

P0302067 ^{új} GUANIDINO BENZAMID-SZÁRMAZÉKOK ^{ezeket tartalmazó}
 gyógyszerkészítmények és alkalmazásuk
 KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

A találmány (IA), (IB), (IIA) és (IIB) általános kép-
 5 letű új vegyületekre vonatkozik, amelyek melanocortin-4 re-
 ceptor (MC4-R) agonista hatással rendelkeznek, így az MC4-R
 aktiválásával például elhízottság és II-típusú diabétesz
 kezelésére alkalmazhatók.

A képletekben $R^1 - R^{10}$ jelentése szubsztituált vagy nem-
 10 szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-,
 cikloalkenil-, aril-, valamint telített vagy aromás hetero-
 ciklusos csoport, $R^6 - R^9$ ezenkívül halogénatomot, hid-
 roxil-, ciano- vagy nitrocsoportot, vagy pedig szubszti-
 tuált vagy nem szubsztituált alkoxi-, amino- vagy aminokar-
 15 bonilcsoportot is képviselhet, továbbá W, X, Y és Z közül
 legalább az egyik nitrogénatomot jelent.

jelölés: (IA), (IB), (IIA), (IIB)

Kiadási dátum

~~ÚJ~~ GUANIDINO BENZAMID-SZÁRMAZÉKOK, ezek +
tartalmazó propeptidok és alkalmazásuk

A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyköre

A találmány melanocortin-4 receptor (MC4-R) agonista
5 vegyületekre és előállítási eljárásukra, valamint melano-
cortin-4 receptorok által közvetített betegségek gyógyítá-
sában történő alkalmazásukra vonatkozik. Ilyen betegségek
például az elhízottság és a diabétesz, a gyógyítás pedig a
melanocortin-4 receptorok találmány szerinti vegyületekkel
10 történő aktiválásán alapszik.

A találmány háttere

A melanocortinok olyan peptidek, amelyek a pro-
-opiomelanocortin poszt-transzlációs feldolgozásával kép-
ződnek, és ismertes, hogy fiziológiai aktivitások széles
15 körét mutatják. A természetes melanocortinok közé tartoznak
például a különféle típusú melanocita-stimuláló hormonok
- így az α -MSH, β -MSH, γ -MSH - és az ACTH. Ezek közül az
 α -MSH-t és az ACTH-t tekintik fő endogén melanocortinoknak.

A melanocortinok a melanocortin receptorokon (MC-R)
20 keresztül fejtik ki hatásukat. E receptorok a G-proteinnel
kapcsolt receptorok alcsoportját képezik. Legalább öt kü-
lönböző receptor altípus létezik (MC1-R - MC5-R). Az MC1-R
a bőr és haj pigmentációját közvetíti. Az MC2-R az ACTH
szteroidogenezisre gyakorolt hatását közvetíti a mellékve-
25 sében. Az MC3-R és az MC4-R főleg az agyban expresszálódik.
Az MC5-R-ről feltételezik, hogy a külső elválasztású mi-
rigyrendszer esetén van szerepe.

A melanocortin-4 receptor (MC4-R) egy hét-transzmemb-
rános receptor. Az MC4-R részt vehet a vizuális és szenzo-
30 ros információk áramlásának modulálásában, koordinálhatja a
szenzomotoros szabályozás szempontjait és/vagy részt vehet
a szív irányába ható automatikus kiáramlás modulálásában
[K. G. Mountjoy et al., Science, 257:1248-125 (1992)]. Je-

lentős megfigyelés, hogy egerek esetén e receptor genetikai inaktiválása hiperfágiával, hiperinzulinémiával és hyperglikémiával társult elhízottság érettkori kialakulásának kifejlődését eredményezte [D. Husznar et al., *Cell*,
5 **88(1)**:131-41 (1997)]. Az MC4-R-t más betegségekkel is kapcsolatba hozták, így a merevedési zavarokkal, szív-érrendszeri rendellenességekkel, idegsérülésekkel vagy -rendellenességekkel, gyulladással, lázzal, gondolkodási rendellenességekkel és szexuális viselkedési zavarokkal [M. E.
10 Hadley & C. Haskell-Leuvano, „The pro-opiomelanocortin system”, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **885**:1 (1999)].

Ezenkívül az endogén melanocortin receptorokkal kapcsolatos megfigyelések arra utalnak, hogy az MC4-R részt vehet az endogén energiaszabályozásban. Így például egy
15 agouti protein normálisan a bőrben expresszálódik, és a pigmentációban részt vevő MC1-R bőr-MC receptor antagonistája [M. M. Ollmann et al., *Science*, **278**:135-138 (1997)]. Egerekben azonban az agouti protein túlexpresszálása MC1-R antagonizmus miatt kialakuló sárga bőrszint,
20 valamint MC4-R antagonizmus miatt kialakuló fokozott táplálékfelvételt és testtömegnövekedést eredményez [L. L. Kiefer et al., *Biochemistry*, **36**:2084-2090 (1997); D. S. Lu et al., *Nature*, **371**:799-802 (1994)]. Egy agouti proteinnel rokon agouti protein homológ (AGRP) antagonizálja az
25 MC4-R-t, azonban az MC1-R-t nem [T. M. Fong et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **237**:629-631 (1997)]. Az AGRP egereknek adagolva fokozza a táplálékfelvételt és elhízottságot okoz, azonban nem változtatja meg a pigmentációt [M. Rossi et al., *Endocrinology*, **139**:4428-4431 (1998)].
30 Ezek a kutatási eredmények arra utalnak, hogy az MC4-R részt vesz az energiaszabályozásban, és így az elhízottság kezelésére szolgáló gyógyszerek tervezésében ésszerű e receptorokat célba venni.

Az MC4-R-rel és ennek az elhízottság etiológiájában, valamint a táplálékfelvételben játszott ki nem derített szerepével kapcsolatban ismertettek vegyületeket és készítményeket, amelyek az MC4-R agonistájaként vagy antagonistájaként hatnak. Így például az US-6 060 589 számú irat olyan polipeptideket ismertet, amelyek képesek modulálni a melanocortin receptorok szignálaktivitását. Az US-6 054 556 és US-5 731 408 számú irat szintén MC4-R receptor agonista és antagonistá hatású, gyűrűs szerkezetű laktám heptapeptideket ismertet. A WO 01/10842 számú irat számos, különböző szerkezetű, MC4-R-kötő vegyületet, valamint a vegyületek MC4-R-rel kapcsolatos rendellenességek kezelésében való alkalmazását ismerteti. Az ismertetett vegyületek közül néhány amidino- és guanidinocsoportot tartalmazó arén- vagy heteroarén-származék.

Más, különböző biológiai aktivitással rendelkező, guanidinocsoportot tartalmazó vegyületek is ismertek. Így például az US-4 732 916 számú irat (Sato et al.) fekélyellenes ágensként alkalmazható guanidin-származékokat; az US-4 874 864, US-4 949 891 és US-4 948 901 (Schnur et al.), valamint az EP-0343 894 számú irat proteáz-inhibitor, valamint anti-plazmin és anti-trombin ágensként alkalmazható guanidin-származékokat; az US-5 352 704 (Okuyama et al.) vírusellenes ágensként alkalmazható guanidino-származékokat ismertet. Guanidin-származékokat más iratok is ismertetnek. Így például az US-6 030 985 számú iratban (Gentile et al.) ismertetett guanidin-származékok olyan állapotok kezelésében és megelőzésében alkalmazhatók, ahol a nitrogénoxid-szintetáz gátlása hasznos, ilyen állapotok például a stroke, skizofrénia, szorongás és fájdalom. Az US-5 952 381 (Chen et al.) néhány guanidin-származék $\alpha_v\beta_3$ -integrinek szelektív gátlására vagy antagonistizálására történő alkalmazását ismerteti.

A guanidin különböző 5-, 6- és 7-tagú telített 1-azakarbociklik-3-ilidén-származékát ismerteti az US-4 211 867 számú irat (Rasmussen) antiszekerétoros és hipoglikémiás hatással. Feltételezik, hogy az ilyen vegyületek szív-érrendszeri betegségek kezelésére is alkalmazhatók. További guanidin-származékokat ismertet az US-5 885 985 számú irat (Macdonald et al.), amelyek gyulladás kezelésében alkalmazhatók.

Mindazonáltal továbbra is szükség van hatékony és specifikus MC4-R agonista hatású olyan vegyületekre, amelyek nem peptidek, és kis molekulatömeggel rendelkeznek. A melanocortin-4 receptorok által közvetített betegségek - így az elhízottság - ilyen nem-peptid hatóanyagokkal történő kezelésére vonatkozó módszerek kifejlesztése szintén különösen kívánatos.

A találmány rövid ismertetése

A találmány MC4-R hatékony és fajlagos agonistáira vonatkozik, amelyek kis molekulájú alacsony molekulatömegű nem-peptid vegyületek. Tehát a találmány egyrészt (IA) és (IB) általános képletű vegyületekre vonatkozik, ahol a képletekben

R¹ jelentése hidrogénatom, szubsztituált és nem-szubsztituált arilalkil-, heteroarilalkil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkil-alkil-, alkenil-, alkinil- vagy alkilcsoport,

R² jelentése szubsztituált és nem-szubsztituált arilalkil-, heteroarilalkil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkil-alkil-, alkenil-, alkinil- vagy alkilcsoport,

R³ jelentése szubsztituált és nem-szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, heteroaril-, heterociklil-, heterocikloalkil-, arilalkil-, heteroarilalkil- vagy cikloalkil-alkilcsoport,

R^4 jelentése hidrogénatom, szubsztituált és nem-szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, arilalkil-, heteroarilalkil- vagy cikloalkil-alkilcsoport,

5 R^5 jelentése szubsztituált és nem-szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, arilalkil-, heteroarilalkil- vagy cikloalkil-alkilcsoport, vagy

R^4 és R^5 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak
10 egy szubsztituált vagy nem-szubsztituált heterociklil- vagy heteroarilcsoportot képeznek,

R^6 , R^7 , R^8 és R^9 jelentése azonos vagy eltérő, és pedig egymástól függetlenül hidrogén-, klór-, jód-, fluor-, bróm-atom, hidroxil-, amino-, ciano-, nitrocsoport vagy szubsztituált vagy nem-szubsztituált alkoxi-, amino-, alkil-, alkenil-, alkinil-, alkilamino-, dialkilamino-, cikloalkil-, heterociklilamino-, heteroarilamino-, aminokarbonil-, alkilaminokarbonil-, dialkilaminokarbonil-, cikloalkilaminokarbonil-, arilaminokarbonil-, heterociklilaminokarbonil- vagy heteroarilaminokarbonilcsoport,
15 és

R^{10} jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy nem-szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkilalkil-, aril- vagy arilalkilcsoport.

