 ml DCM-mel készített oldatát. A reakcióelegyet 2 órán keresztül 20 °C-on keverjük, majd vákuumban 20 °C-on bepároljuk. A maradékot etil-acetáttal extraháljuk, vízzel, 1 n sósavoldattal, majd ismét vízzel mossuk, ezután vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A kívánt termék izopropil-éter-

ből kristályosodik. 0,6 g terméket kapunk. O.p.: 232 °C.

B) 5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-(dietil-amino-acetamido)-benzolszulfonil]-3-ciklohexil-2*H*-benzimidazol-2-on fumarát

0,55 g A) lépésben előállított vegyületet elegyítünk 20 ml tetrahidrofuránnal és 10 ml dietil-aminnal. A reakcióelegyet 20 °C-on 15 órán keresztül állni hagyjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot vízzel felvesszük, etil-acetáttal extraháljuk, 1 n sósavval és vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM-t, majd DCM/ACOEt 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,5 g viaszt kapunk, amelyet 0,1 g fumársav 20 ml acetonnal készített oldatával összekeverünk. A kapott só dietil-éterben oldódik. 0,2 g vegyületet kapunk, o.p.: 124 °C.

12. példa

5-Etoxi-1,3-dihidro-1-(2-metoxi-4-benzil-oxi-karbonil-benzolszulfonil)-3-ciklohexil-2*H*-benzimidazol-2-on

2,4 g 5-etoxi-3-ciklohexil-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-on 50 ml THF-fel és 50 ml DMF-fel készített oldatához szobahőmérsékleten kis részletekben hozzáadunk 0,5 g 60 %-os olajos nátrium-hidridet, az elegyet fél órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd 3,4 g 2-metoxi-4-benzil-oxi-karbonil-benzol-szulfonil-kloridot adunk hozzá és 4 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk a visszamaradó tetrahidrofurán eltávolítása érdekében,

és a maradékot vízzel felvesszük. Ezután etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM-t használunk. Izoéterből végzett kristályosítás után 4,2 g kívánt terméket kapunk fehér szilárd anyag formájában. O.p.: 131 °C.

13. példa

5-Etoxi-1,3-dihidro-1-(2-metoxi-4-karbonil-benzolszulfonil)-3-ciklohexil-2H-benzimidazol-2-on

4 g 5-etoxi-1,3-dihidro-1-(2-metoxi-4-benzil-oxi-karbonil)-benzolszulfonil)-3-ciklohexil-2H-benzimidazol-2-on 100 ml etil-acetáttal készített oldatát 200 mg csontszénre vitt palládium jelenlétében atmoszférikus nyomáson szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort cellitszűrőn leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. Izoéterből végzett kristályosítással 2,47 g kívánt vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. O.p.: 205 °C.

14. példa

5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-(N-(terc-butil)-karbamoil-benzolszulfonil)-3-ciklohexil-2H-benzimidazol-2-on

700 mg előző példa szerint előállított vegyület, 780 mg BOP és 1 ml tercier-butil-amin 50 ml DCM-mel 2 ml DIPEA-val készített elegyét szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. A reakcióelegyet ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük, DCM-mel extraháljuk, 1 n sósavoldattal, majd 1 n

nátrium-hidroxid oldattal mossuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/AcOEt 97,5:2,5 térfogatarányú elegyét használjuk. 500 mg kívánt vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. O.p.: 252 °C.

15. példa

5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-(N-(1-etoxi-karbonil-1-metil)-etil-karbamoil)-benzolszulfonil]-3-ciklohexil-2H-benzimidazol-2-on

500 mg 13. példa szerint előállított vegyület, 300 mg 1-etoxi-karbonil-1-metil-etil-amin-hidroklorid, 550 mg BOP, 2 ml DIPEA-val 50 ml DCM-mel készített elegyét 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük, etil-acetáttal extraháljuk, 1 n sósavoldattal, majd 1 n nátrium-hidroxid oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/AcOEt 97:3 térfogatarányú elegyét használjuk. A terméket etil-acetát/izopropil-éter 10:90 térfogatarányú elegyéből kristályosítjuk, és így 170 mg kívánt vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. O.p.: 202 °C.

16. példa

5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-(N',N'-diethyl-ureido)-benzolszulfonil]-3-ciklohexil-2H-benzimidazol-2-on

A) 5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-fenoxi-karbonil-amino-benzolszulfonil]-3-ciklohexil-2H-benzimidazol-2-on

1,1 g 5. példa B) lépése szerint előállított 5-etoxi-1,3-dihidro-1-(2-metoxi-4-amino-benzolszulfonil)-3-ciklohexil-2H-benzimidazol-2-on 25 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 5 °C-on keverés közben hozzáadunk 0,29 g nátrium-hidroxid szemcsét 2 ml vízben. Ezután 1 ml klór-hangyasav-fenil-észtert adunk az elegyhez és tovább keverjük. A reakcióelegyet 5 órán keresztül keverjük, közben a hőmérséklete 20 °C-ig növekszik. Az elegyet ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük, dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 1 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 197 °C.

B) 5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-(N',N'-dietil-ureido)-benzolszulfonil]-3-ciklohexil-2H-benzimidazol-2-on

0,5 g előző lépésben előállított vegyület 15 ml etanollal készített oldatát 20 °C-on összekeverjük 0,5 g dietil-amin 10 ml DCM-mel készített oldatával. A reakcióelegyet 15 órán keresztül állni hagyjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot vízzel felvesszük, dietil-éterrel extraháljuk, vízzel, 1 n nátrium-hidroxid oldattal, majd ismét vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A termék izoéterből kristályosodik. 0,3 g kívánt vegyületet kapunk sárgás színű szilárd anyag formájában. O.p.: 165 °C.

17. példa

5-Klór-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-(N',N'-dietil-ureido)-benzolszulfonil]-3-ciklohexil-2H-benzimidazol-2-on

A) 5-Klór-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-fenoxi-karbonil-amino-benzolszulfonil]-3-ciklohexil-2H-benzimidazol-2-on

1,05 g 7. példa szerint előállított vegyület 25 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 5 °C-on keverés közben hozzáadunk 0,24 g nátrium-hidroxid szemcsét 2 ml vízben. Az elegyhez azután 1 ml klór-hangyasav-fenil-észtert adunk, majd 5 órán keresztül keverjük, közben hőmérséklete 20 °C-ig emelkedik. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük, dietil-éterrel extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 1,35 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 236 °C.

B) 5-Klór-1,3-dihidro-[2-metoxi-4-(N',N'-dietil-ureido)-benzolszulfonil]-3-ciklohexil-2H-benzimidazol-2-on

0,5 g előző lépésben előállított vegyület 15 ml etanollal készített oldatát 20 °C-on keverés közben elegyítjük 0,5 g dietil-amin 10 ml DCM-mel készített oldatával. A reakcióelegyet 20 órán keresztül állni hagyjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 1 n nátrium-hidroxid oldattal felvesszük, etil-acéttal extraháljuk, vízzel mossuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 0,45 g kívánt vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. O.p.: 250 °C.

18. példa

5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-(piperid-1-il-karbonil-amino)-benzolszulfonil]-3-ciklohexil-2H-benzimidazol-2-on

500 mg 16. példa A) lépése szerint előállított vegyület 25 ml DCM-mel készített oldatához 2 ml piperidint adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán keresztül keverjük, majd szárazra pároljuk és a kapott terméket szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Eluensként DCM-t, majd DCM/AcOEt 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,36 g kívánt vegyületet kapunk fehér színű kristályok formájában. O.p.: 232 °C.

19. példa

5-Klór-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-(N',N'-dietil-ureido)-benzolszulfonil]-3-cikloheptil-2H-benzimidazol-2-on

A) 5-Klór-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-nitrobenzolszulfonil]-3-cikloheptil-2H-benzimidazol-2-on

3 g 5-klór-3-cikloheptil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on 30 ml THF-fel készített oldatához keverés közben, több részletben hozzáadunk 600 mg 60 %-os olajos nátrium-hidridet. Az elegyhez ezután 3 g 4-nitro-2-metoxi-benzolszulfonil-kloridot adunk és 18 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet ezután jeges vízre öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és szárazra pároljuk. Izoéter/etil-acetát 60:40 térfogatarányú elegyből végzett kristályosítás után 3,5 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 193 °C.

B) 5-Klór-1,3-dihidro-[2-metoxi-4-amino-benzolszulfonil]-3-cikloheptil-2H-benzimidazol-2-on

1,5 g előző lépésben előállított vegyület, 6 ml alkohol, 6 ml víz, 2 g vaspor és 1 ml koncentrált sósav 3 ml vízzel készített elegyét 4 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet jeges vízzel hígítjuk, az oldhatatlan részeket leszűrjük, a kapott csapadékot etil-acetáttal mossuk. A szűrletet etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és szárazra pároljuk. Etanolból végzett kristályosítás után 0,81 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 219 °C.

C) 5-Klór-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-(fenoxi-karbonil-amino)-benzolszulfonil]-3-cikloheptil-2H-benzimidazol-2-on

0,5 g előző lépésben előállított vegyület 15 ml THF-fel készített oldatához keverés közben, legfeljebb 10 °C-on hozzáadunk 60 mg nátrium-hidroxid pasztillát 1 ml vízben. A reakcióelegyhez 0,6 ml klór-hangyasav-fenil-észtert adunk és 3 órán keresztül keverjük. Az elegyet ezután szárazra pároljuk, a maradékot etil-acetáttal felvesszük, vízzel mossuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és szárazra pároljuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 0,59 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 234 °C.

D) 5-Klór-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-(N',N'-dietyl-ureido)-benzolszulfonil]-3-cikloheptil-2H-benzimidazol-2-on

500 mg előző lépésben előállított vegyület, 2 ml dietylamin és 30 ml DCM elegyét 2 órán keresztül szobahőmérsékleten

keverjük. A reakcióelegyet ezután szárazra pároljuk, a maradékot 30 ml etil-acetát/izoéter 50:50 térfogatarányú elegyből kristályosítjuk. 0,27 g kívánt vegyületet kapunk fehér színű kristályok formájában. O.p.: 218 °C.

20. példa

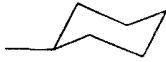
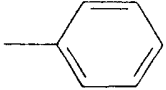
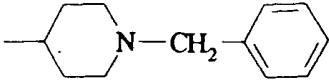
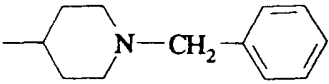
5-Klór-1,3-dihidro-1-(3,4-dimetoxi-benzolszulfonil)-3-fenil-2H-benzimidazol-2-on

490 mg 5-klór-1,3-dihidro-3-fenil-2H-benzimidazol-2-on 5 ml dimetil-formamiddal készített oldatához több részletben hozzáadunk 66 mg 80 %-os olajos nátrium-hidridet és a reakcióelegyet 30 percig keverjük. Ezután 520 mg 3,4-dimetoxi-benzolszulfonil-kloridot adunk hozzá és éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert ezután vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot vízzel felvesszük. DCM-mel extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és szárazra pároljuk. A kapott maradékot szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként DCM/AcOEt 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. A kívánt terméket fehér szilárd anyag formájában kapjuk meg és abszolút etanolból kristályosítjuk. 0,71 g terméket kapunk. O.p.: 154 °C.

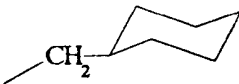
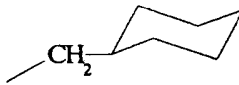
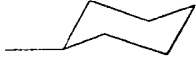
A fentiekben ismertetett eljárással állítjuk elő a 2. táblázatban feltüntetett találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket is.