25 A találmány tárgykörébe tartoznak az (IA) és (IB) általános képletű vegyületek előhatóanyagai, farmakológiailag elfogadható sói, sztereoizomerjei, tautomerjei, hidrátjai, hidridjei és szolvátjai.

A találmány szerinti megoldás egy előnyös megvalósítási módja értelmében R^2 jelentése szubsztituált vagy nem-szubsztituált arilalkil-, alkenil-, heteroarilalkil- vagy heterociklilalkilcsoport.
30

A találmány szerinti megoldás egy előnyös megvalósítási módja értelmében R^3 jelentése szubsztituált vagy nem-szubsztituált cikloalkil-, alkenil-, alkil- vagy arilcsoport.

5 A találmány szerinti megoldás egy előnyös megvalósítási módja értelmében R^4 és R^5 jelentése lehet azonos vagy különböző, éspedig egymástól függetlenül szubsztituált vagy nem-szubsztituált alkil-, arilalkil- vagy heteroarilalkilcsoport.

10 A találmány szerinti megoldás egy előnyös megvalósítási módja értelmében R^4 és R^5 jelentése a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak szubsztituált vagy nem-szubsztituált heterociklusos csoport.

15 A találmány szerinti megoldás egy előnyös megvalósítási módja értelmében R^4 és R^5 jelentése a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak szubsztituált vagy nem-szubsztituált telített heterociklusos csoport, amely egy heteroatomot, éspedig oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot tartalmaz az R^4 és R^5 által közbezárt nitrogénatomon kívül.

20 A találmány továbbá (IIA) és (IIB) általános képletű vegyületekre vonatkozik, a képletekben

W, X, Y és Z közül legalább egynek a jelentése nitrogénatom, így például piridilcsoportot képeznek,

25 R^1 jelentése hidrogénatom, szubsztituált és nem-szubsztituált arilalkil-, heteroarilalkil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkil-alkil-, alkenil-, alkinil- vagy alkilcsoport,

30 R^2 jelentése szubsztituált és nem-szubsztituált arilalkil-, heteroarilalkil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkil-alkil-, alkenil-, alkinil- vagy alkilcsoport,

R^3 jelentése hidrogénatom, szubsztituált és nem-szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, hetero-

aril-, heterociklil-, heterocikloalkil-, arilalkil-, heteroarilalkil- vagy cikloalkil-alkilcsoport,

5 R^4 jelentése hidrogénatom, szubsztituált és nem-szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, arilalkil-, heteroarilalkil- vagy cikloalkil-alkilcsoport,

10 R^5 jelentése szubsztituált és nem-szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, arilalkil-, heteroarilalkil- vagy cikloalkil-alkilcsoport, vagy

R^4 és R^5 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak egy szubsztituált vagy nem-szubsztituált heterociklil- vagy heteroarilcsoportot képeznek,

15 R^6 , R^7 , R^8 és R^9 jelentése azonos vagy eltérő, és pedig egymástól függetlenül hidrogén-, klór-, jód-, fluor-, bróm-atom, hidroxil-, amino-, ciano-, nitrocsoport vagy szubsztituált vagy nem-szubsztituált alkoxi-, amino-, alkil-, alkenil-, alkinil-, alkilamino-, dialkilamino-, cikloalkil-, heterociklilamino-, heteroarilamino-, aminokarbonil-, alkilaminokarbonil-, dialkilaminokarbonil-, cikloalkilaminokarbonil-, arilaminokarbonil-, heterociklilaminokarbonil- vagy heteroarilaminokarbonilcsoport, ahol

25 R^6 nincs jelen, ha W jelentése nitrogénatom,
 R^7 nincs jelen, ha X jelentése nitrogénatom,
 R^8 nincs jelen, ha Z jelentése nitrogénatom,
 R^9 nincs jelen, ha Y jelentése nitrogénatom,

30 R^{10} jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy nem-szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkilalkil-, aril- vagy arilalkilcsoport.

A találmány tárgykörébe tartoznak továbbá a (IIA) és (IIB) általános képletű vegyületek előhatóanyagai, farmako-

lógiaailag elfogadható sói, sztereoizomerjei, tautomerjei, hidrátjai, hidridjei és szolvátjai.

A találmány szerinti megoldás egy előnyös megvalósítási módja értelmében R^2 jelentése szubsztituált vagy nem-
5 szubsztituált arilalkil-, alkenil-, heteroarilalkil- vagy heterociklilalkilcsoport.

A találmány szerinti megoldás egy előnyös megvalósítási módja értelmében R^3 jelentése szubsztituált vagy nem-
10 szubsztituált cikloalkil-, alkenil-, alkil- vagy arilcsoport.

A találmány szerinti megoldás egy előnyös megvalósítási módja értelmében R^4 és R^5 jelentése lehet azonos vagy különböző, éspedig egymástól függetlenül szubsztituált vagy nem-szubsztituált alkil-, arilalkil- vagy heteroarilalkil-
15 csoport.

A találmány szerinti megoldás egy előnyös megvalósítási módja értelmében R^4 és R^5 jelentése a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak szubsztituált vagy nem-szubsztituált heterociklusos csoport.

20 A találmány szerinti megoldás egy előnyös megvalósítási módja értelmében R^4 és R^5 jelentése a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak szubsztituált vagy nem-szubsztituált telített heterociklusos csoport, amely egy heteroatomot, éspedig oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot tartalmaz az R^4 és R^5 által közbezárt nitrogénatomon kívül.
25

A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmények, amelyek valamely találmány szerinti vegyületet tartalmaznak, farmakológiailag elfogadható vivőanyaggal együtt.

A találmány szerinti vegyületek és készítmények alkalmazhatók MC4-R által közvetített betegségek kezelésére,
30 amelynek során a kezelésre szoruló személynek a vegyületek hatékony mennyiségét adagoljuk.

Ilyen betegségek például az elhízottság és a II-típusú diabetesz.

A rajzok rövid ismertetése

5 Az 1. ábra 4-[(N-ciklohexil-3,5-dimetilpiperazin-1-karboximidoil)amino]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-benzamid-
dal négy héten át intraperitoneálisan („IP”) kezelt elhízott egerek táplálékfelvételének csökkenését mutatja.

A 2. ábra 4-[(N-ciklohexil-3,5-dimetilpiperazin-1-karboximidoil)amino]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-
10 benzamiddal négy héten át intraperitoneálisan („IP”) kezelt elhízott egerek testtömegének csökkenését mutatja.

A 3. ábra 4-[(N-ciklohexil-3,5-dimetilpiperazin-1-karboximidoil)amino]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-benzamid-
dal négy héten át intraperitoneálisan („IP”) kezelt elhízott egerek koplálás utáni glükózsztintjének csökkenését mu-
15 tatja.

A 4. ábra 4-[(N-ciklohexil-3,5-dimetilpiperazin-1-karboximidoil)amino]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-benzamid-
dal intraperitoneálisan („IP”) kezelt elhízott egerek ese-
20 tén a glükózsztinteket mutatja egy orális glükóz-tolerancia tesztben.

Az 5. ábra 4-[(N-ciklohexil-3,5-dimetilpiperazin-1-karboximidoil)amino]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-benzamid-
dal intraperitoneálisan („IP”) kezelt elhízott egerek ese-
25 tén a szabad zsírsavszintek csökkenését mutatja.

A 6. ábra intraperitoneálisan („IP”) adagolt 4-[(N-ciklohexil-3,5-dimetilpiperazin-1-karboximidoil)amino]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-benzamid akut hatását mutatja az inzulinsztintekre.

30 A találmány szerinti megoldás részletes ismertetése

A találmány kis molekulájú melanocortin-4 receptor (MC4-R) agonisták új csoportjára vonatkozik. A vegyületek készítményekké formulálhatók, amelyek az MC4-R aktiválásá-

ra, illetve MC4-R által közvetített betegségek, így elhízottság, II-típusú diabetesz, merevedési zavarok, policisztás petefészek betegség, az elhízottságból és diabeteszből eredő komplikációk és X-tünetegyüttes kezelésére alkalmazhatók.

Leírásunkban a következő definíciókat alkalmazzuk.

Alkilcsoportokon egyenes és elágazó szénláncú 1-8 szénatomos alkilcsoportokat értünk. Egyenes szénláncú alkilcsoportok például metil-, etil-, propil-, butil-, pentil-, hexil-, heptil- és oktilcsoport. Elágazó szénláncú alkilcsoportok például - de nem kizárólag - izopropil-, szek-butil-, terc-butil- és izopentilcsoport. Szubsztituált alkilcsoportok például az egyszeresen vagy többszörösen amino-, tio-, alkoxicsoporttal vagy halogénatomokkal, például fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal szubsztituált csoportok.

Cikloalkilcsoportokon ciklusos alkilcsoportokat értünk, ilyenek például - de nem kizárólag - a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil- és ciklooktilcsoportok. A cikloalkilcsoportok közé értjük az olyan gyűrűket is, amelyek a fent meghatározott egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportokkal vannak szubsztituálva, továbbá az olyan cikloalkilcsoportokat, amelyek további gyűrűkkel vannak szubsztituálva, beleértve a kondenzált gyűrűket, ilyenek például a dekalinil-, tetrahidronaftil- és az indanilgyűrűk. A cikloalkilcsoportok közé tartoznak továbbá a policiklusos cikloalkilcsoportok, ilyenek például - de nem kizárólag - a norbornil-, adamantil-, bornil-, kamfenil-, izokamfenil- és a karenilcsoport. A szubsztituált cikloalkilcsoportok képviselői például az egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált csoportok, mint például a 2,2-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-diszubsztituált ciklohexilcsoport, mono-, di- vagy triszub-

sztituált norbornil- vagy cikloheptilcsoport, amelyek például alkil-, alkoxi-, amino-, tiocsoporttal vagy halogénatomokkal lehetnek szubsztituálva.

5 Az alkenilcsoportokon egyenes vagy elágazó vagy ciklusos szénláncú, 2-8 szénatomos csoportokat értünk, amelyek legalább egy kettőskötést tartalmaznak, ilyenek például a vinil-, propenil-, 2-butenil-, 3-butenil-, izobutenil-, ciklohexenil-, ciklopentenil-, ciklohexadienil-, butadienil-, pentadienil-, hexadienilcsoport stb.

10 Alkinilcsoportokon egyenes vagy elágazó szénláncú 2-8 szénatomos csoportokat értünk, amelyek továbbá legalább egy hármaskötést tartalmaznak, ilyenek például - de nem kizárólag - az etinil-, propinil- és butinilcsoport.

Arilcsoportokon ciklusos aromás szénhidrogéncsoportokat értünk, amelyek heteroatomot nem tartalmaznak. Arilcsoportok például - de nem kizárólag - fenil-, azulén-, heptalén-, bifenilén-, indacén-, fluorén-, fenantrén-, trifenilén-, pirén-, naftacén-, krizén-, bifenil-, antracenil- és naftenilcsoport. Az arilcsoport kifejezés magában foglalja a kondenzált gyűrűt tartalmazó csoportokat is, mint például a kondenzált aromás-alifás gyűrűrendszereket, nem tartoznak ide azonban az olyan arilcsoportok, amelyek a gyűrűrendszer valamelyikéhez kapcsolt alkil- vagy halogén- csoportokat tartalmaznak. Az olyan csoportokat azonban, mint a tolilcsoport szubsztituált arilcsoportként említjük. Az arilcsoport kifejezés alatt értjük azokat a csoportokat is, amelyek az (I) és (II) általános képletű vegyületekben egy vagy több szénatomhoz és/vagy nitrogénatomhoz kapcsolódnak. A szubsztituált arilcsoportok lehetnek egyszeresen vagy többszörösen helyettesített csoportok, ilyenek például - de nem kizárólag - a 2-, 3-, 4-, 5- vagy 6-szubsztituált fenil- vagy benzilcsoportok, amelyek amino-, alkoxi-, alkilcsoporttal vagy halogénatommal lehetnek szubsztituálva.

A cikloalkilalkilcsoport kifejezésen olyan fent meghatározott alkilcsoportokat értünk, amelyekben az alkilcsoport egy hidrogén- vagy szénkötése egy fent meghatározott cikloalkilcsoporthoz kapcsolódó kötéssel van helyettesítve.

Az arilalkilcsoport kifejezésen olyan fent meghatározott alkilcsoportokat értünk, amelyekben az alkilcsoport egy hidrogén- vagy szénkötése egy fent meghatározott arilcsoporthoz kapcsolódó kötéssel van helyettesítve.

A heterociklil- és heterociklusos csoportokon olyan nem aromás gyűrűket értünk, amelyek három vagy több gyűrűtagot tartalmaznak, amelyek közül egy vagy több heteroatom, például - de nem kizárólag - nitrogén-, oxigén- vagy kénatom. A heterociklusos és heterociklilcsoport kifejezések magában foglalják az olyan gyűrűrendszereket is, amelyek kondenzált aromás vagy nem aromás csoportokat tartalmaznak. A kifejezések magában foglalják továbbá az olyan policiklusos gyűrűrendszereket, amelyek heteroatomot tartalmaznak, ilyen például - de nem kizárólag - a kinuklidilcsoport. A kifejezések azonban nem foglalják magukban az olyan heterociklusos csoportokat, amelyekben a gyűrűrendszer valamelyikéhez más csoportok, például alkilcsoport vagy halogénatomok kapcsolódnak. Ezeket szubsztituált heterociklilcsoportnak nevezzük. Heterociklilcsoportok például - de nem kizárólag - a piperazino-, morfolino-, tiomorfolino-, piperolidino-, piperidino- és a homopiperazinocsoport. Szubsztituált heterociklilcsoportok például az egyszeresen vagy többszörösen szubsztituált morfolino- vagy piperazinocsoportok, amelyek a 2-, 3-, 4-, 5- vagy 6-helyzetben amino-, alkoxi-, alkilcsoporttal vagy halogénatommal lehetnek szubsztituálva.

A heteroarilcsoport kifejezésen olyan aromás gyűrűket értünk, amelyek három vagy több gyűrűtagot tartalmaznak,

amelyek közül egy vagy több heteroatom, például - de nem kizárólag - nitrogén-, oxigén- vagy kénatom lehet. Heteroarilcsoportok például - de nem kizárólag - furán-, tiofén-, pirrol-, izopirrol-, diazol-, imidazol-, izoimidazol-, triazol-, tiol-, oxatiol-, izoxazol-, oxazol-, tiazol-, izotiazol-, oxadiazol-, oxatriazol-, dioxazol-, oxatiazol-, pirán-, dioxin-, piridin-, pirimidin-, piridazin-, pirazin-, triazin-, oxazin-, izoxazin-, oxatiazin-, azepin-, oxepin-, tiepin-, diazepin-, benzofurán- és izobenzofurán-
5 azol-, tiol-, oxatiol-, izoxazol-, oxazol-, tiazol-, izotiazol-, oxadiazol-, oxatriazol-, dioxazol-, oxatiazol-, pirán-, dioxin-, piridin-, pirimidin-, piridazin-, pirazin-, triazin-, oxazin-, izoxazin-, oxatiazin-, azepin-, oxepin-, tiepin-, diazepin-, benzofurán- és izobenzofurán-
10 ráncsoport. A heteroarilcsoport kifejezés felöleli a kondenzált gyűrűt tartalmazó csoportokat is, azonban nem tartoznak ide az olyan heteroarilcsoportok, amelyek a gyűrűrendszer valamelyikéhez kapcsolódó más csoportot, például alkilcsoportot tartalmaznak. Az ilyen csoportokat szubsztituált heteroarilcsoportként említjük. A szubsztituált heteroarilcsoportok például egyszeresen vagy többszörösen szubsztituálva lehetnek amino-, alkoxi-, alkilcsoporttal vagy halogénatomokkal.

A heterociklilalkilcsoport kifejezésen olyan fent meghatározott alkilcsoportokat értünk, amelyekben az alkilcsoport egy hidrogén- vagy szénkötése egy fent meghatározott heterociklilcsoport-
20 hoz kapcsolódó kötéssel van helyettesítve.

A heteroarilalkilcsoport kifejezésen olyan fent meghatározott alkilcsoportokat értünk, amelyekben az alkilcsoport egy hidrogén- vagy szénkötése egy fent meghatározott heteroarilcsoport-
25 hoz kapcsolódó kötéssel van helyettesítve.

Az aminokarbonilcsoport kifejezésen $RR'NC(O)-$ általános képletű csoportokat értünk, ahol R és R' jelentése azonos vagy különböző, és pedig egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy fent meghatározott szubsztituált vagy nem
30

szubsztituált alkil-, cikloalkil-, aril-, heterociklil- vagy heteroarilcsoport.

A „szubsztituált” kifejezésen általánosságban olyan fent meghatározott csoportokat értünk, amelyekben egy vagy
5 több, hidrogénatomhoz kapcsolódó kötés hidrogénatomtól vagy szénatomtól eltérő atomhoz kapcsolódó kötéssel van helyettesítve, ilyen atomok például a halogénatomok, például fluor-, klór-, bróm- és jódatom; az oxigénatom olyan csoportokban, mint például hidroxil-, alkoxi-, ariloxi- és észtercsoport; a kénatom olyan csoportokban, mint például a
10 tiolcsoport, alkil- és arilszulfidcsoport, szulfoncsoport, szulfonilcsoport és szulfoxidcsoport; nitrogénatom az olyan csoportokban, mint például amin-, amid-, alkilamin-, dialkilamin-, arilamin-, alkilarilamin-, diarilamin- és N-oxid-csoport, imidcsoport és enamincsoport; szilíciumatom az olyan csoportokban, mint például a trialkilszililcsoport, dialkilarilszililcsoport, alkildiarilszililcsoport, triarilszililcsoport; valamint más heteroatomok különböző más csoportjaiban. A szubsztituált alkilcsoportok és szubsztituált cikloalkilcsoportok közé tartoznak az olyan csoportok is, amelyekben egy vagy több szén- vagy hidrogénatomhoz kapcsolódó kötés egy heteroatomhoz kapcsolódó kötéssel vannak helyettesítve, ilyenek például az oxigénatom, a karbonil-, karboxil- és észtercsoportokban; a nitrogénatom, az imin-, oximin-, hidrazon- és nitrilcsoportokban.
25

A szubsztituált cikloalkil-, szubsztituált aril-, szubsztituált heterociklil- és szubsztituált heteroarilcsoportok közé tartoznak az olyan gyűrűk és kondenzált gyűrűrendszerek is, amelyekben egy hidrogénatomhoz kapcsolódó
30 kötés egy szénatomhoz kapcsolódó kötéssel van helyettesítve. Ezért a szubsztituált cikloalkil-, szubsztituált aril-, szubsztituált heterociklil- és a szubsztituált heteroaril-

csoportok fent meghatározott alkilcsoportokkal lehetnek szubsztituálva.