2. táblázat

(I/2) általános képletű vegyületek

Példa- szám	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	o.p. (°C)
21.	CH ₃ O	H		2-CH ₃ O	4-CH ₃ O	118
22.	CH ₃ O	H		3-CH ₃ O	4-CH ₃ O	139
23.	Cl	H		2-CH ₃ O	4-CH ₃ O	196
24.	C ₂ H ₅ O	H		2-CH ₃ O	4-CH ₃ O	163
25.	Cl	H		2-CH ₃ O	4-CH ₃ O	88
26.	Cl	H		3-CH ₃ O	4-CH ₃ O	95

2. táblázat folytatása

Példa-szám	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	O.p. (°C)
27	Cl	H		3-CH ₃ O	4-CH ₃ O	142
28	Cl	H		2-CH ₃ O	4-CH ₃	136
29	Cl	H		3-CH ₃ O	4-CH ₃ O	148
30	Cl	H		2-CH ₃ O	4-CH ₃ O	156
31	Cl	H		2-CH ₃ O	4-CH ₃ O	153

32. példa

N-benzil-N-metil-4-[5-klór-2,3-dihidro-1-(2,4-dimetoxi-benzol-szulfonil)-2-oxo-1*H*-benzimidazol-3-il]-piperidinium-jodid

0,75 g 25. példa szerinti vegyület 10 ml metil-jodiddal és 200 ml dietil-éterrel készített elegyét 5 napig 20 °C-on állni hagyjuk. A képződött csapadékot elválasztjuk, dietil-éterrel mossuk és megszárítjuk. 0,35 g kívánt jodidot kapunk. O.p.: 178 °C.

33. példa

5-Etoxi-1,3-dihidro-3-[2-(*N,N*-diizopropil-amino)-etil]-1-(2,4-dimetoxi-benzolszulfonil)-2*H*-benzimidazol-2-on

0,5 g 5-etoxi-1,3-dihidro-3-[2-(N,N-diizopropil-amino)-etil]-2H-benzimidazol-2-on 7 ml THF-fel készített oldatához több részletben hozzáadunk 0,05 g 60 %-os olajos nátrium-hidridet és az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig állni hagyjuk. A reakcióelegyhez azután 0,42 g 2,4-dimetoxi-benzolszulfonil-kloridot adunk és egy órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot vízzel felvesszük, etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 0,7 g kívánt vegyületet kapunk izoéterből végzett kristályosítás után. O.p.: 132 °C.

34. példa

5-Etoxi-1,3-dihidro-1-(2,4-dimetoxi-benzolszulfonil)-3-[2-morfolin-4-il)-etil]-2H-benzimidazol-2-on

A vegyületet a 33. példában leírtak szerint állítjuk elő 0,6 g 5-etoxi-1,3-dihidro-3-[2-morfolin-4-il)-etil]-2H-benzimidazol-2-onból. 0,75 g kívánt terméket kapunk éterből végzett kristályosítás után. O.p.: 146-149 °C.

35. példa

1-[4-(N'-terc-butyl-ureido)-2-metoxi-benzolszulfonil]-3-ciklohexil-5-etoxi-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on

0,7 g 16. példa A) lépése szerint előállított vegyület, 1 ml terc-butyl-amin és 25 ml DCM elegyét szobahőmérsékleten 48 órán keresztül keverjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/AcOEt 90:10 térfogatarányú elegyét

használjuk. AcOEt/izoéter 50:50 térfogatarányú elegyből végzett átkristályosítás után 0,41 g kívánt vegyületet kapunk.

O.p.: 237 °C.

36. példa

1-[4-(N'-terc-butyl-N'-metil-ureido)-2-metoxi-benzolszulfonil]-3-ciklohexil-5-etoxi-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on

0,5 g 16. példa A) lépése szerint előállított vegyület, 1 ml N-metil-terc-butyl-amin és 20 ml DCM elegyét szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. Az oldószert vákuumban ledestilláljuk, a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/AcOEt 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. Izoéter/AcOEt 65:35 térfogatarányú elegyből végzett kristályosítás után 0,13 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 208 °C.

37. példa

5-Etoxi-1-[4-N',N'-diethyl-ureido)-2-metoxi-benzolszulfonil]-1,3-dihidro-3-(1,1,3,3-tetrametil-butyl)-2H-benzimidazol-2-on

A) 5-Etoxi-1,3-dihidro-1-(2-metoxi-4-nitrobenzolszulfonil)-3-(1,1,3,3-tetrametil-butyl)-2H-benzimidazol-2-on

1 g 5-etoxi-1,3-dihidro-3-(1,1,3,3-tetrametil-butyl)-2H-benzimidazol-2-on 10 ml tetrahidrofuránnal és 20 ml dimetilformamiddal készített oldatához több részletben hozzáadunk 0,2 g 60 %-os olajos nátrium-hidridet és az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 1,2 g 2-metoxi-4-nitrobenzolszulfonil-kloridot adunk a reakcióelegyhez és 5 órán keresztül

szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet ezután 200 ml vízre öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 1,1 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 158 °C.

B) 1-(4-Amino-2-metoxi-benzolszulfonil)-5-etoxi-1,3-dihidro-3-(1,1,3,3-tetrametil-butyl)-2H-benzimidazol-2-on

1,1 g előző lépésben előállított vegyület, 0,2 g 5 %-os csontszénre vitt palládium és 200 ml etil-acetát elegyét atmoszférikus nyomáson szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort cellitszűrőn leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. 0,56 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 216 °C.

C) 5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-(fenoxi-karboxamido)-benzolszulfonil]-3-(1,1,3,3-tetrametil-butyl)-2H-benzimidazol-2-on

0,52 előző lépésben előállított vegyület 30 ml THF-fel készített oldatához hozzáadjuk 0,25 g nátrium-hidroxid pasztilla 10 ml vízzel készített oldatát. Ezután 1 ml klór-hangyasav-fenil-észtert adunk az elegyhez és azt 5 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük, etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 0,69 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 168 °C.

D) 5-Etoxi-1-[4-N',N'-dietyl-ureido)-2-metoxi-benzolszulfonil]-1,3-dihidro-3-(1,1,3,3-tetrametil-butyl)-2H-benzimidazol-2-on

0,67 g előző lépésben előállított vegyület 20 ml DCM-mel készített oldatához 1 ml dietyl-amint adunk és az elegyet 6 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet DCM-mel hígítjuk, 1 n sósavoldattal, 1 nátrium-hidroxid oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/MeOH 99:1 térfogatarányú elegyet használjuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 0,33 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 225 °C.

38. példa

5-Etoxi-1-[4-N',N'-dietyl-ureido)-2-metoxi-benzolszulfonil]-1,3-dihidro-3-((4(a,e)-metil-ciklohexil)-2H-benzimidazol-2-on

A) 5-Etoxi-1,3-dihidro-1-(2-metoxi-4-nitrobenzolszulfonil)-3-((4(a,e)-metil-ciklohexil)-2H-benzimidazol-2-on

Ezt a vegyületet a 37. példa A) lépése szerinti eljárással állítjuk elő 1,4 g 5-etoxi-1,3-dihidro-3-(4(a,e)-metil-ciklohexil)-2H-benzimidazol-2-onból és 1,5 ml 2-metoxi-4-nitrobenzolszulfonil-klorid felhasználásával 30 ml DMF-ben. Izoéterből végzett kristályosítás után 2 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 147 °C.

B) 1-(4-Amino-2-metoxi-benzolszulfonil)-5-etoxi-1,3-dihidro-3-(4(a,e)-metil-ciklohexil)-2H-benzimidazol-2-on

2 g előző lépésben előállított vegyület 50 ml 95 %-os etanollal készített oldatát 1,5 g Raney-nikkel jelenlétében 30 bar nyomáson szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort cellitszűrőn leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. 0,5 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 126 °C.

C) 5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-(fenoxi-karboxamido)-benzolszulfonil]-3-(4(a,e)-metil-ciklohexil)-2H-benzimidazol-2-on

Ezt a vegyületet a 37. példa C) lépése szerinti eljárással állítjuk elő 0,5 g előző lépésben előállított vegyületből és 1,5 ml klór-hangyasav-fenil-észterből. Izoéterből végzett kristályosítás után 0,44 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 193°C.

D) 5-Etoxi-1-[4-N',N'-dietyl-ureido)-2-metoxi-benzolszulfonil]-1,3-dihidro-3-((4(a,e)-metil-ciklohexil)-2H-benzimidazol-2-on

0,43 g előző lépésben előállított vegyület 30 ml DCM-mel készített oldatához hozzáadunk 2 ml dietyl-amint és az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/AcOEt 80:20 térfogatarányú elegyét használjuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 0,345 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 206 °C.

39. példa

5-Etoxi-1-[4-N',N'-dietil-ureido)-2-metoxi-benzolszulfonil]-
1,3-dihidro-3-((4(a,e)-hidroxi-ciklohexil)-2H-benzimidazol-
2-on

A) 5-Etoxi-1,3-dihidro-3-[(4(a,e)-tetrahidropirán-2(R,S)-il-
oxi)-ciklohexil]-1-(2-metoxi-4-nitrobenzolszulfonil)-2H-
benzimidazol-2-on

Ezt a vegyületet a 37. példa A) lépése szerinti eljárással állítjuk elő, kiindulási vegyületként 1,45 g 5-etoxi-1,3-dihidro-3-[(4(a,e)-tetrahidropirán-2(R,S)-il-oxi)-ciklohexil]-2H-benzimidazol-2-ont és 1,1 g 2-metoxi-4-nitrobenzolszulfonil-kloridot használunk. 2,5 g olajat kapunk, amely kristályosodik. O.p.: 132-136 °C.

B) 1-(4-Amino-2-metoxi-benzolszulfonil)-5-etoxi-1,3-dihidro-3-
[(4(a,e)-tetrahidropirán-2(R,S)-il-oxi)-ciklohexil]-2H-
benzimidazol-2-on

2,4 g előző lépésben előállított vegyület, 2 g Raney-nikkel, 30 ml tetrahidrofurán és 20 ml MeOH elegyét atmoszférikus nyomáson 30 °C-on hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, DCM-mel mossuk és a szűrletet vákuumban bepároljuk. 2,2 g kívánt vegyületet kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépéshez.

C) 5-Etoxi-1,3-dihidro-3-[(4(a,e)-tetrahidropirán-2(R,S)-il-
oxi)-ciklohexil]-1-[2-metoxi-4-(fenoxi-karboxamido)-benzol-
szulfonil]-2H-benzimidazol-2-on

2,1 g előző lépésben előállított vegyület, 3 ml trietilamin és 10 ml tetrahidrofurán elegyét 5 °C-ra lehűtjük és hozzáadjuk 2 ml klór-hangyasav-fenil-észter 5 ml THF-fel készített elegyét. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot vízzel felvesszük, etil-acetáttal extraháljuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 2,5 g kívánt vegyületet kapunk.

D) 5-Etoxi-1-[4-N',N'-dietil-ureido)-2-metoxi-benzolszulfonil]-1,3-dihidro-3-((4(a,e)-hidroxi-ciklohexil)-2H-benzimidazol-2-on

2,4 g előző lépésben előállított vegyület, 8 g dietilamin és 30 ml THF elegyét szobahőmérsékleten 20 órán keresztül keverjük. Az elegyet vákuumban bepároljuk, sárga színű olajat kapunk. Ezt 20 ml 96 %-os etanolban feloldjuk, hozzáadunk 2 ml koncentrált sósavat és szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet vákuumban 40 °C-on bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük, etil-acetáttal extraháljuk, 1 n sósavoldattal, vízzel, 1 n nátrium-hidroxid oldattal, majd ismét vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 1,8 g kívánt vegyületet kapunk.
O.p.: 225 °C.