A farmakológiailag elfogadható sók közé tartoznak a szervetlen bázisokkal, szerves bázisokkal, szervetlen savakkal, szerves savakkal, valamint a bázikus és savas aminosavakkal alkotott sók. Szervetlen bázisokkal alkotott sók például az alkálifémekkel, például nátriummal vagy káliummal, alkáliföldfémekkel, például kalciummal, magnéziummal, vagy pedig alumíniummal, továbbá az ammóniával alkotott sók. Szerves bázisokkal alkotott sók például a trimetilaminna-
10 l, trietilaminna, piridinnel, pikolinnel, etanolaminna, dietanolaminna és trietanolaminna alkotott sók. Szervetlen savakkal alkotott sók például a sósavval, hidrogénbromiddal, salétromsavval, kénsavval és foszforsavval alkotott sók. A szerves savakkal alkotott sók például a hangyasavval, ecetsavval, trifluorecetsavval, fumársavval, oxálsavval, borkősavval, maleinsavval, citromsavval, borostyánkősavval, almasavval, metánszulfonsavval, benzolszulfonsavval és p-toluolszulfonsavval alkotott sók. Bázikus
15 aminosavakkal alkotott sók például az argininna, lizinna és ornitinna alkotott sók. Savas aminosavakkal alkotott sók például az aszpartinsavval és glutaminsavval alkotott sók.

Az előhatóanyag kifejezésen a találmány szerinti vegyületek olyan származékait értjük, amelyek a szervezetben metabolikus biotranszformáción mennek keresztül enzimatis vagy nem enzimatis folyamatokban, például hidrolízissel, és így a találmány szerinti vegyületek képződnek. Az előhatóanyagok a találmány szerinti vegyületek gyógyszerészeti
25 vagy biológiai tulajdonságainak javítása céljából alkalmazhatók, ilyen tulajdonságok például az oldhatóság, olvadáspont, stabilitás és az ezzel kapcsolatos fizikokémiai tulajdonságok, abszorpciós tulajdonságok, farmakodinamikus és
30

más felszívódással és szállítással kapcsolatos tulajdonságok.

A találmány MC4-R hatékony és fajlagos agonistáira vonatkozik, amelyek kis molekulatömegű, kis molekulájú nem peptid származékok. A találmány tehát egyrészt (IA) és (IB) általános képletű vegyületekre vonatkozik.

A találmány tárgykörébe tartoznak az (IA) és (IB) általános képletű vegyületek farmakológiailag elfogadható sói, sztereoizomerjei, tautomerjei, hidrátjai, hidridjei és szolvátjai is.

Az (IA) és (IB) általános képletű vegyületek első előnyös csoportját képezik az olyan vegyületek, ahol R^1 jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroarilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroarilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkenilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkinilcsoport vagy szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilcsoport. Különböző megvalósítási módok esetén R^1 jelentése hidrogénatom.

Ezen első csoportba tartoznak az olyan (IA) és (IB) általános képletű vegyületek, ahol R^2 jelentése szubsztituált vagy nem szubsztituált arilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroarilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroarilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilcsoport, szubsztituált

vagy nem szubsztituált heterociklilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkenilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkinilcsoport vagy szubsztituált
5 vagy nem szubsztituált alkilcsoport. Különböző megvalósítási módok esetén R^2 jelentése szubsztituált vagy nem szubsztituált arilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkenilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroarilalkilcsoport vagy szubsztituált vagy nem
10 szubsztituált heterociklilalkilcsoport. Más megvalósítási módok esetén R^2 jelentése 2,4-diszubsztituált fenilcsoport, például - de nem kizárólag - 2,4-dihalogénfenetilcsoport vagy 2,4-dialkilfenetilcsoport. További megvalósítási módok esetén R^2 jelentése fenetilcsoport, 2,4-diklórfenetilcsoport,
15 port, 4-metoxifenetil-, 4-brómfenetil-, 4-metilfenetil-, 4-klórfenetil-, 4-klórbenzil-, 4-etilfenetil-, ciklohexenilet-, 2-metoxifenetil-, 2-klórfenetil-, 2-fluorfenetil-, 3-metoxifenetil-, 3-fluorfenetil-, tienilet-, indolilet-, 4-hidroxifenetil-, 3,4-dimetoxifenetil-, 2-klór-4-jódfenetil-,
20 2-fluor-4-metilfenetil-, 2-fluor-4-brómfenetil-, 2-fluor-4-metoxifenetil-, 2-trifluormetil-4-fluorfenetil-, 2,4-difluorfenetil-, 2,4-dimetilfenetil- vagy 2,4-dimetoxifenetilcsoport.

Ezen első előnyös csoportba tartoznak az olyan (IA)
25 és (IB) általános képletű vegyületek is, ahol R^3 jelentése szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkenilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkinilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilcsoport, szubsztituált
30 vagy nem szubsztituált heteroarilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilalkilcsoport, szubsztituált

tuált vagy nem szubsztituált heteroarilalkilcsoport vagy szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilalkilcsoport. Különböző megvalósítási módok esetén R^3 jelentése szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilcsoport, 5 szubsztituált vagy nem szubsztituált policiklusos cikloalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkenilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilcsoport vagy szubsztituált vagy nem szubsztituált arilcsoport. Más megvalósítási módok esetén R^3 jelentése szubsztituált vagy 10 nem szubsztituált ciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2-alkilciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,2-dialkilciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,3-dialkilciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,4-dialkilciklohexilcsoport, 15 szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,5-dialkilciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,6-dialkilciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 3,4-dialkilciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 3-alkilciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 4-alkilciklohexilcsoport, 20 szubsztituált vagy nem szubsztituált 3,3,5-trialkilciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált ciklohexilmetilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2-aminociklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 25 tuált 3-aminociklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 4-aminociklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,3-diaminociklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,4-diaminociklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 3,4-diaminociklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,5-diaminociklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,6-diaminociklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,2-diaminociklohexilcsoport, szubsztituált vagy

nem szubsztituált 2-alkoxiciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 3-alkoxiciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 4-alkoxiciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,3-dialkoxiciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,4-dialkoxiciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 3,4-dialkoxiciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,5-dialkoxiciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,6-dialkoxiciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,2-dialkoxiciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2-alkiltiociklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 3-alkiltiociklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 4-alkiltiociklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,3-dialkiltiociklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,4-dialkiltiociklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 3,4-dialkiltiociklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,5-dialkiltiociklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,6-dialkiltiociklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,2-dialkiltiociklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált ciklopentilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloheptilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált ciklohexenilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált izopropilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált n-butilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált ciklooktilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2-arilciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2-fenilciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2-arilalkilciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2-benzilciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 4-fenilciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem

szubsztituált adamantilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált izokamfenilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált karenilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 7,7-dialkilnorbornilcsoport, szubsztituált vagy
5 nem szubsztituált bornilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált norbornilcsoport vagy szubsztituált vagy nem szubsztituált dekarinilcsoport. Más megvalósítási módok esetén R^3 jelentése szubsztituált vagy nem szubsztituált ciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2-
10 metilciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,2-dimetilciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,3-dimetilciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,4-dimetilciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,5-dimetilciklohexilcso-
15 port, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,6-dimetilciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 3,4-dimetilciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 3-metilciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 4-metilciklohexilcsoport, szubsztituált vagy
20 nem szubsztituált ciklohex-3-enilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 3,3,5-trimetilciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 4-tercbutilciklohexilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2-metilcikloheptilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált ciklo-
25 hexilmetilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált izopinokamfenilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 7,7-dimetilnorbornilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 4-izopropilciklohexilcsoport vagy 3-metilcikloheptilcsoport.

30 Ezen első előnyös csoportba tartoznak az olyan (IA) és (IB) általános képletű vegyületek, ahol R^4 jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkenilcso-

port, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkinilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroarilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroarilalkilcsoport vagy szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilalkilcsoport.

10 Ezen első előnyös csoportba tartoznak az olyan (IA) és (IB) általános képletű vegyületek, ahol R^5 jelentése szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkenilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkinilcsoport, szubsztituált
15 vagy nem szubsztituált cikloalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroarilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem
20 szubsztituált heteroarilalkilcsoport vagy szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilalkilcsoport.

Ezen első előnyös csoportba tartoznak az olyan (IA) és (IB) általános képletű vegyületek, ahol R^4 és R^5 jelentése a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklil- vagy heteroarilcsoport. Egy más megvalósítási mód esetén R^4 és R^5 jelentése a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak szubsztituált vagy nem szubsztituált telített heterociklilcsoport, amely egy heteroatomot, és pedig oxigén-, kén- vagy
25 nitrogénatomot tartalmaz az R^4 és R^5 által közbezárt nitrogénatomon kívül. Egy további megvalósítási mód esetén R^4 és R^5 jelentése a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak egy szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklusos
30

gyűrű, amely legalább egy további nitrogénatomot tartalmaz. Egy még további megvalósítási mód esetén R^4 és R^5 jelentése a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklilgyűrű, amely legalább egy további oxigénatomot tartalmaz. A fenti heterociklilcsoportok közé tartoznak például a szubsztituált vagy nem szubsztituált piperazino-, morfolino-, pirrolidino-, piperidino-, homopiperazino- és azepinocsoport. Ezek közül különösen előnyösek a szubsztituált piperazinocsoportok, még előnyösebbek az olyan szubsztituált piperazinocsoportok, amelyek adott esetben egy vagy két alkilcsoporttal, például egy vagy két metilcsoporttal vannak szubsztituálva.