40. példa

3-(Adamant-1-il)-5-etoxi-1-[4-(N',N'-dietil-ureido)-2-metoxi-benzolszulfonil]-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-on

A) 3-(Adamant-1-il)-5-etoxi-1,3-dihidro-1-(2-metoxi-4-nitro-benzolszulfonil)-2*H*-benzimidazol-2-on

2,5 g 3-(adamant-1-il)-5-etoxi-1,3-dihidro)-2*H*-benzimidazol-2-on 10 ml tetrahidrofuránfel és 20 ml dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához több részletben hozzáadunk 0,35 g nátrium-hidridet 60 %-os olajos szuszpenzió formájában és az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig állni hagyjuk. Ezután 2,2 g 2-metoxi-4-nitrobenzolszulfonil-kloridot adunk hozzá és sárga színű csapadékot kapunk. A reakcióelegyet jeges vízre öntjük, a kapott csapadékot leszűrjük, vízzel, 95 %-os etanol-lal és dietil-éterrel mossuk, 3,8 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 231 °C.

B) 3-(Adamant-1-il)-1-(4-amino-2-metoxi-benzolszulfonil)-5-etoxi-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-on

3,8 g előző lépésben előállított vegyület, 5 g vaspor, 120 ml 95 %-os etanol és 2 ml víz elegyét visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Cseppenként hozzáadunk 2 ml koncentrált sósa-vat, majd további 2 órán keresztül forraljuk az elegyet. Lehű-tés után 300 ml etil-acetátot adunk hozzá, cellitszűrőn le-szűrjük és etil-acetáttal mossuk. A szűrletet dekantáljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert csapadék kiválásáig lepárároljuk. A csapadékot leszűrjük, izoéterrel mossuk. 1,5 g kívánt vegyületet kapunk.

O.p.: 248 °C.

C) 3-(Adamant-1-il)-5-etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-(fenoxi-karboxamido)-benzolszulfonil]-2*H*-benzimidazol-2-on

0,5 g előző lépésben előállított vegyület 20 ml THF-fel készített elegyét 10 °C-ra lehűtjük, hozzáadunk 0,06 g szemcsés nátrium-hidroxidot 1 ml vízben oldva, majd 0,6 ml klórhangyasav-fenil-észtert. Az elegyet 18 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot vízzel felvesszük, a képződött csapadékot leszűrjük, etil-acetáttal mossuk. 0,56 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 239 °C.

D) 3-(Adamant-1-il)-5-etoxi-1-[4-(*N'*,*N'*-dietyl-ureido)-2-metoxi-benzolszulfonil]-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-on

0,55 g előző lépésben előállított vegyület 20 ml DCM-mel készített oldatához hozzáadunk 2 ml dietyl-amint és az elegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Etil-acetátból végzett kristályosítás után 0,36 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 225 °C.

41. példa

3-(Adamant-1-il)-5-etoxi-1-[4-(3,3-dietyl-guanidino)-2-metoxi-benzolszulfonil]-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-on-hidroklorid monohidrát

22 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk 1,5

g 40. példa B) lépésében előállított vegyület, 1,5 g N,N-di-
etil-cián-amin, 20 ml etil-acetát és 3 ml 20 %-os etanolos
kénsavoldat elegyét. Ezután hozzáadunk 2 g N,N-dietil-cián-
amidot, 3 ml 20 %-os etanolos sósavoldatot és a forralást 5
órán keresztül folytatjuk. A reakcióelegyet lehűtjük, etil-
acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel, 1 n nátrium-
hidrogén-karbonát oldattal, majd újra vízzel mossuk, vízmentes
nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban
ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szil-
ikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/AcOEt 94:6 térfogatarányú
elegyét használjuk. A kapott terméket etanolban feloldjuk,
hozzáadunk 1 ml koncentrált sósavat és vákuumban bepároljuk.
0,2 g hidrokloridot kapunk, etanol/dietil-éter 50:50 térfogat-
arányú elegyből végzett átkristályosítás után. O.p.: 186 °C.

42. példa

5-Klór-3-(2-klór-fenil)-1-[4-(N',N'-dietil-ureido)-benzol-
szulfonil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on

0,5 g 5-klór-3-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-2H-benzimida-
zol-2-on 40 ml DMF-fel készített oldatához hozzáadunk 0,075 g
60 %-os olajos nátrium-hidridet és az elegyet 30 percig szoba-
hőmérsékleten keverjük. Ezután 0,6 g 4-(N',N'-dietil-ureido)-
benzolszulfonil-kloridot adunk hozzá és szobahőmérsékleten
újabb 4 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet jeges vízre
öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes
nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban
ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szil-
ikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/AcOEt 95:5 térfogatarányú

elegyét használjuk. 0,45 g kívánt vegyületet kapunk. O.p.: 222 °C.

43. példa

5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[4-(N',N'-dietil-ureido)-2-metoxi-benzolszulfonil]-3-(pirid-2-il)-2H-benzimidazol-2-on

A) 5-Etoxi-1,3-dihidro-1-(2-metoxi-4-nitrobenzolszulfonil)-3-(pirid-2-il)-2H-benzimidazol-2-on

Ezt a vegyületet a 37. példa A) lépésében ismertetett eljárással állítjuk elő 1 g 5-etoxi-1,3-dihidro-3-(pirid-2-il)-2H-benzimidazol-2-onból és 1,2 g 2-metoxi-4-nitrobenzolszulfonil-kloridból. Izoéterből végzett kristályosítás után 1,2 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 175 °C.

B) 1-(4-Amino-2-metoxi-benzolszulfonil)-5-etoxi-1,3-dihidro-3-(pirid-2-il)-2H-benzimidazol-2-on

1,2 g előző lépésben előállított, 0,2 g 5 %-os csontszénre vitt palládium és 200 ml etil-acetát elegyét atmoszférikus nyomáson szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 0,82 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 208 °C.

C) 5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-(fenoxi-karboxamido)-benzolszulfonil]-3-(pirid-2-il)-2H-benzimidazol-2-on

0,82 g előző lépésben előállított vegyület 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához hozzáadjuk 0,1 g szemcsés nátrium-hidroxid 20 ml vízzel készített oldatát. Ezután 1,5 ml

klór-hangyasav-fenil-észtert adunk az elegyhez és azt 2 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 0,7 g kívánt terméket kapunk, amelyet a következő lépéshez tisztítás nélkül használunk fel.

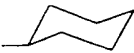
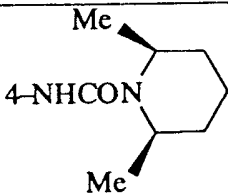
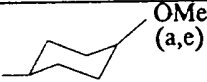
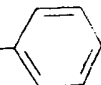
D) 5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[4-(N',N'-dietyl-ureido)-2-metoxi-benzolszulfonil]-3-(pirid-2-il)-2H-benzimidazol-2-on

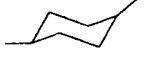
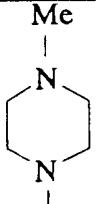
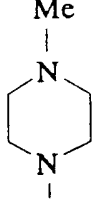
0,7 g előző lépésben előállított vegyület 20 ml DCM-mel készített oldatához hozzáadunk 1 ml dietyl-amint és az elegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, 1 n sósavoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/MeOH 99:1 térfogatarányú elegyét használjuk. ACOEt/izoéter elegyből végzett kristályosítás után 0,32 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 171 °C.

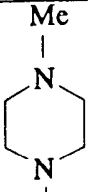
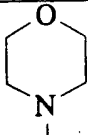
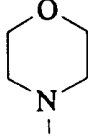
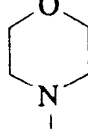
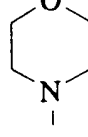
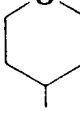
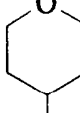
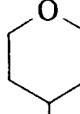
A fenti példákban ismertetett eljárással a preparátumoknál ismertetett 1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on-származékokból állítjuk elő a 3. táblázatban feltüntetett vegyületeket.

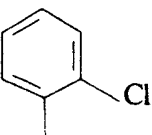
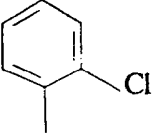
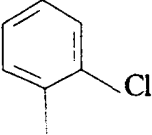
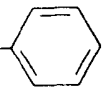
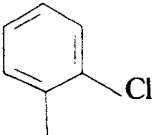
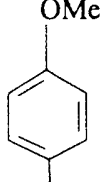
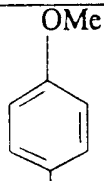
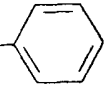
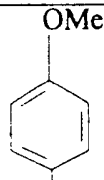
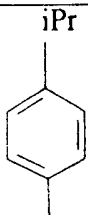
3. táblázat

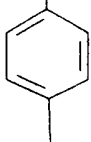
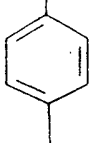
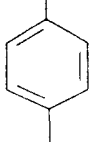
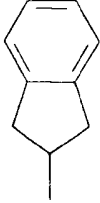
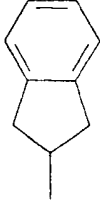
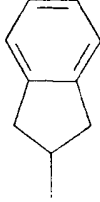
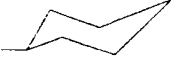
(I/3) általános képletű vegyületek

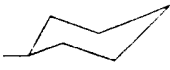
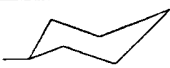
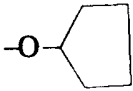
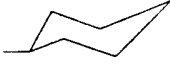
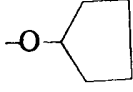
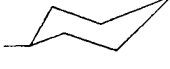
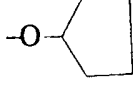
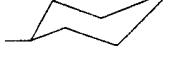
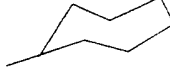
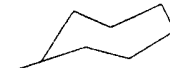
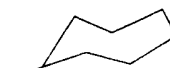
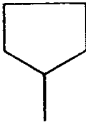
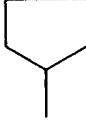
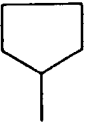
Példa- szám	R ₁	R ₃	R ₅	R ₆	O.p. (°C) a kristá- lyosítás oldószerre
*44 (1)	-OEt		2- OMe	4-NHCON $\begin{matrix} \text{Et} \\ \text{iPr} \end{matrix}$	197 izoéter /AcOEt
*45 (2)	-OEt		2- OMe		234 izoéter
*46 (3)	-OEt	$\begin{matrix} \text{Me} & \text{Me} \\ & \diagdown \quad \diagup \\ & \text{C-CH}_2\text{-OMe} \end{matrix}$	2- OMe	4-NH ₂	213
*47 (4)	-OEt	$\begin{matrix} \text{Me} & \text{Me} \\ & \diagdown \quad \diagup \\ & \text{C-CH}_2\text{-OMe} \end{matrix}$	2- OMe	4-NHCON $\begin{matrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{matrix}$	211
*48 (5)	-OEt		2- OMe	4-NO ₂	108-111
*49 (6)	-OEt		2- OMe	4-NHCOO- 	167-170 izoéter
*50 (7)	-OEt		2- OMe	4-NHCON $\begin{matrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{matrix}$	215-217 izoéter

*51 (5)	-OEt		2- OMe	4-NO ₂	136-138
*52 (6)	-OEt		2- OMe	4-NHCOO- 	150-153 izoéter
*53 (7)	-OEt		2- OMe	4-NHCON $\begin{smallmatrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{smallmatrix}$	138-140 izoéter
*54 (5)	-OEt		2- OMe	4-NO ₂	185
*55 (8)	-OEt		2- OMe	4-NH ₂	253
*56 (9)	-OEt		2- OMe	4-NHCOO- 	230-234 izoéter
*57 (10)	-OEt		2- OMe	4-NHCON $\begin{smallmatrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{smallmatrix}$	217-218 éter iso
*58 (5)	-OEt		2- OMe	4-NO ₂	200 izoéter
*59 (11)	-OEt		2- OMe	4-NHCOO- 	136

*60 (12)	-OEt		2- OMe	4-NHCON 	151 izoéter
*61 (5)	-OEt		2- OMe	4-NO ₂	193 EtOH
*62 (13)	-OEt		2- OMe	4-NH ₂	209
*63 (14)	-OEt		2- OMe	4-NHCOO 	215
*64 (7)	-OEt		2- OMe	4-NHCON 	242
*65 (3)	-OEt		2- OMe	4-NH ₂	192
*66 (14)	-OEt		2- OMe	4-NHCOO 	215
*67 (7)	-OEt		2- OMe	4-NHCON 	201
*68 (5)	-OEt	-CH ₂ CH ₂ -N 	2- OMe	4-NO ₂	172 izoéter
*69 (15)	-OEt	-CH ₂ CH ₂ -N 	2- OMe	4-NH ₂	177
*70 (14)	-OEt	-CH ₂ CH ₂ -N 	2- OMe	4-NHCOO 	135-137 izoéter

*71 (7)	-OEt	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{iPr} \\ \text{iPr} \end{smallmatrix}$	2- OMe	4-NHCON $\begin{smallmatrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{smallmatrix}$	168 izoéter
*72 (5)	-OEt		2- OMe	4-NO ₂	156 izoéter
*73 (16)	-OEt		2- OMe	4-NH ₂	214
*74 (14)	-OEt		2- OMe	4-NHCOO- 	138 izoéter
*75 (12)	-OEt		2- OMe	4-NHCON $\begin{smallmatrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{smallmatrix}$	235 izoéter
*76 (5)	-OEt		2- OMe	4-NO ₂	165 izoéter
*77 (17)	-OEt		2- OMe	4-NHCOO- 	186 izoéter
*78 (7)	-OEt		2- OMe	4-NHCON $\begin{smallmatrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{smallmatrix}$	157 izoéter
*79 (5)	-OEt		2- OMe	4-NO ₂	134-138 izoéter

*80 (18)	-OEt		2- OMe	4-NH ₂	108-115
*81 (14)	-OEt		2- OMe	4-NHCOO- 	202-205 izoéter
*82 (19)	-OEt		2- OMe	4-NHCON- 	203 izoéter
*83 (5)	-OEt		2- OMe	4-NO ₂	187
*84 (20)	-OEt		2- OMe	4-NHCOO- 	198 izoéter /EtOH
*85 (7)	-OEt		2- OMe	4-NHCON- 	207
*86 (21)	-OCH ₂ CH ₂ - OMe		2- OMe	4-NO ₂	168

*87 (18)	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{OMe}$		2- OMe	4-NH ₂	193
*88 (4)	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{OMe}$		2- OMe	4-NHCON $\begin{smallmatrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{smallmatrix}$	205 izoéter
*89 (5)			2- OMe	4-NO ₂	113
*90 (16)			2- OMe	4-NH ₂	130
*91 (4)			2- OMe	4-NHCON $\begin{smallmatrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{smallmatrix}$	222 izoéter
*92 (5)	-OEt		2- OMe	4-NO ₂	154
*93 (22)	-OEt		2- OMe	4-NH ₂	224 izoéter
*94 (4)	-OEt		2- OMe	4-NHCON $\begin{smallmatrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{smallmatrix}$	208 izoéter
*95 (21)	-OEt		2- OMe	4-NO ₂	139
*96 (23)	-OEt		2- OMe	4-NH ₂	198
*97 (14)	-OEt		2- OMe	4-NHCOO 	195 izoéter
*98 (12)	-OEt		2- OMe	4-NHCON $\begin{smallmatrix} \text{Et} \\ \text{Et} \end{smallmatrix}$	204 AcOEt/ izoéter

(1) Ezt a vegyületet a 35. példa szerinti eljárással állítjuk elő N-etil-izopropil-amin felhasználásával.

(2) Ezt a vegyületet a 35. példa szerinti eljárással állítjuk elő cisz-2,6-dimetil-piperidin felhasználásával.

(3) Ezt a vegyületet a 37. példa A), majd B) lépése szerinti eljárással állítjuk elő.

(4) Ezt a vegyületet a 37. példa C), majd D) lépésében ismertetett eljárással állítjuk elő.

(5) Ezt a vegyületet a 37. példa A) lépésében ismertetett eljárással állítjuk elő.

(6) Ezt a vegyületet a 38. példa B) lépése (hidrogénezés 70 bar nyomással), majd a 37. példa C) lépése szerinti eljárással állítjuk elő.

(7) Ezt a vegyületet a 37. példa D) lépésében ismertetett eljárással állítjuk elő.

(8) 2,9 g 54. példában előállított vegyület 30 ml THF-fel és 30 ml MeOH-val készített elegyét 1 g Raney-nikkel jelenlétében atmoszférikus nyomáson szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk.

(9) 1,3 g 55. példa szerinti vegyületet 5 ml klór-hangyasav-fenil-észterben 10 °C-on feloldunk és az elegyet 10-15 °C-on egy órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet 40 °C-on 0,1 Hgmm nyomáson bepároljuk, a maradékot jeges vízzel felvesszük, koncentrált nátrium-hidroxid hozzáadásával semlegesítjük, etil-acetáttal extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és vákuumban bepároljuk. 0,7 g kívánt terméket kapunk.

(10) 0,68 g 56. példa szerinti vegyület, 7 g dietil-amin, 20 ml THF és 20 ml etanol elegyét 40 °C-on oldódásig melegítjük. Az elegyet 20 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, a képződött csapadékot leszűrjük, izoéterrel mossuk. 0,38 g kívánt terméket kapunk.

(11) Ezt a vegyületet a 38. példa B) lépése, majd a 37. példa C) lépése szerinti eljárással állítjuk elő.

(12) Ezt a vegyületet a 38. példa D) lépésében ismertetett eljárással állítjuk elő.

(13) Ezt a vegyületet a 37. példa B) lépésében ismertetett eljárással állítjuk elő.

(14) Ezt a vegyületet a 37. példa C) lépésében ismertetett eljárással állítjuk elő.

(15) Ezt a vegyületet a 38. példa B) lépésében ismertetett eljárással (hidrogénezés 50 bar nyomással) állítjuk elő.

(16) Ezt a vegyületet a 38. példa B) lépésében ismertetett eljárással (hidrogénezés atmoszférikus nyomáson) állítjuk elő.

(17) Ezt a vegyületet a (8) lábjegyzetben ismertetett eljárással, majd a 37. példa C) lépése szerint állítjuk elő.

(18) Ezt a vegyületet a (8) lábjegyzetben ismertetett eljárással a megfelelő nitroszármazékból állítjuk elő.

(19) 1,1 g 81. példa szerinti vegyület, 5 ml dietil-amin és 20 ml tetrahidrofurán elegyét szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. Az elegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, 1 n nátrium-hidroxiddal, vízzel, 1 n sósavval, majd újra vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesz-

tilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/AcOEt 80:20 térfogatarányú elegyét használjuk.

(20) Ezt a vegyületet a 37. példa B), majd C) lépésében ismertetett eljárással állítjuk elő.

(21) Ezt a vegyületet a 40. példa A) lépésében ismertetett eljárással állítjuk elő.

(22) 0,8 g 92. példa szerinti vegyület 100 ml 96 %-os etanollal, 20 ml etil-acetáttal és 50 ml metanollal készített elegyét 0,5 g Raney-nikkel jelenlétében 2 bar nyomáson szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk.

(23) 1,4 g 95. példa szerinti vegyület 200 ml 95 %-os etanollal és 100 ml etil-acetáttal készített elegyét Raney-nikkel jelenlétében 2 bar nyomáson szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. 1,1 g kívánt terméket kapunk.

99. példa

3-Ciklohexil-5-etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-[N-(1,1-dimetil-propil)-karbamoil]-benzolszulfonil]-2H-benzimidazol-2-on

1,09 g 13. példában előállított vegyület, 1 ml 1,1-dimetil-propil-amin, 1,2 BOP, 1 ml DIPEA és 20 ml DCM elegyét szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, 1 n sósavoldattal, 1 n nátrium-hidroxid oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográf-

fiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/AcOEt 99:1 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,88 g kívánt terméket kapunk fehér színű kristályok formájában. O.p.: 219 °C.

100. példa

3-Ciklohexil-5-etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-[N-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-karbamoil]-benzolszulfonil]-2H-benzimidazol-2-on

0,620 g 13. példa szerinti vegyület, 1 ml 1,1,3,3-tetrametil-butil-amin, 0,7 g BOP, 1 ml DIPEA és 20 ml DCM elegyét szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet vízzel, 1 n sósavoldattal, 1 nátrium-hidroxid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM-t használunk. 0,28 g kívánt terméket kapunk fehér kristályok formájában. O.p.: 180 °C.

101. példa

3-Ciklohexil-5-etoxi-1,3-dihidro-1-[4-[N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-karbamoil]-2-metoxi-benzolszulfonil]-2H-benzimidazol-2-on

Ezt a vegyületet a 100. példában leírt eljárással állítjuk elő 0,5 g 13. példa szerinti vegyület 0,5 g 2-amino-2-metil-propán-1-ol, 0,6 g BOP, 1 ml DIPEA és 20 ml DCM felhasználásával. A szilikgelen végzett kromatográfiás eljárásnál eluensként DCM/MeOH 99:1 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,12 g kívánt terméket kapunk fehér kristályok formájában.

O.p.: 218 °C.

102. példa

3-Ciklohexil-5-etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-[N-(2-metil-fenil)-karbamoil]-benzolszulfonil]-2H-benzimidazol-2-on

0,44 g 13. példában előállított vegyület, 0,17 g tionil-klorid, 1 ml DMF-fel és 20 ml DCM-mel készített elegyét 6 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, az így kapott sav-kloridhoz hozzáadjuk 0,6 g o-toluidin 20 ml DCM-mel készített elegyét és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán keresztül keverjük. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, kétszer mossuk 12 n sósavoldattal, majd 3 n nátrium-hidroxid oldattal, vízzel, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/AcOEt 98:2 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,14 g kívánt terméket kapunk fehér színű kristályok formájában. O.p.: 179 °C.

103. példa

3-Ciklohexil-5-etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-[N-(tiazol-2-il)-karbamoil]-benzolszulfonil]-2H-benzimidazol-2-on

Ezt a vegyületet a 100. példában ismertetett eljárással állítjuk elő 1 g 13. példa szerinti vegyület, 0,3 g 2-amino-tiazol, 1,2 g BOP, 1 ml DIPEA és 20 ml DCM felhasználásával. A szilikagélen végzett kromatográfiás eljárásnál eluensként DCM/MeOH 99,5:0,5 térfogatarányú elegyét használjuk. Etanolból

végzett kristályosítás után 0,09 g kívánt terméket kapunk.

O.p.: 213 °C.