Ezen előnyös első csoportba tartoznak az olyan (IA) és (IB) általános képletű vegyületek, ahol R^4 jelentése hidrogénatom, és R^5 jelentése szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilalkilcsoport vagy szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroarilalkilcsoport. Egy másik megvalósítási mód szerint R^4 jelentése hidrogénatom, és R^5 jelentése szubsztituált vagy nem szubsztituált dialkilaminoetilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 4-etilbenzilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 3-klórbenzilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,4-diklórbenzilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 3-metilbenzilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált benzilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 4-fluorbenzilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 3-metoxibenzilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2-klórbenzilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált tioféncsoport. Más megvalósítási mód szerint R^4 és R^5 jelentése azonos vagy különböző, és pedig egymástól függetlenül szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilalkilcsoport vagy

szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroarilcsoport. Más megvalósítási mód szerint R^4 és R^5 jelentése azonos vagy különböző, éspedig egymástól függetlenül szubsztituált vagy nem szubsztituált dialkilaminoetilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 4-etilbenzilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 3-klórbenzilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2,4-diklórbenzilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 3-metilbenzilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált benzilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 4-fluorbenzilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 3-metoxibenzilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált 2-klórbenzilcsoport vagy szubsztituált vagy nem szubsztituált tiofén-csoport.

Ezen előnyös első csoportba tartoznak az olyan (IA) és (IB) általános képletű vegyületek, ahol R^6 , R^7 , R^8 és R^9 jelentése azonos vagy eltérő, éspedig egymástól függetlenül hidrogén-, klór-, jód-, fluor- vagy brómatom, hidroxil-, amino-, ciano-, nitrocsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkoxics csoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált aminocsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkenilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkinilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilaminocsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált dialkilamino-csoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkil-csoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklilaminocsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroarilaminocsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált aminokarbonilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilaminokarbonilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált dialkilaminokarbonilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilaminokarbonilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilaminokarbonilcsoport,

szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklilamino-
karbonilcsoport vagy szubsztituált vagy nem szubsztituált
heteroarilaminokarbonilcsoport.

Ezen előnyös első csoportba tartoznak az olyan (IA)
5 és (IB) általános képletű vegyületek, ahol R^{10} jelentése
hidrogénatom, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkil-
csoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkenilcso-
port, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkinilcsoport,
szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilalkilcso-
10 port, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilcsoport vagy
szubsztituált vagy nem szubsztituált arilalkilcsoport. Kül-
önböző megvalósítási módok esetén R^{10} jelentése hidrogén-
atom.

A találmány tárgykörébe tartozik az (IA) és (IB) ál-
15 talános képletű vegyületek egy második csoportja.

A találmány tárgya továbbá az (IA) és (IB) általános
képletű vegyületek második csoportjának előhatóanyagai,
ezek farmakológiailag elfogadható sói, sztereoizomerjei,
tautomerjei, hidrátjai, hidridjei és szolvátjai.

20 Az (IA) és (IB) általános képletű vegyületek második
előnyös csoportjában R^1 jelentése hidrogénatom, szubsztitu-
ált vagy nem szubsztituált arilalkilcsoport, szubsztitu-
ált vagy nem szubsztituált arilcsoport, szubsztituált vagy
nem szubsztituált heterociklilcsoport, szubsztituált vagy
25 nem szubsztituált cikloalkilcsoport, szubsztituált vagy nem
szubsztituált heterocikloalkilcsoport, szubsztituált vagy
nem szubsztituált cikloalkilalkilcsoport, szubsztituált
vagy nem szubsztituált alkenilcsoport, szubsztituált vagy
nem szubsztituált alkinilcsoport vagy szubsztituált vagy
30 nem szubsztituált alkilcsoport. Egyes megvalósítási módok
esetén R^1 jelentése hidrogénatom.

Az (IA) és (IB) általános képletű vegyületek második
előnyös csoportjában R^2 jelentése szubsztituált vagy nem

szubsztituált arilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroarilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heterocikloalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkenilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkinilcsoport vagy szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilcsoport. Egy másik megvalósítási formában R^2 jelentése szubsztituált vagy nem szubsztituált arilalkilcsoport, alkenilcsoport, heteroalkilalkilcsoport vagy heterociklilalkilcsoport. Egy másik megvalósítási formában R^2 jelentése 2,4-diszubsztituált fenetilcsoport. Egy még további megvalósítási formában R^2 jelentése 2,4-diha-
 15 lofenetil- vagy 2,4-dialkilfenetilcsoport. Egy további megvalósítási formában R^2 jelentése fenetil-, 2,4-diklórfenetil-, 4-metoxifenetil-, 4-brómfenetil-, 4-metilfenetil-, 4-klórfenetil-, 4-klórbenzil-, 4-etilfenetil-, ciklohexenil-
 20 etil-, 2-metoxifenetil-, 2-klórfenetil-, 2-fluorfenetil-, 3-metoxifenetil-, 3-fluorfenetil-, tieniletil-, indolil-
 etil-, 4-hidroxifenetil-, 3,4-dimetoxifenetil-, 2-klór-4-jódfenetil-, 2-fluor-4-metilfenetil-, 2-fluor-4-brómfenetil-, 2-fluor-4-metoxifenetil-, 2-trifluormetil-4-fluor-
 25 fenetil-, 2,4-difluorfenetil-, 2,4-dimetilfenetil- vagy 2,4-dimetoxienetilcsoport.

Az (IA) és (IB) általános képletű vegyületek második előnyös csoportjában R^3 jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilcsoport, szubsztituált vagy
 30 nem szubsztituált alkenilcsoport, alkinilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroarilcsoport, szubsztituált vagy nem

szubsztituált heterociklilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroarilalkilcsoport vagy szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilalkilcsoport. Egyes megvalósítási formákban R^3 jelentése szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált policiklusos cikloalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkenilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilcsoport vagy szubsztituált vagy nem szubsztituált arilcsoport. Egyes megvalósítási formákban R^3 jelentése szubsztituált vagy nem szubsztituált ciklohexilcsoport, 2-alkilciklohexil-, 2,2-dialkilciklohexil-, 2,3-dialkilciklohexil-, 2,4-dialkilciklohexil-, 2,5-dialkilciklohexil-, 2,6-dialkilciklohexil-, 3,4-dialkilciklohexil-, 3-alkilciklohexil-, 4-alkilciklohexil-, 3,3,5-trialkilciklohexil-, ciklohexilmetil-, 2-aminociklohexil-, 3-aminociklohexil-, 4-aminociklohexil-, 2,3-diaminociklohexil-, 2,4-diaminociklohexil-, 3,4-diaminociklohexil-, 2,5-diaminociklohexil-, 2,6-diaminociklohexil-, 2,2-diaminociklohexil-, 2-alkoxyciklohexil-, 3-alkoxyciklohexil-, 4-alkoxyciklohexil-, 2,3-dialkoxyciklohexil-, 2,4-dialkoxyciklohexil-, 3,4-dialkoxyciklohexil-, 2,5-dialkoxyciklohexil-, 2,6-dialkoxyciklohexil-, 2,2-dialkoxyciklohexil-, 2-alkiltiociklohexil-, 3-alkiltiociklohexil-, 4-alkiltiociklohexil-, 2,3-dialkiltiociklohexil-, 2,4-dialkiltiociklohexil-, 3,4-dialkiltiociklohexil-, 2,5-dialkiltiociklohexil-, 2,6-dialkiltiociklohexil-, 2,2-dialkiltiociklohexil-, ciklopentil-, cikloheptil-, ciklohexenil-, izopropil-, n-butyl-, ciklooktil-, 2-arilciklohexil-, 2-fenilciklohexil-, 2-arilalkilciklohexil-, 2-benzilciklohexil-, 4-fenilciklohexil-, adamantil-, izokamfenil-, karenil-, 7,7-dialkilnorbornil-, bornil-, norbornil- vagy dekalinilcsoport. Más megvalósítási formákban R^3 jelentése szubsztituált vagy nem szubsztituált

tuált ciklohexil-, 2-metilciklohexil-, 2,2-dimetilciklohexil-, 2,3-dimetilciklohexil-, 2,4-dimetilciklohexil-, 2,5-dimetilciklohexil-, 2,6-dimetilciklohexil-, 3,4-dimetilciklohexil-, 3-metilciklohexil-, 4-metilciklohexil-,
5 ciklohexenil-, 3,3,5-trimetilciklohexil-, 4-terc-butilciklohexil-, 2-metilcikloheptil-, ciklohexilmetil-, izopinokamfenil-, 7,7-dimetilnorbornil-, 4-izopropilciklohexil- vagy 3-metilcikloheptilcsoport.

Az (IA) és (IB) általános képletű vegyületek második
10 csoportjában R^4 és R^5 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak egy szubsztituált vagy nem szubsztituált telített heterociklusos csoportot képeznek, amely az R^4 és R^5 által közbezárt nitrogénatomon kívül legalább egy heteroatomot, és pedig oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot tartalmaz.
15 Más megvalósítási módok esetén R^4 és R^5 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak egy telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrűt képez, amely legalább egy további nitrogénatomot tartalmaz. Más megvalósítási formákban R^4 és R^5 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak,
20 egy szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklusos gyűrűt képeznek, amely legalább egy további oxigénatomot tartalmaz. Így például az R^4 és R^5 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak egy szubsztituált vagy nem szubsztituált piperazino-, morfolino-, pirrolidino-, piperidino-, homopiperazino- vagy azepinocsoportot képeznek.
25 Más megvalósítási formákban R^4 és R^5 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak egy szubsztituált piperazinocsoportot képeznek; még más megvalósítási formában R^4 és R^5 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak egy
30 szubsztituált piperazinocsoportot képeznek, amely adott esetben egy vagy két alkilcsoporttal, például egy vagy két metilcsoporttal lehet szubsztituálva.

Az (IA) és (IB) általános képletű vegyületek második előnyös csoportjában R^6 , R^7 , R^8 és R^9 jelentése azonos vagy különböző, és pedig egymástól függetlenül hidrogén-, klór-, jód-, fluor-, brómatom, hidroxil-, amino-, ciano-, nitro-
5 csoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkoxicsop-
port, szubsztituált vagy nem szubsztituált aminocsoport,
szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilcsoport, szub-
sztituált vagy nem szubsztituált alkenilcsoport, szubszti-
tuált vagy nem szubsztituált alkinilcsoport, szubsztituált
10 vagy nem szubsztituált alkilaminocsoport, szubsztituált
vagy nem szubsztituált dialkilaminocsoport, szubsztituált
vagy nem szubsztituált cikloalkilcsoport, szubsztituált
vagy nem szubsztituált heterociklilaminocsoport, szubszti-
tuált vagy nem szubsztituált heteroarilaminocsoport, szub-
15 sztituált vagy nem szubsztituált aminokarbonilcsoport,
szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilaminokarbonilcso-
port, szubsztituált vagy nem szubsztituált dialkilaminokar-
bonilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloal-
kilaminokarbonilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztitu-
20 ált arilaminokarbonilcsoport, szubsztituált vagy nem szub-
sztituált heterociklilaminokarbonilcsoport vagy szubszti-
tuált vagy nem szubsztituált heteroarilaminokarbonil-cso-
port.

Az (IA) és (IB) általános képletű vegyületek második
25 előnyös csoportjában R^{10} jelentése hidrogénatom, szubszti-
tuált vagy nem szubsztituált aralkilcsoport, szubsztituált
vagy nem szubsztituált heteroarilalkilcsoport, szubszti-
tuált vagy nem szubsztituált arilcsoport, szubsztituált
vagy nem szubsztituált heteroarilcsoport, szubsztituált
30 vagy nem szubsztituált heterociklilcsoport, szubsztituált
vagy nem szubsztituált cikloalkilcsoport, szubsztituált
vagy nem szubsztituált heterociklilalkilcsoport, szubszti-
tuált vagy nem szubsztituált cikloalkilalkilcsoport, szub-

sztituált vagy nem szubsztituált alkenilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkinilcsoport vagy szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilcsoport. Egy megvalósítási mód szerint R^{10} jelentése hidrogénatom.

5 A találmány tárgya továbbá (IIA) és (IIB) általános képletű vegyületek.

 A találmány tárgykörébe tartoznak a (IIA) és (IIB) általános képletű vegyületek előhatóanyagai, farmakológiai-
lag elfogadható sói, sztereoizomerjei, tautomerjei, hidrát-
10 jai, hidridjei és szolvátjai.

 A (IIA) és (IIB) általános képletben W, X, Y és Z jelentése szén- vagy nitrogénatom. Egyes megvalósítási formákban W, X, Y és Z közül legalább az egyik nitrogénatomot képvisel. Egyes megvalósítási formákban W, X, Y és Z közül
15 háromnak a jelentése szénatom, egyiké pedig nitrogénatom, amelyek így piridilcsoportot képeznek. Más megvalósítási formákban X, Y és Z jelentése szénatom, W jelentése pedig nitrogénatom. Még további megvalósítási formákban W, X és Z jelentése szénatom, Y jelentése pedig nitrogénatom.

20 A (IIA) és (IIB) általános képletű vegyületekben R^1 jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroarilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroarilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkenilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkinilcsoport vagy szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilcsoport. Egyes megvalósítási formákban R^1 jelentése
30 hidrogénatom.

A (IIA) és (IIB) általános képletekben R^2 jelentése szubsztituált vagy nem szubsztituált aralkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroarilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroarilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkenilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkinilcsoport vagy szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilcsoport. Egyes megvalósítási formákban R^2 jelentése szubsztituált vagy nem szubsztituált arilalkilcsoport, alkenil-, heteroarilalkil- vagy heterociklilalkilcsoport. Más megvalósítási formákban R^2 jelentése 2,4-diszubsztituált fenetilcsoport. További megvalósítási formákban R^2 jelentése 2,4-dihalogénfenetilcsoport vagy 2,4-dialkilfenetilcsoport. Még további megvalósítási formákban R^2 jelentése szubsztituált vagy nem szubsztituált fenetilcsoport, 2,4-diklórfenetil-, 4-metoxifenetil-, 4-brómfenetil-, 4-metilfenetil-, 4-klórfenetil-, 4-klórbenzil-, 4-etilfenetil-, ciklohexenilet-, 2-metoxifenetil-, 2-klórfenetil-, 2-fluorfenetil-, 3-metoxifenetil-, 3-fluorfenetil-, tienilet-, indolilet-, 4-hidroxifenetil-, 3,4-dimetoxifenetil-, 2-klór-4-jódfenetil-, 2-fluor-4-metilfenetil-, 2-fluor-4-brómfenetil-, 2-fluor-4-metoxifenetil-, 2-trifluormetil-4-fluorfenetil-, 2,4-difluorfenetil-, 2,4-dimetilfenetil- vagy 2,4-dimetoxifenetilcsoport.

30 A (IIA) és (IIB) általános képletekben R^3 jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkenilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkinilcsoport,

szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilcsoport,
szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroarilcsoport,
szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklilcsoport,
szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklilalkil-
5 csoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilalkil-
csoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroaril-
alkilcsoport vagy szubsztituált vagy nem szubsztituált
cikloalkilalkilcsoport. Egyes megvalósítási formák esetén
 R^3 jelentése szubsztituált vagy nem szubsztituált ciklo-
10 alkilcsoport, policiklusos cikloalkil-, alkenil-, alkil-
vagy arilcsoport. Más megvalósítási formák esetén R^3 jelen-
tése szubsztituált vagy nem szubsztituált ciklohexilcso-
port, 2-alkilciklohexil-, 2,2-dialkilciklohexil-, 2,3-di-
alkilciklohexil-, 2,4-dialkilciklohexil-, 2,5-dialkilciklo-
15 hexil-, 2,6-dialkilciklohexil-, 3,4-dialkilciklohexil-, 3-
alkilciklohexil-, 4-alkilciklohexil-, 3,3,5-trialkilciklo-
hexil-, ciklohexilmetil-, 2-aminociklohexil-, 3-aminociklo-
hexil-, 4-aminociklohexil-, 2,3-diaminociklohexil-, 2,4-di-
aminociklohexil-, 3,4-diaminociklohexil-, 2,5-diaminociklo-
20 hexil-, 2,6-diaminociklohexil-, 2,2-diaminociklohexil-, 2-
alkoxyciklohexil-, 3-alkoxyciklohexil-, 4-alkoxyciklohe-
xil-, 2,3-dialkoxyciklohexil-, 2,4-dialkoxyciklohexil-,
3,4-dialkoxyciklohexil-, 2,5-dialkoxyciklohexil-, 2,6-di-
alkoxyciklohexil-, 2,2-dialkoxyciklohexil-, 2-alkiltiocik-
25 lohexil-, 3-alkiltiociklohexil-, 4-alkiltiociklohexil-,
2,3-dialkiltiociklohexil-, 2,4-dialkiltiociklohexil-, 3,4-
dialkiltiociklohexil-, 2,5-dialkiltiociklohexil-, 2,6-
dialkiltiociklohexil-, 2,2-dialkiltiociklohexil-, ciklopent-
til-, cikloheptil-, ciklohexenil-, izopropil-, n-butyl-,
30 ciklooktil-, 2-arilciklohexil-, 2-fenilciklohexil-, 2-aril-
alkilciklohexil-, 2-benzilciklohexil-, 4-fenilciklohexil-,
adamantil-, izokamfenil-, karenil-, 7,7-dialkilnorbornil-,
norbornil-, bornil- vagy dekalinilcsoport. Más megvalósítá-

si formákban R^3 jelentése szubsztituált vagy nem szubsztituált ciklohexilcsoport, 2-metilciklohexil-, 2,2-dimetilciklohexil-, 2,3-dimetilciklohexil-, 2,4-dimetilciklohexil-, 2,5-dimetilciklohexil-, 2,6-dimetilciklohexil-, 3,4-dimetilciklohexil-, 3-metilciklohexil-, 4-metilciklohexil-, ciklohexenil-, 3,3,5-trimetilciklohexil-, 4-terc-butilciklohexil-, ciklohexilmetil-, izopinokamfenil-, 7,7-dimetilnorbornil-, 4-izopropilciklohexil- vagy 3-metilcikloheptilcsoport.

10 A (IIA) és (IIB) általános képletekben R^4 jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkenilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkinilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilcsoport, 15 szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroarilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroarilalkilcsoport 20 vagy szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilalkilcsoport.

A (IIA) és (IIB) általános képletekben R^5 jelentése szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkenilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkinilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroarilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilalkilcsoport, szubsztituált vagy 30 nem szubsztituált heteroarilalkilcsoport vagy szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilalkilcsoport.

A (IIA) és (IIB) általános képletű vegyületek egyes megvalósítási formáiban R^4 jelentése hidrogénatom, és R^5 jelentése szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilcsoport, arilalkilcsoport vagy heteroarilalkilcsoport. Más megvalósítási módok esetén R^4 jelentése hidrogénatom és R^5 jelentése szubsztituált vagy nem szubsztituált dialkilaminoetilcsoport, 4-etilbenzil-, 3-klórbenzil-, 2,4-diklórbenzil-, 3-metilbenzil-, benzil-, 4-fluorbenzil-, 3-metoxibenzil-, 2-klórbenzil- vagy tiofénecsoport. Más megvalósítási formákban R^4 és R^5 jelentése lehet azonos vagy különböző, és pedig egymástól függetlenül szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilcsoport, arilalkil- vagy heteroarilalkilcsoport. Egyes megvalósítási formákban R^4 és R^5 jelentése lehet azonos vagy különböző, és pedig egymástól függetlenül szubsztituált vagy nem szubsztituált dialkilaminoetilcsoport, 4-etilbenzil-, 3-klórbenzil-, 2,4-diklórbenzil-, 3-metilbenzil-, benzil-, 4-fluorbenzil-, 3-metoxibenzil-, 2-klórbenzil- vagy tiofénecsoport.