104. példa

3-Ciklohexil-5-etoxi-1,3-dihidro-1-[4-[N-(indan-2-il)-
karbamoil]-2-metoxi-benzolszulfonil]-2H-benzimidazol-2-on

Ezt a vegyületet a 100. példában ismertetett eljárással állítjuk elő 0,8 g 13. példa szerinti vegyület, 0,35 g 2-amino-indán-hidroklorid, 0,8 g BOP, 2 ml DIPEA és 20 ml DCM felhasználásával. A szilikagélen végzett kromatográfiás eljárásnál eluensként DCM/AcOEt 96:4 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,7 g kívánt terméket kapunk fehér színű kristályok formájában. O.p.: 160 °C.

105. példa

1-[4-[N-(Adamant-1-il)-karbamoil]-2-metoxi-benzolszulfonil]-
3-ciklohexil-5-etoxi-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on

Ezt a vegyületet a 100. példában ismertetett eljárással állítjuk elő 0,5 g 13. példa szerinti vegyület, 0,3 g 1-adamantán-amin-hidroklorid, 0,5 g BOP, 2 ml DIPEA és 25 ml DCM felhasználásával. A szilikagélen végzett kromatográfiás eljárásnál eluensként DCM/MeOH 99:1 térfogatarányú elegyét használjuk. EtOH/izoéter 80:20 térfogatarányú elegyből végzett kristályosítás után 0,27 g kívánt terméket kapunk.

106. példa

3-Ciklohexil-5-ciklopentil-oxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-
[N-(1,1-dimetil-propil)-karbamoil]-benzolszulfonil]-2H-

benzimidazol-2-on

A) 4-(3-Ciklohexil-5-ciklopentil-oxi-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-il]-szulfonil-3-metoxi-benzoészter

0,7 g 3-ciklohexil-5-ciklopentil-oxi-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on, 50 ml dimetil-formamid és 50 ml tetrahidrofurán elegyéhez több részletben hozzáadunk 0,095 g 60 %-os olajos nátrium-hidridet és az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. Ezután 0,6 g 4-metoxi-karbonil-2-metoxi-benzolszulfonil-kloridot adunk hozzá és szobahőmérsékleten 18 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet jeges vízre öntjük, a képződött csapadékot leszűrjük, vízzel, majd heptánnal mossuk. 1 g kívánt terméket kapunk, amelyet a következő lépéshez tisztítás nélkül használunk fel.

B) 4-[3-ciklohexil-5-ciklopentil-oxi-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-il]-szulfonil-3-metoxi-benzoészter

1 g előző lépésben előállított vegyület 40 ml THF-fel készített oldatához hozzáadjuk 0,2 g szemcsés nátrium-hidroxid 20 ml vízzel készített oldatát és az elegyet 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel feloldjuk, etil-acetáttal mossuk, a vizes fázist koncentrált sósav hozzáadásával pH= 1 elértéig savanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledestilláljuk. 0,56 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 245 °C.

c) 3-Ciklohexil-5-ciklopentil-oxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-[N-(1,1-dimetil-propil)-karbamoil]-benzolszulfonil]-2H-benzimidazol-2-on

Ezt a vegyületet a 100. példában ismertetett eljárással állítjuk elő 0,55 g előző lépésben előállított vegyület, 1 ml 1,1-dimetil-propil-amin, 0,6 BOP, 1,5 ml DIPEA és 20 ml DCM felhasználásával. A szilikagélen végzett kromatográfiás tisztításnál eluensként DCM/AcOEt 90:20 térfogatarányú elegyét használjuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 0,32 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 199 °C.

107. példa

3-Ciklohexil-1,3-dihidro-5-(2-metoxi-etoxi)-1-[2-metoxi-4-[N-(1,1-dimetil-propil)-karbamoil]-benzolszulfonil]-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-[3-ciklohexil-2,3-dihidro-5-(2-metoxi-etoxi)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-il]-szulfonil-3-metoxi-benzoészter

0,7 g 3-ciklohexil-1,3-dihidro-5-(2-metoxi-etoxi)-2H-benzimidazol-2-on 50 ml dimetil-formamiddal készített elegyéhez több részletben hozzáadunk 0,095 g 60 %-os olajos nátriumhidridet és az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. Ezután hozzáadunk 0,6 g 4-metoxi-karbonil-2-metoxi-benzolszulfonil-kloridot és az elegyet még 2 órán keresztül keverjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet ezután jeges vízre öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledestilláljuk. 0,8 g kívánt terméket kapunk, amelyet a követ-

kező lépéshez tisztítás nélkül használunk fel.

B) 4-[3-ciklohexil-2,3-dihidro-5-(2-metoxi-etoxi)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-il]-szulfonil-3-metoxi-benzoészter

Ezt a vegyületet a 106. példa B) lépésében ismertetett eljárással állítjuk elő 0,8 g előző lépésben előállított vegyületből. 0,6 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 105 °C.

C) 3-Ciklohexil-1,3-dihidro-5-(2-metoxi-etoxi)-1-[2-metoxi-4-[N-(1,1-dimetil-propil)-karbamoil]-benzolszulfonil]-2H-benzimidazol-2-on

Ezt a vegyületet a 99. példában ismertetett eljárással állítjuk elő 0,55 g előző lépésben előállított vegyület, 1 ml 1,1-dimetil-propil-amin, 0,6 g BOP, 1,5 ml DIPEA és 20 ml DCM felhasználásával. A szilikagélen végzett kromatográfiás tisztításnál eluensként DCM/AcOEt 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. Izoéterből melegen végzett kristályosítás után 0,4 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 163 °C.

108. példa

1-[4-(N-terc-butyl-karbamoil)-2-metoxi-benzolszulfonil]-5-etoxi-1,3-dihidro-3-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-[5-etoxi-2,3-dihidro-3-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-il]-szulfonil-3-metoxi-benzoészter észter

1 g 5-etoxi-1,3-dihidro-3-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-2H-

benzimidazol-2-on 30 ml THF-fel készített elegyéhez több részletben hozzáadunk 0,12 g 60 %-os olajos nátrium-hidridet és az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. Ezután 1,2 g 4-metoxi-karbonil-2-metoxi-benzolszulfonil-kloridot adunk hozzá és még 2 órán keresztül keverjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/AcOEt 98:2 térfogatarányú elegyét használjuk. 1,7 g kívánt terméket kapunk, amelyet a következő lépéshez tisztítás nélkül használunk.

B) 4-[5-etoxi-2,3-dihidro-3-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-2-oxo-1*H*-benzimidazol-1-il]-szulfonil-3-metoxi-benzoészav

1,7 g előző lépésben előállított vegyület 50 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához hozzáadjuk 0,1 g szemcsés nátrium-hidroxid 30 ml vízzel készített oldatát és az elegyet 5 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot 100 ml vízzel feloldjuk, etil-acetáttal mossuk, a vizes fázist koncentrált sósav hozzáadásával pH= 1 eléréséig savanyítjuk, a képződött csapadékot leszűrjük, etanollal, majd izoéterrel mossuk. 1,6 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 250 °C.

C) 1-[4-(*N*-terc-butil-karbamoil)-2-metoxi-benzolszulfonil]-5-etoxi-1,3-dihidro-3-(2-metoxi-1,1-dimetil-etil)-2*H*-benzimidazol-2-on

Ezt a vegyületet a 99. példában ismertetett eljárással állítjuk elő 0,8 g előző lépésben előállított vegyület, 2 ml terc-butil-amin, 0,8 BOP, 2 ml DIPEA és 30 ml DCM felhasználásával. A szilikagélen végzett kromatográfiás tisztításnál eluensként DCM/AcOEt 96:4 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,48 g kívánt terméket kapunk fehér színű kristályok formájában. O.p.: 181 °C.

109. példa

5-Etoxi-1,3-dihidro-3-(tetrahidropiran-4-il)-1-[2-metoxi-4-[N-(1,1-dimetil-propil)-karbamoil]-benzolszulfonil]-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-[5-etoxi-2,3-dihidro-3-(tetrahidropirán-4-il)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-il]-szulfonil-3-metoxi-benzoészter

1 g 5-etoxi-1,3-dihidro-3-(tetrahidropiran-4-il)-2H-benzimidazol-2-on, 30 ml THF és 20 ml DMF elegyéhez több részletben hozzáadunk 0,18 g 60 %-os olajos nátrium-hidridet és az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 1,2 g 4-metoxi-karbonil-2-metoxi-benzolszulfonil-kloridot adunk hozzá és szobahőmérsékleten még 3 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet 200 ml vízre öntjük, a képződött csapadékot leszűrjük, izoéterrel mossuk. Szárítás után 1,13 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 165 °C.

B) 4-[5-Etoxi-2,3-dihidro-3-(tetrahidropirán-4-il)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-il]-szulfonil-3-metoxi-benzoészter

1,13 g előző lépésben előállított vegyület 20 ml THF-fel

készített oldatához hozzáadjuk 0,5 g szemcsés nátrium-hidroxid 30 ml vízzel készített oldatát és az elegyet szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal mossuk, a vizes fázist koncentrált sósav hozzáadásával pH = 1 eléréséig savanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 0,8 g kívánt terméket kapunk.

C) 5-Etoxi-1,3-dihidro-3-(tetrahidropiran-4-il)-1-[2-metoxi-4-[N-(1,1-dimetil-propil)-karbamoil]-benzolszulfonil]-2H-benzimidazol-2-on

Ezt a vegyületet a 99. példában ismertetett eljárással állítjuk elő 0,39 g előző lépésben előállított vegyület, 1 ml 1,1-dimetil-propil-amin, 0,45 g BOP, 1 ml DIPEA és 30 ml DCM felhasználásával. A szilikagélen végzett kromatográfiás tisztításnál eluensként DCM/MeOH 99:1 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,28 g kívánt terméket kapunk fehér színű kristály formájában. O.p.: 183 °C.

110. példa

3-Cikloheptil-5-etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-[N-(1,1-dimetil-propil)-karbamoil]-benzolszulfonil]-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-[3-Cikloheptil-5-etoxi-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-il]-szulfonil-3-metoxi-benzoészter

0,7 g 3-cikloheptil-5-etoxi-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on, 50 ml dimetil-formamid elegyéhez hozzáadunk 0,095 g 60

%-os olajos nátrium-hidridet és az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. Ezután 0,7 g 4-metoxi-karbonil-2-metoxi-benzolszulfonil-kloridot adunk hozzá és éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet jeges vízre öntjük, a képződött csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk. 0,9 g kívánt terméket kapunk, amelyet a következő lépéshez tisztítás nélkül használunk fel.

B) 4-[3-cikloheptil-5-etoxi-2,3-dihidro-2-oxo-1*H*-benzimidazol-1-il]-szulfonil-3-metoxi-benzoészav

0,9 g előző lépésben előállított vegyület 40 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához hozzáadjuk 0,3 g szemcsés nátrium-hidroxid 20 ml vízzel készített oldatát és az elegyet 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Lehűtés után az elegyet koncentrált sósav hozzáadásával pH = 1 eléréséig savanyítjuk, a képződött csapadékot leszűrjük és vízzel mossuk. A csapadékot etil-acetátban feloldjuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 0,75 g kívánt terméket kapunk, amelyet a következő lépéshez tisztítás nélkül használunk fel.

C) 3-Cikloheptil-5-etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-[N-(1,1-dimetil-propil)-karbamoil]-benzolszulfonil]-2*H*-benzimidazol-2-on

Ezt a vegyületet a 99. példában ismertetett eljárással állítjuk elő 0,75 g előző lépésben előállított, 1,5 ml 1,1-dimetil-propil-amin, 0,85 g BOP, 2 ml DIPEA és 25 ml DCM felhasználásával. A szilikagélen végzett kromatográfiás tisztít-

ásnál eluensként DCM/AcOEt 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 0,26 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 192 °C.

111. példa

5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-(N,N-dimetil-karbamoil)-benzolszulfonil]-3-(pirid-2-il)-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-[5-Etoxi-2,3-dihidro-2-oxo-3-(pirid-2-il)-1H-benzimidazol-1-il]-szulfonil-3-metoxi-benzoészter

1 g 5-etoxi-1,3-dihidro-3-(pirid-2-il)-2H-benzimidazol-2-on, 25 ml DMF és 25 ml THF elegyéhez hozzáadunk 0,2 g 60 %-os olajos nátrium-hidridet és az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 1 g 4-metoxi-karbonil-2-metoxi-benzolszulfonil-kloridot adunk hozzá és szobahőmérsékleten még 3 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 1 g kívánt terméket kapunk, amelyet tisztítás nélkül használunk fel a következő lépéshez.

B) 4-[5-Etoxi-2,3-dihidro-2-oxo-3-(pirid-2-il)-1H-benzimidazol-1-il]-szulfonil-3-metoxi-benzoészter

1 g előző lépésben előállított vegyület 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához hozzáadunk 0,3 g nátrium-hidroxid pasztillát 20 ml vízben oldva, és az elegyet szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal

extraháljuk, a vizes fázist koncentrált sósav hozzáadásával pH= 1-ig savanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 0,72 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 241 °C.

C) 5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-(N,N-dimetil-karbamoil)-benzolszulfonil]-3-(pirid-2-il)-2H-benzimidazol-2-on

0,72 g előző lépésben előállított vegyület, 0,17 g dimetil-amin-hidroklorid, 2 ml DIPEA, 0,9 g BOP és 20 ml DCM elegyét szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, vízzel, 1 n sósavoldattal, majd 1 n nátrium-hidroxid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/AcOEt 85:15 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,2 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 201 °C.

112. példa

5-Etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-[N-(1,1-dimetil-propil)-karbamoil]-benzolszulfonil]-3-(pirid-2-il)-2H-benzimidazol-2-on

0,3 g 111. példa B) lépésében előállított vegyület, 0,5 ml 1,1-dimetil-propil-amin, 0,5 ml DIPEA, 0,35 g BOP és 20 ml DCM elegyét szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, 1 n sósavoldattal, majd 1 n nátrium-hidroxid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett

megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/AcOEt 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 0,15 g kívánt terméket kapunk.

NMR spektrum (200 MHz, DMSO) δ : 0,7 ppm: t, 3H; 1,25 ppm: m, 9H; 1,7 ppm: q, 2H; 3,55 ppm: s, 3H; 3,95 ppm: q, 2H; 6,7-8,7 ppm: m, 11H.

113. példa

3-Ciklopentil-5-etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-[N-(1,1-dimetil-propil)-karbamoil]-benzolszulfonil]-2H-benzimidazol-2-on

A) 4-[3-Ciklopentil-5-etoxi-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-il]-szulfonil-3-metoxi-benzoészter

Ezt a vegyületet a 107. példa A) lépésében ismertetett eljárással állítjuk elő 1 g 3-ciklopentil-5-etoxi-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on és 1,2 g 4-metoxi-karbonil-2-metoxi-benzolszulfonil-klorid felhasználásával. A szilikagélen végzett kromatográfiás tisztításnál eluensként DCM/AcOEt 95:5 térfogatarányú elegyét használjuk. 1,4 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 151 °C.

B) 4-[3-Ciklopentil-5-etoxi-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-il]-szulfonil-3-metoxi-benzoészter

Ezt a vegyületet a 106. példa B) lépésében ismertetett eljárással állítjuk elő 1,4 g előző lépés szerinti vegyületből. 0,9 g kívánt terméket kapunk, amelyet tisztítás nélkül

használunk fel a következő lépéshez.

C) 3-Ciklopentil-5-etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-[N-(1,1-dimetil-propil)-karbamoil]-benzolszulfonil]-2*H*-benzimidazol-2-on

0,9 g előző lépésben előállított vegyület, 2 ml 1,1-dimetil-propil-amin, 1 g BOP, 3 ml DIPEA és 30 ml DCM elegyét szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/AcOEt 90:10 térfogatarányú elegyét használjuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 0,32 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 210 °C.

114. példa

5-Klór-3-(3-klór-fenil)-1,3-dihidro-1-(2,4-dimetoxi-benzolszulfonil)-2*H*-benzimidazol-2-on

2 g 5-klór-3-(3-klór-fenil)-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-on 170 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát -40 °C-ra lehűtjük és hozzáadunk 0,97 g kálium-tercier-butilátot. Az elegyet -10 °C-on 30 percig keverjük, majd -50 °C-ra lehűtjük és hozzáadjuk 1,7 g 2,4-dimetoxi-benzolszulfonil-klorid 70 ml THF-fel készített oldatát. Az elegyet 2 órán keresztül keverjük, hagyjuk hőmérsékletét szobahőmérsékletig emelkedni, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot vízzel felvesszük, DCM-mel extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszárítjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Ciklohexán/DCM 90:10 térfogatarányú elegyéből végzett kristályosítás után 2,3 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 173 °C.

115. példa

3-Ciklohexil-5-etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-[N-(2-dimetil-amino-1,1-dimetil-etil)-karbamoil]-benzolszulfonil]-2H-benzimidazol-2-on

1 g 13. példa szerint előállított vegyület, 1 g 2-dimetil-amino-1,1-dimetil-etil-amin (amelyet a J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 10-12 irodalmi helyen ismertetett eljárással állítunk elő), 1 g BOP, 1 ml DIPEA és 20 ml DCM elegyét szobahőmérsékleten 16 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal extraháljuk, 1 n nátrium-hidroxid oldattal mossuk, etil-acetáttal extraháljuk, 6 n sósavoldattal mossuk, a vizes savas fázist 2 n nátrium-hidroxid hozzáadásával lúgosítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfát felett megszáritjuk és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként DCM/MeOH 99:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Izoéterből végzett kristályosítás után 0,65 g kívánt terméket kapunk. Op: 161 °C.

116. példa

3-Ciklohexil-5-etoxi-1,3-dihidro-1-[2-metoxi-4-[N-(2-dimetil-amino-1,1-dimetil-etil)-karbamoil]-benzolszulfonil]-2H-benzimidazol-2-on-fumarát

0,48 g 115. példában előállított vegyület, 0,05 g fumársav és 15 ml aceton elegyét 5 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. Éterből végzett kristályosítás után 0,13 g kívánt terméket kapunk. O.p.: 135 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek, ahol R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom; hidroxilcsoport; 1-7 szénatomos omega-halogén-alkoxi-csoport; halogénatom; 1-7 szénatomos alkilcsoport; trifluor-metil-csoport; 1-7 szénatomos alkoxicssoport; 1-7 szénatomos polihalogén-alkoxi-csoport; 2-7 szénatomos omega-hidroxi-alkoxi-csoport; omega-metoxi-alkoxi-csoport, amelyben az alkilrész 2-7 szénatomos; 2-7 szénatomos szabad vagy egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált omega-amino-alkoxi-csoport; 3-7 szénatomos cikloalkoxicssoport; cikloalkil-metoxi-csoport, amelyben a cikloalkilcsoport 3-7 szénatomos; fenoxicssoport; benzil-oxi-csoport; 1-7 szénatomos alkil-tio-csoport; fenil-tio-csoport; nitrocssoport; szabad vagy egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált aminocssoport; cianocssoport; 1-7 szénatomos alkil-karbonil-csoport; formilcsoport; benzoilcsoport; 1-6 szénatomos alkil-karbonil-oxi-csoport; benzoil-oxi-csoport; formil-oxi-csoport; 1-7 szénatomos alkil-szulfonamido-csoport; fenil-szulfonamido-csoport; benzil-szulfonamido-csoport; 1-7 szénatomos alkil-karbonil-amino-csoport; 1-7 szénatomos alkoxi-karbonil-amido-csoport; szubsztituálatlan vagy fenil-, benzil- vagy egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált ureidocssoport; szubsztituálatlan vagy 1-fenil-, 1-benzil- vagy egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált tioureidocssoport;

- R^3 jelentése R^4 ; 1-8 szénatomos alkilcsoport; R^4 csoporttal szubsztituált 1-8 szénatomos alkiléncsoport; 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált 1-8 szénatomos alkiléncsoport; indanilcsoport; hexahidroindanilcsoport; adamantilcsoport; noradamantilcsoport; norbornilcsoport; 1-di(1-7 szénatomos alkil)-amino-csoporttal, karboxil-csoporttal, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal, hidroxilcsoporttal, tetrahidropirán-2-il-oxi-csoporttal, 1-4 szénatomos alkoxi-1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal vagy fenil-(1-2 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoporttal vagy fenil-(1-2 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoporttal szubsztituált ciklohexilcsoport;
- R^4 jelentése egy $-N-R^{16}R^{17}$ általános képletű csoport; szubsztituálatlan vagy egyszeresen vagy kétszeresen 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport; Ar csoport; furilcsoport; tienilcsoport; pirrolilcsoport; triazolilcsoport; tetrazolilcsoport; piridilcsoport; piridil-N-oxid-csoport; pirimidinilcsoport; pirazolilcsoport; pirazinilcsoport; tetrahidropirán-4-il-csoport; azetidin-3-il-csoport, amely 1-es helyzetben R^{18} csoporttal szubsztituálva van; piperid-4-il-csoport, amelyet 1-es helyzetben R^{18} csoporttal szubsztituálva van vagy 1-es helyzetben egy vagy két 1-7 szénatomos alkil- és/vagy egy vagy két benzilcsoporttal diszubsztituálva van; pirrolidinilcsoport; perhidroazepinilcsoport; morfolinilcsoport;
- R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom; halogénatom; 1-7 szénatomos

alkilcsoport; trifluor-metil-csoport; cianocsoport, nitrocsoport; hidroxil-amino-csoport; karboxilcsoport; szubsztituált vagy 1-es helyzetben 1-7 szénatomos alkilcsoporttal és/vagy 3-as helyzetben egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal, egy fenil- vagy egy benzilcsoporttal és/vagy 2-es helyzetben cianocsoporttal szubsztituált guanidincsoport; $-OR^7$ általános képletű csoport; $-SR^7$ általános képletű csoport; 1-7 szénatomos alkil-karbonil-csoport; formilcsoport; benzoilcsoport; 1-7 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport; fenoxi-karbonil-csoport; benzil-oxi-karbonil-csoport; egy $-CONR^{19}R^{20}$ általános képletű csoport; $CSNR^{11}R^{27}$ általános képletű csoport; $-SO_2-NR^{21}R^{22}$ általános képletű csoport; 1-7 szénatomos alkil-szulfonamido-csoport; benzil-szulfonamido-csoport; $NHSO_2Ar$ általános képletű csoport; $-NR^8R^9$ általános képletű csoport; $-CO-NH-CR^{10}R^{23}-CO-R^{12}$ általános képletű csoport; $-CH_2NR^8R^9$ általános képletű csoport;