A (IIA) és (IIB) általános képletekben R^4 és R^5 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak egy szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklil- vagy heteroarilcsoportot képeznek. Más megvalósítási formákban R^4 és R^5 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak egy szubsztituált vagy nem szubsztituált telített heterociklusos csoportot képeznek, amely az R^4 és R^5 által közbezárt nitrogénatomon kívül legalább egy heteroatomot, és pedig oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot tartalmaz. Más megvalósítási formákban R^4 és R^5 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak egy szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklusos csoportot képeznek, amely legalább egy további nitrogénatomot tartalmaz. Még további megvalósítási formákban R^4 és R^5 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak egy szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklusos

gyűrűt képeznek, amely legalább egy további oxigénatomot tartalmaz. Az R^4 és R^5 , valamint a közbezárt nitrogénatom által alkotott említett heterociklusos csoportok lehetnek szubsztituált vagy nem szubsztituált piperazino-, morfolino-, pirrolidino-, piperidino-, homopiperazino- vagy aze-
5 pinocsoport. Más megvalósítási formákban R^4 és R^5 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak egy szubsztituált piperazinocsoportot képeznek, még további megvalósítási formákban R^4 és R^5 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kap-
10 csolódnak egy szubsztituált piperazinocsoportot képeznek, amely adott esetben egy vagy két alkilcsoporttal, például egy vagy két metilcsoporttal lehet szubsztituálva.

A (IIA) és (IIB) általános képletben R^6 , R^7 , R^8 és R^9 jelentése azonos vagy különböző, és pedig egymástól függet-
15 lenül hidrogén-, klór-, jód-, fluor-, brómatom, hidroxil-, amino-, ciano-, nitrocsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkoxics csoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált aminocsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkenil-
20 csoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkinilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilaminocsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált dialkilaminocsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkil-
25 aminocsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heteroarilaminocsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált aminokarbonilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilaminokarbonilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált dialkilaminokarbonilcsoport, szubsztituált vagy nem
30 szubsztituált cikloalkilaminokarbonilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilaminokarbonilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált heterociklilaminokarbonilcsoport vagy szubsztituált vagy nem szubsztituált hetero-

arilaminokarbonilcsoport. Egyes megvalósítási formákban R^6 nincs jelen, ha W jelentése nitrogénatom; R^7 nincs jelen, ha X jelentése nitrogénatom; R^8 nincs jelen, ha Z jelentése nitrogénatom; és R^9 nincs jelen, ha Y jelentése nitrogénatom.
5 atom.

A (IIA) és (IIB) általános képletekben R^{10} jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkenilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált alkinilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált cikloalkilalkilcsoport, szubsztituált vagy nem szubsztituált arilcsoport vagy arilalkilcsoport. Egyes megvalósítási formákban R^{10} jelentése hidrogénatom.
10

A találmány tárgya továbbá készítmények, amelyek hatóanyagként a találmány szerinti vegyületeket tartalmazzák, farmakológiailag elfogadható vivőanyag mellett.
15

A találmány szerinti vegyületek és készítmények MC4-R aktiválására alkalmazhatók, amelynek során a kezelésre szoruló személynek a találmány szerinti vegyületek vagy készítmények hatékony mennyiségét adagoljuk.
20

A találmány szerinti vegyületek és készítmények MC4-R által közvetített betegségek kezelésére alkalmazhatók, amelynek során a kezelésre szoruló személynek a találmány szerinti vegyületek vagy készítmények hatékony mennyiségét adagoljuk.
25

A fenti módszerekkel kezelhető betegségek például az elhízottság és az I- és II-típusú diabetesz.

A módszerek alkalmasak továbbá az elhízottságból vagy a II-típusú diabeteszből eredő komplikációk és ezekkel kapcsolatos állapotok kezelésére.
30

A találmány szerinti vegyületek és készítmények alkalmazhatók továbbá erekciós rendellenességek kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek és készítmények alkalmazhatók továbbá policisztás petefészek betegség kezelésére.

5 A találmány szerinti vegyületek és készítmények alkalmazhatók továbbá X-tünetegyüttes kezelésére.

A találmány tárgykörébe tartoznak a vegyületek tautomer formái is. Így például az olyan (IA) általános képletű vegyületek tautomer formáját, ahol R^{10} jelentése hidrogénatom, az (IA-1) általános képlet szemlélteti.

10 Hasonlóképpen az olyan (IIA) általános képletű vegyületek tautomer formáját, ahol R^{10} jelentése hidrogénatom, a (IIA-1) általános képlet szemlélteti. A fenti képletekben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , W, X, Y és Z jelentése a fenti. A találmány kiterjed az említett tautomer formák előhatóanyagaira, farmakológiailag elfogadható sóira, sztereoizomerjeire, hidrátjaira, hidridjeire és szolvátjaira is.

A találmány szerinti vegyületek egy vagy több sztereoizomer formájában létezhetnek. A sztereoizomerek közé
20 értjük az enantiomereket, diasztereomereket, atropizomereket és geometriai izomereket. Egyes esetekben valamelyik sztereoizomer - elválasztott formában - a másik vagy többi sztereoizomerhez képest aktívabb lehet és/vagy előnyösebb hatásokat mutathat. Szakember az említett sztereoizomerek
25 elválasztását és/vagy szelektív előállítását egyszerűen megvalósíthatja. A „sztereoizomer” kifejezésen a sztereoizomerek keverékét az egyes sztereoizomereket vagy optikailag aktív formákat értjük.

Az (IA) általános képletű vegyületeket általában úgy
30 állíthatjuk elő, hogy egy R^1R^2NH általános képletű vegyületet 4-azidobenzoesavval reagáltatunk, így (III) általános képletű vegyületeket kapunk. A (III) általános képletű vegyületekre azután egy kilépőcsoportot, például trifenil-

foszfinccsoportot (PPh_3) viszünk be, így (IV) általános képletű vegyületeket kapunk. A (IV) általános képletű vegyületeket azután egy OCNR^3 általános képletű izocianáttal és egy $\text{R}^4\text{R}^5\text{HN}$ általános képletű vegyülettel kezeljük, így az
5 (IA) általános képletű vegyületeket, azok előhatóanyagát, farmakológiailag elfogadható sóját, sztereoizomerjét, tautomerjét, hidrátját, hidridjét vagy szolvátját kapjuk, ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése a fenti. Nyilvánvaló, hogy a PPh_3 képletű kilépőcsoport helyett másfajta csoportok is
10 alkalmazhatók, így például foszfinccsoportok (PR_3), foszfitcsoportok [P(OR)_3] vagy arzincsoportok (AsPh_3).

Az olyan (IA) általános képletű vegyületek előállítását, ahol R^{10} jelentése hidrogénatom, az 1. reakcióvázlaton mutatjuk be.

15 Az olyan (IA) általános képletű vegyületek előállítását, ahol R^{10} jelentése hidrogéntől eltérő, például alkil- vagy aralkilcsoport, a 2. reakcióvázlaton mutatjuk be.

Az (IB) általános képletű vegyületek előállítását a 3. reakcióvázlat szemlélteti.

20 A (IIA) általános képletű vegyületek úgy is előállíthatók, hogy egy $\text{R}^1\text{R}^2\text{HN}$ általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, így (VI) általános képletű intermediert kapunk. A (VI) általános képletű intermediert azután OCNR^3 általános képletű izocianáttal és
25 $\text{R}^4\text{R}^5\text{HN}$ általános képletű vegyülettel kezeljük, így (IIA) általános képletű vegyületet, annak előhatóanyagát, farmakológiailag elfogadható sóját, sztereoizomerjét, tautomerjét, hidrátját, hidridjét vagy szolvátját kapjuk, ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése a fenti.

30 Közelebbről a találmány szerinti vegyületek előállíthatók például úgy, hogy egy megfelelő azidobenzoesavat vagy annak megfelelő savhalogenidjét egy alkalmas $\text{R}^1\text{R}^2\text{HN}$ általános képletű aminoszármazékkal reagáltatunk. A reakciót vé-

gezhetjük szilárd fázisban egy oldószer, például egy aprotikus oldószer, így piridin, metilénklorid, tetrahidrofurán, N,N-dimetilformamid vagy dimetilszulfoxid vagy ezek keveréke jelenlétében. A kapott kondenzációs terméket adott
5 esetben tisztíthatjuk, és foszfinnal, egy megfelelő OCNR^3 általános képletű izocianáttal és egy $\text{R}^4\text{R}^5\text{HN}$ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk. A kapott addíciós terméket azután kívánt esetben a gyantáról eltávolítjuk, egy alkalmas savval, például trifluorecetsav és metilénklorid 4:1
10 térfogatarányú elegyével hígítva. A további tisztítást szokásos módszerekkel, például szűréssel, extrakcióval és átkristályosítással végezhetjük.

A találmány szerinti, különböző rendellenességek kezelésére és enyhítésére szolgáló készítményeket úgy állít
15 hatjuk elő, hogy a találmány szerinti egy vagy több vegyületet vagy azoknak farmakológiailag elfogadható sóját vagy tautomerjét farmakológiailag elfogadható vivőanyagokkal, excipiensekkel, kötőanyagokkal, hígítóanyagokkal stb. keverjük. A készítményekkel kezelhető rendellenességek például
20 ul - de nem kizárólag - elhízottság, merevedési rendellenességek, szív- és érrendszeri rendellenességek, idegsérülés és rendellenesség, gyulladás, láz, gondolkodási rendellenességek, szexuális viselkedési rendellenességek. A terápiásan hatékony dózis kifejezésen a találmány szerinti vegyületek olyan mennyiségét értjük, amely a rendellenesség
25 tüneteinek enyhülését eredményezi. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények ismert módszerekkel állíthatók elő, így például szokásos granulálással, keveréssel, oldással, kapszulázással, liofilizálással, emulgeálással, porlasztással stb. A készítmények lehetnek például granulátumok, po-
30 rok, tabletták, kapszulák, szirupok, kúpok, injekciók, emulziók, elixírek, szuszpenziók és oldatok formájában. A készítmények a különböző adagolási módoknak megfelelően

formulálhatók, így például orális, intranazális, nyálkahártyán keresztüli, rektális, szubkután adagoláshoz, valamint intratekális, intravénás, intramuszkuláris, intraperitoneális, intranazális, intraokuláris és intraventrikuláris injekciós adagoláshoz. A találmány szerinti vegyületek nemcsak szisztémás úton, hanem lokálisan is adagolhatók, így például injekciók és elnyújtott hatóanyagleadású készítmények formájában. A következő adagolási formákat példaképpen említjük a korlátozás szándéka nélkül.