R^7 jelentése hidrogénatom; 1-7 szénatomos alkilcsoport; fenilcsoport; benzilcsoport; 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport; 2-7 szénatomos alkenilcsoport; omega-halogén-2-7 szénatomos alkilcsoport; polihalogén-1-7 szénatomos alkilcsoport; omega-hidroxil-2-7 szénatomos alkilcsoport; 1-7 szénatomos alkil-karbonil-csoport; formilcsoport; benzoilcsoport; omega-karboxi-1-7 szénatomos alkilcsoport; omega-(1-7 szénatomos alkoxi-karbonil)-1-7 szénatomos alkil-csoport; omega-benzil-oxi-karbonil-1-7 szénatomos alkilcsoport; omega-amino-2-7 szénatomos alkilcsoport, amelyben az aminocsoport szabad vagy egy vagy két

1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva van vagy ammóniumion formában van; omega-karbamoil-1-7 szénatomos alkilcsoport, amelyben a karbamoilrész szabad vagy egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva van;

R^8 és R^9 jelentése hidrogénatom; 1-7 szénatomos alkilcsoport;

CH_2Ar általános képletű csoport;

R^9 jelenthet továbbá Ar csoportot; 3-8 szénatomos alkenil-csoportot; 1-7 szénatomos alkil-karbonil-csoportot; formilcsoportot; 1-7 szénatomos alkil-tio-karbonil-csoportot; 3-7 szénatomos cikloalkil-karbonil-csoportot; 3-7 szénatomos cikloalkil-tiokarbonil-csoportot; omega-amino-2-7 szénatomos alkil-karbonil-csoportot, amelyben az aminocsoport szabad vagy egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva van; omega-hidroxi-1-7 szénatomos alkil-karbonil-csoportot; omega-benzil-oxi-1-7 szénatomos alkil-karbonil-csoportot; piridil-karbonil-csoportot; metil-piridil-karbonil-csoportot; tienil-karbonil-csoportot; $-CO-Ar$ általános képletű csoportot; $-CO-CH_2-Ar$ általános képletű csoportot; 1-7 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportot; fenoxi-karbonil-csoportot; fenoxi-tiokarbonil-csoportot; benzil-oxi-karbonil-csoportot; $-CO-CR^{10}-R^{23}-NR^{11}R^{27}$ általános képletű csoportot; $-CR^{10}R^{23}COR^{12}$ általános képletű csoportot; $-(CH_2)_tCOR^{12}$ általános képletű csoportot; $-CO(CH_2)_uCOR^{12}$ általános képletű csoportot; $-CONR^{14}R^{24}$ általános képletű csoportot; $-CSNR^{14}R^{24}$ általános képletű csoportot; egy heterociklusos csoportot a következők közül: pirazolil-, imida-

zolil-, triazolil-, tetrazolil-, piridil-, piridazinil-,
pyrimidinil-, tiazolilcsoport; vagy

R⁸ és R⁹ a kapcsolódó nitrogénatommal együtt hidantoin-, N-
metil-hidantoin-csoportot vagy egy a következők közül
választott heterociklusos csoportot alkot: morfolin-4-
il-, pirrol-1-il-, delta-3-pirrolin-1-il-, pirrolidin-1-
il-, izoindolil-2-il-, amelyben a benzolgyűrű szubsztí-
tuátlan vagy egy halogénatommal, 1-7 szénatomos alkil-
csoporttal, trifluor-metil- vagy metoxicssoporttal szubsztí-
tuálva van;

R¹⁰ és R²³ jelentése hidrogénatom; 1-7 szénatomos alkilcso-
port; benzilcsoport; vagy

R¹⁰ és R²³ a kapcsolódó szénatommal együtt 3-7 szénatomos
cikloalkilcsoportot alkot;

R¹¹ és R²⁷ jelentése hidrogénatom vagy 1-7 szénatomos alkil-
csoport;

R¹² jelentése hidroxilcsoport; 1-7 szénatomos alkoxicssoport;
szabad vagy egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal
szubsztituált aminocsoport;

R¹⁴ és R²⁴ jelentése hidrogénatom; 1-7 szénatomos alkilcso-
port; R²⁴ jelenthet továbbá R¹⁵ csoporttal szubsztituált
1-7 szénatomos alkilcsoportot; Ar-csoportot; 3-7 szénato-
mos cikloalkilcsoportot; adamantilcsoportot; vagy

R¹⁴ és R²⁴ a kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy heterocik-
lusos csoportot alkot a következők közül: morfolin-, tio-
morfolin-, piperazin-, azetidin-, pirrolidin-, piperidin-
vagy perhidroazepinbőlk képzett csoport, ahol a heterocik-
lusos csoport szubsztituátlan vagy egy vagy több metil-

csoporttal, egy fenilcsoporttal, egy szabad vagy védett aminocsoporttal szubsztituálva van;

R¹⁵ jelentése Ar-csoport; piridilcsoport; hidroxilcsoport; 1-7 szénatomos alkoxicssoport; -NR¹¹R²⁷ általános képletű csoport; karboxilcsoport; 1-7 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport;

R¹⁶ és R¹⁷ jelentése hidrogénatom vagy 1-7 szénatomos alkil-csoport, vagy

R¹⁶ és R¹⁷ a kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy a következők közül választott heterociklusos csoportot alkot: morfolin-, tiomorfolin-, azetidin-, pirrolidin-, piperidin-, 4-es helyzetben R¹⁸ csoporttal szubsztituált piperazin- vagy perhidroazepin-;

R¹⁸ jelentése hidrogénatom; 1-7 szénatomos alkilcsoport; benzilcsoport; 1-7 szénatomos alkil-karbonil-csoport; formilcsoport; benzoilcsoport; 1-7 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport; fenoxi-karbonil-csoport; szabad vagy egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált karbamoilcsoport;

R¹⁹ és R²⁰ jelentése hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos alkil-csoport; R²⁰ jelenthet továbbá szubsztituálatlan vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkilcsoportot; Ar-csoportot; piridilcsoportot; metil-piridil-csoportot; 1-es helyzetben R¹⁸ csoporttal szubsztituált piperid-4-il-csoportot; piperid-1-il-csoportot; pirrolidin-1-il-csoportot; morfolin-4-il-csoportot; tiazol-2-il-csoportot; indanilcsoportot; adaman-tilcsoportot; egy vagy több halogénatommal vagy R²⁶ cso-

porttal szubsztituált 1-7 szénatomos alkilcsoportot; vagy
 R^{19} és R^{20} a kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy R^{25} hetero-
ciklusos csoportot alkot;
 R^{21} és R^{22} jelentése hidrogénatom vagy 1-7 szénatomos alkil-
csoport; vagy
 R^{21} és R^{22} a kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy R^{25} hetero-
ciklusos csoportot alkot;
 R^{25} jelentése morfolin-4-il-csoport; tiomorfolin-4-il-cso-
port; azetidin-1-il-csoport, amely adott esetben 3-as
helyzetben $-NR^{11}R^{27}$ csoporttal, 1-7 szénatomos alkil-
csoporttal, fenilcsoporttal, benzilcsoporttal vagy 1-7
szénatomos alkil-karbonil-csoporttal szubsztituálva van;
perhidroazepin-1-il-csoport; piperazin-1-il-csoport,
amely adott esetben 4-es helyzetben 1-7 szénatomos alkil-
csoporttal, fenilcsoporttal, benzilcsoporttal, 1-7 széna-
tomos alkil-karbonil-csoporttal, 1-7 szénatomos alkoxi-
karbonil-csoporttal vagy benzil-oxi-karbonil-csoporttal
szubsztituálva van; piperid-1-il-csoport, amely adott
esetben 4-es helyzetben 1-7 szénatomos alkilcsoporttal,
fenilcsoporttal, benzilcsoporttal, 1-7 szénatomos alkil-
karbonil-csoporttal, $-NR^{11}R^{27}$ általános képletű csoport-
tal szubsztituálva van; pirrolidin-1-il-csoport, amely
adott esetben 1-7 szénatomos alkilcsoporttal, fenilcso-
porttal, benzilcsoporttal, 1-7 szénatomos alkil-karbonil-
csoporttal, hidroximetil-csoporttal, karboxilcsoporttal,
1-7 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal, szubsztituá-
latlan vagy egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal
szubsztituált karbamoilcsoporttal szubsztituálva van;

- R^{26} jelentése hidroxilcsoport; 1-7 szénatomos alkoxicssoport; cianocsoport; karboxilcsoport; 1-7 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport; benzil-oxi-karbonil-csoport; $-NR^{11}R^{27}$ általános képletű csoport, szabad vagy egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált karbamoilcsoport; pirrolidin-1-il-karbonil-csoport; piperid-1-il-karbonil-csoport; perhidroazepin-1-il-karbonil-csoport; Ar-csoport; 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport; adamantil-csoport; heterociklusos csoport a következők közül: piridil-, metil-piridil-, furanil-, tetrahidrofuranil-, tienil-, metil-tienil-, pirrolidin-1-il-, piperid-1-il- vagy perhidroazepin-1-il-csoport;
- Ar jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egyszeresen vagy többszörösen szubsztituálva van, ahol a szubsztituens jelentése halogénatom, 1-7 szénatomos alkilcsoport, trifluor-metil-csoport, hidroxil-, 1-7 szénatomos alkoxi-, karboxil-, 1-7 szénatomos alkoxi-karbonil-, 1-7 szénatomos alkil-karbonil-oxi-, nitro-, ciano-, amino-, 1-7 szénatomos alkil-amino-, di(1-7 szénatomos alkil)-amino-csoport, ahol a szubsztituensek lehetnek azonosak vagy különbözők,
- t értéke 2 és 5 közötti egész szám,
- u értéke 0 és 5 közötti egész szám,
- m értéke 1 vagy amikor R^6 jelentése halogénatom, 1-7 szénatomos alkil- vagy 1-7 szénatomos alkoxicssoport, akkor m értéke lehet 2, 3 vagy 4 is, vagy $(R^6)_m$ jelenthet m darab szubsztituenst, amelyek jelentése különböző, így lehet halogénatom, 1-7 szénatomos alkil- vagy 1-7 szénatomos

alkoxicsoport.

és sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét alkotó (I_a) általános képletű vegyületek, ahol

R_I jelentése 1-4 szénatomos alkoxicsoport, klór- vagy fluoratom, R_V jelentése hidrogénatom vagy metoxicsoport,

R_{VI} jelentése 1-7 szénatomos alkil-karboxamido-csoport, $-NHCO-Ar$ általános képletű csoport, $-CONR^{19}R^{20}$ általános képletű csoport, $NR^8CONR^{14}R^{24}$ általános képletű csoport, 1-7 szénatomos alkoxicsoport, szabad vagy egy vagy két 1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált aminocsoport; és

R^3 , Ar , R^8 , R^{19} , R^{20} , R^{14} és R^{24} jelentése az 1. igénypont szerinti, és sóik.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét alkotó (I_b) általános képletű vegyületek, ahol

R^{I} jelentése etoxicsoport vagy klóratom;

R^{III} jelentése ciklohexil- vagy Ar -csoport;

R^V jelentése hidrogénatom vagy metoxicsoport;

R^{VI} jelentése $-CONR^{19}R^{20}$ általános képletű csoport vagy

$NR^8CONR^{14}R^{24}$ általános képletű csoport, és

Ar , R^{19} , R^{20} , R^8 , R^{14} és R^{24} jelentése az 1. igénypont szerinti,

és sóik.

4. Eljárás az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek és sóik előállítására, **azzal jellemezve, hogy**

1) egy (II) általános képletű vegyületet, ahol R'^1 , R'^2 és R'^3 jelentése sorrendben vagy R^1 , R^2 és R^3 , amelyek jelentése ugyanaz, mint az (I) általános képletben, vagy R^1 , R^2 és R^3 prekursorai, egy (III) általános képletű benzolszulfonil-halogeniddel reagáltatunk, ahol R'^5 és R'^6 jelentése sorrendben megegyezik R^5 és R^6 jelentésével, amelyek jelentése ugyanaz, mint az (I) általános képletben, vagy R^5 és R^6 prekursorai, és

2) amikor R'^1 jelentése megegyezik R^1 jelentésével, R'^2 jelentése megegyezik R^2 jelentésével, R'^3 jelentése megegyezik R^3 jelentésével, R'^5 jelentése megegyezik R^5 jelentésével és R'^6 jelentése megegyezik R^6 jelentésével, akkor a kapott (I) általános képletű vegyületet izoláljuk, vagy

3) amikor az R'^1 , R'^2 , R'^3 , R'^5 és/vagy R'^6 csoportok közül az egyik csoport jelentése R^1 , R^2 , R^3 , R^5 és/vagy R^6 prekuzora, akkor a kapott (I') általános képletű vegyületnek nevezett vegyületet továbbreagáltatjuk és az R'^1 , R'^2 , R'^3 , R'^5 és/vagy R'^6 csoport közül valamelyik csoportot R^1 , R^2 , R^3 , R^5 és/vagy R^6 csoporttá alakítva (I) általános képletű vegyülethez jutunk, és

4) kívánt esetben a 2) vagy 3) pont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet sójává alakítjuk.

5. Gyógyszerkészítmények, amelyek hatóanyagként egy az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet vagy annak gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazzák.

6. Gyógyszerkészítmények, amelyet egy az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet vagy annak gyógyászatilag alkalmazható sóját és egy másik hatóanyagot tartalmaznak.

7. Gyógyszerkészítmények, amelyek két az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaznak, amelyek közül az egyik a V_1 receptor specifikus antagonistája, és a másik a V_2 receptor specifikus antagonistája.

8. Gyógyszerkészítmények, amelyek két az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaznak, ahol az egyik a V_1 receptor specifikus antagonistája, és a másik az oxitocin specifikus antagonistája.

A meghatalmazott:

Szabadalmi és Védjegy Irod...
12

3 lap 191,

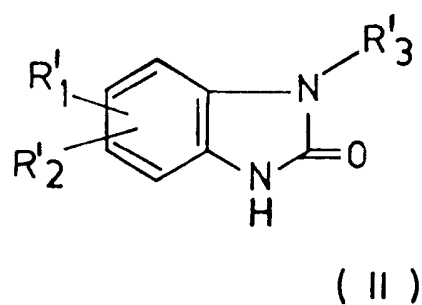
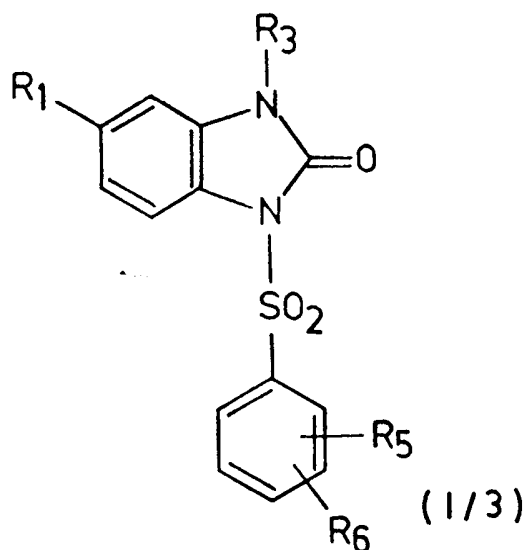
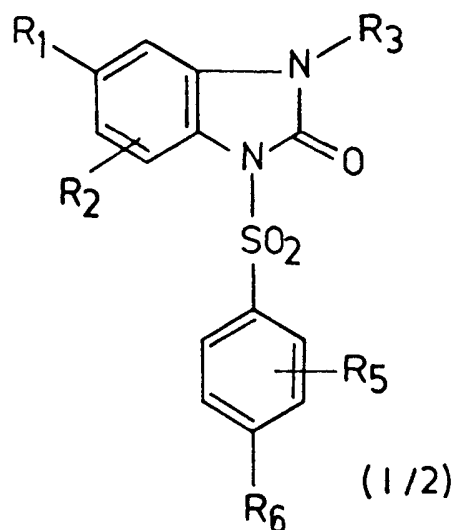
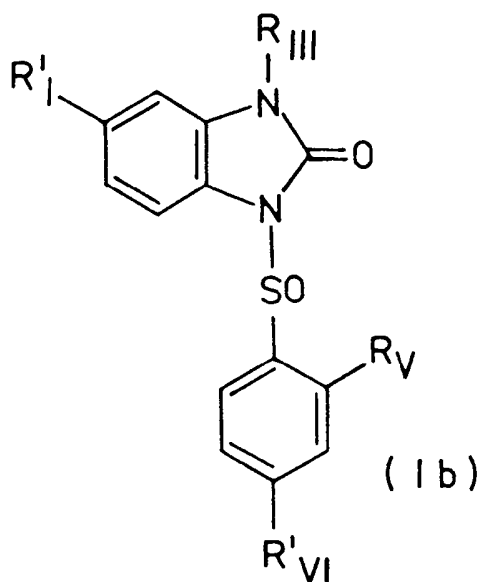
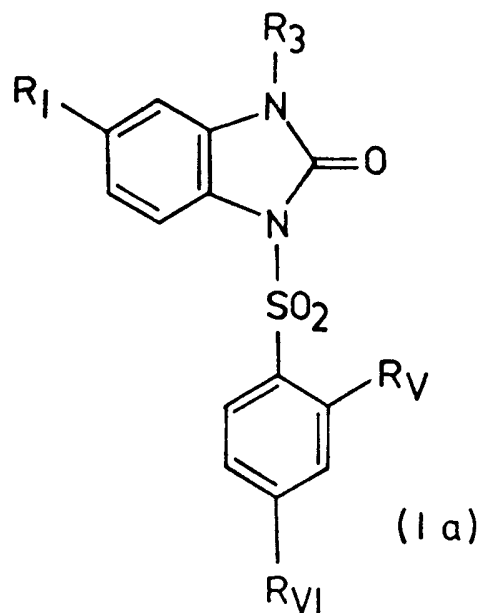
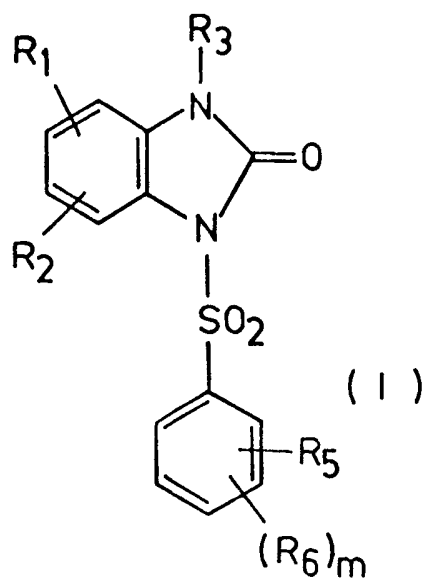
K. EP

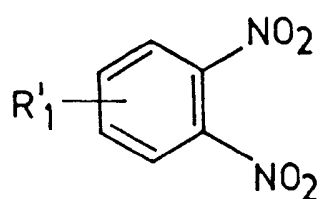
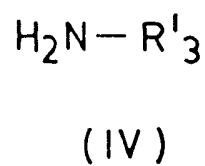
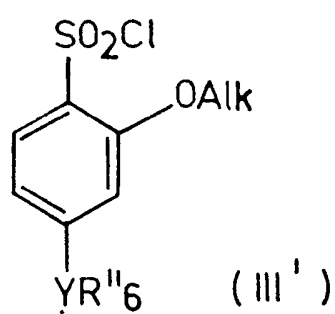
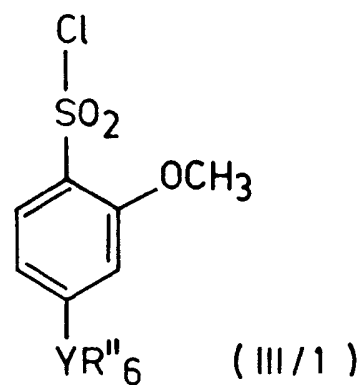
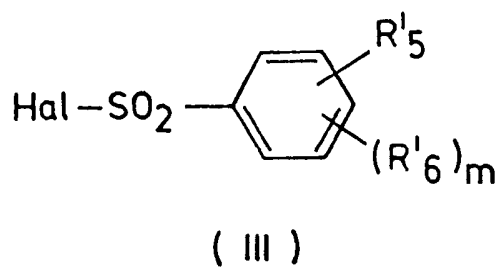
2238/45

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

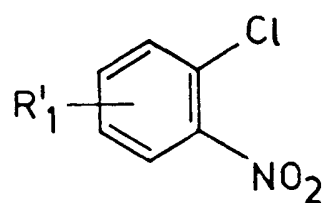
780

67801_{3/1}

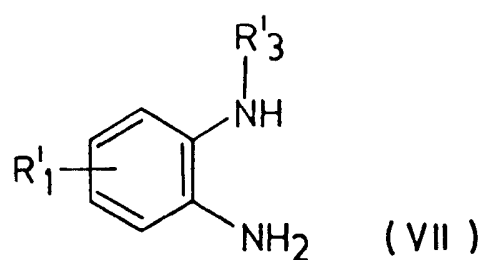
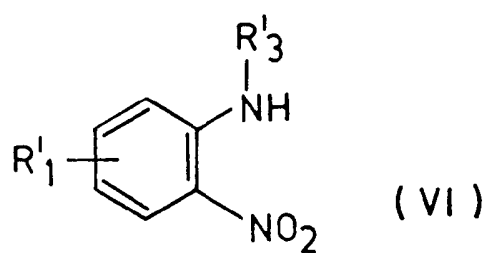


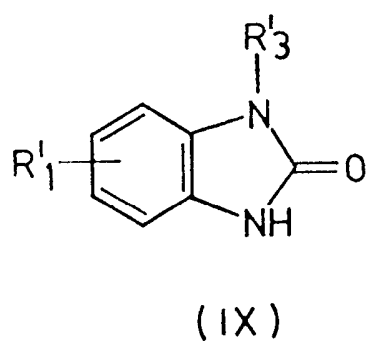
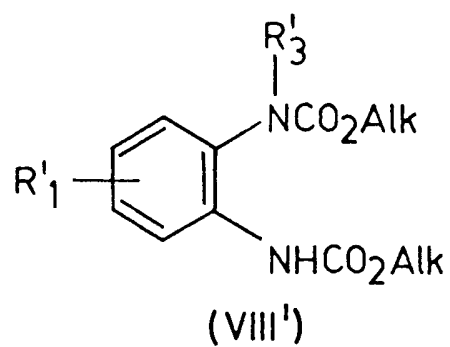
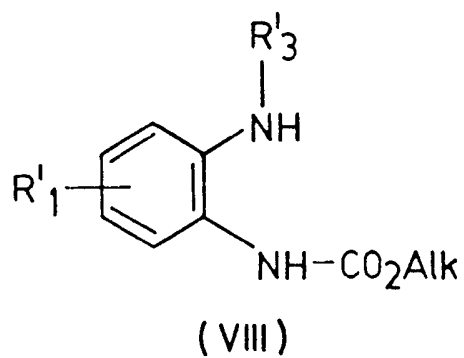


vagy



(V)





1. reakcióvázlat