10 Orális, bukkális és szublingvális adagoláshoz alkalmas szilárd formák a porok, szuszpenziók, granulátumok, tabletták, pirulák, kapszulák, gélkapszulák és tasakok. Ezeket például úgy állítjuk elő, hogy egy vagy több találmány szerinti vegyületet vagy azok farmakológiailag elfogadható sóját vagy tautomerjét legalább egy adalékanyaggal vagy excipiensekkel, például keményítővel vagy más adalékanyaggal összekeverjük. Alkalmas adalékanyagok vagy excipiensek például a szacharóz, laktóz, mannit, maltit, dextrán, szorbit, keményítő, agar, alginát, kitinek, kitozánok, 15 pektinek, tragakant, akácmézga, zselatin, kollagén, kazein, albumin, szintetikus vagy félszintetikus polimerek vagy gliceridek, metilcellulóz, hidroxipropil-metilcellulóz és/vagy polivinil-pirrolidon. Az orális adagolási formák adott esetben más komponenseket is tartalmazhatnak, amelyek 20 elősegítik az adagolást, így például inaktív hígítószerkeket vagy lubrikánsokat, például magnéziumsztearátot, továbbá konzerváló anyagokat, például parabent vagy szorbinsavat, antioxidánsokat, például aszkorbinsavat, tokoferolt vagy ciszteint, dezintegrálószeret, kötőanyagokat, sűrítőanyagokat, 25 kat, puffereket, édesítőszerkeket, ízesítőszerkeket és zamatanyagokat. Ezenkívül azonosítás céljából festékeket és pigment anyagokat is adagolhatunk. A tabletták és pirulák ezenkívül alkalmas ismert bevonóanyagokkal kezelhetők. 30

Az orális adagolásra szánt folyékony adagolási formák lehetnek farmakológiailag elfogadható emulziók, szirupok, elixírek, szuszpenziók, zagyok és oldatok, amelyek inaktív hígítószerrel, például vizet tartalmazhatnak. Ezek a készítmények steril folyadékok alkalmazásával állíthatók elő, ilyenek például - de nem kizárólag - az olajok, víz, alkoholok és ezek keveréke. Az orális vagy parenterális adagolásra szánt készítményekhez farmakológiailag elfogadható felületaktív anyagokat, szuszpendáló szereket és emulgeálós szereket is adhatunk.

Amint említettük, a szuszpenziók tartalmazhatnak olajokat. Ilyen olajok például - de nem kizárólag - a földimogyoróolaj, szezámolaj, gyapotmagolaj, kukoricaolaj és olívaolaj. A szuszpenziós készítmények tartalmazhatnak továbbá zsírsavésztereket, így például etil-oleátot, izopropil-mirisztátot, zsírsav-glicerideket és acetilezett zsírsav-glicerideket. Az emulziós készítmények tartalmazhatnak alkoholokat, például - de nem kizárólag - etanolt, izopropilalkoholt, hexadecilalkoholt, glicerint és propilén-glikolt. A szuszpenziós készítményekben alkalmazhatók továbbá éterek, például - de nem kizárólag - polietilén-glikol, ásványolaj eredetű szénhidrogének, például ásványolaj és petrolátum, valamint víz.

Az intranazális adagoláshoz (például a vegyületek agyba történő szállításához) vagy az inhalációs adagoláshoz (például a vegyületek tüdőbe történő szállításához) alkalmas gyógyszerkészítmények lehetnek oldatok, spray, száraz por vagy aeroszol, amelyek megfelelő oldószereket és adott esetben más vegyületeket tartalmaznak, ilyenek például - de nem kizárólag - a stabilizálószer, antimikrobiális anyagok, antioxidánsok, pH-módosító anyagok, felületaktív anyagok, a biológiai hozzáférést módosító anyagok és ezek kombinációi. Intranazális készítményeket és ezek előállításai

módszereit ismertetik például a következő iratok: WO 01/41782, WO 00/33813, WO 91/97947, US-6180603 és US-5624898. Az aeroszol készítményekben alkalmazott hajtóanyagok lehetnek nyomás alatti levegő, nitrogén, szén-dioxid, vagy pedig szénhidrogénalapú alacsony forráspontú oldószer. A találmány szerinti vegyületek egy aeroszol spray készítmény esetén egy ködképző eszközzel adagolhatók.

Az injekciós adagolási formák általában vizes szuszpenziókat vagy olajos szuszpenziókat tartalmaznak, amelyek alkalmas diszpergálószeresek vagy nedvesítőszeresek és szuszpendálószeresek alkalmazásával állíthatók elő. Az injektálható készítmények lehetnek oldatok vagy szuszpenziók, amelyeket egy oldószer vagy hígítószer segítségével állítunk elő. Alkalmas oldószeresek vagy vivőanyagok például a sterilizált víz, Ringer-oldat vagy az izotóniás vizes konyhasó-oldat. Oldószerként vagy szuszpendáló ágensként alkalmazhatunk továbbá steril olajokat is. Az olajok vagy zsírsavak előnyösen nem illékonyak, ilyenek a természetes vagy szintetikus olajok, zsírsavak, mono-, di- vagy trigliceridek.

Injekciós adagoláshoz a gyógyszerkészítmény lehet por, amely a fent ismertetett alkalmas oldószeresekkel rekonstituálható. Ilyen porok például a fagyasztva szárított, forgóbepárlóban vagy permetező bepárlóban szárított porok, amorf porok, granulátumok, csapadékok és szemcsés anyagok. Az injekciós adagoláshoz szánt készítmények adott esetben tartalmazhatnak stabilizálószereseket, pH-módosító anyagokat, felületaktív anyagokat, biológiai hozzáférést módosító anyagokat és ezek kombinációit. A találmány szerinti vegyületek formulálhatók parenterális injekciós úton történő adagoláshoz, így például bolus injekciós vagy folyamatos infúziós oldatok formájában. Az injekciós adagolásra szolgáló egységdózisok lehetnek ampullákban vagy több dózist tartalmazó konténerekben kisserelve.

A rektális adagolásra szánt gyógyszerkészítmények lehetnek kúpok, kenőcsök, beöntések, tabletták vagy krémek formájában, amelyek a vegyületeket a belekben, vastagbélben és/vagy végbélben adják le. A végbélkúpokat úgy állítjuk
5 elő, hogy egy vagy több találmány szerinti vegyületet vagy azok farmakológiailag elfogadható sóját vagy tautomerjét alkalmas vivőanyagokkal keverjük, ilyenek például a kakaóvaj vagy polietilén-glikol, amelyek normális tárolási hőmérsékleten szilárdak, testhőmérsékleten pedig folyékonyak,
10 így a hatóanyagot a szervezetben, például a végbélben adják le. A lágyszelatin típusú készítmények és kúpok előállításában olajokat is alkalmazhatunk. A szuszpenziós készítmények előállításánál alkalmazhatunk vizet, konyhasóoldatot, vizes dextróz- és cukorszármazék-oldatokat, valamint glicerint.
15 Az ilyen készítmények tartalmazhatnak továbbá szuszpendálószerkeket, például pektineket, karbomereket, metilcellulózt, hidroxipropil-cellulózt, karboximetil-cellulózt, valamint puffereket és konzerválószerkeket.

A fent ismertetett anyagokon kívül a farmakológiailag
20 elfogadható excipiensek és vivőanyagok szakember számára jól ismertek. Ilyen anyagokat ismertetnek például a következő szakirodalmi műben: Remingtons Pharmaceutical Sciences, Mack Pub. Co., New Jersey (1991).

A találmány szerinti készítményeket tervezhetjük röviden ható, gyors hatóanyagleadású, hosszan ható és elnyújtott hatóanyagleadású készítmények formájában. A készítmények tehát formulálhatók szabályozott hatóanyagleadáshoz vagy lassú hatóanyagleadáshoz.

A találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak továbbá micellákat vagy liposzómákat, vagy pedig más kapszulázott formákat vagy adagolhatók elnyújtott hatóanyagleadású formában, amely elnyújtott tárolási és/vagy szállítási hatást biztosít. A gyógyszerkészítmények sajtolhatók

pelletetek vagy hengerek formájában és izomba vagy bőr alá beültethetők, mint depoinjekciók vagy implantátumok, például söntök. Az ilyen implantátumok ismert anyagok, például szilikonok vagy biológiailag lebomló polimerek alkalmazásával állíthatók elő.

A terápiásan hatékony mennyiség kifejezésén a vegyületek olyan mennyiségét értjük, amely a tünetek enyhítését eredményezi. Az adott dózis a megbetegedés körülményeinek, a kezelendő személy korának, testtömegének, általános egészségi állapotának, nemének és étrendjének, valamint az adagolás módjának és gyakoriságának a kiválasztás sebességének, valamint más hatóanyagokkal való kombinációnak megfelelően állítható be. A fenti, hatékony mennyiségeket tartalmazó adagolási formák a rutin kísérletezés határain belül vannak, és ezért beletartoznak a találmány tárgykörébe. A terápiásan hatékony dózis az adagolási formától és az adagolás módjától függ. A találmány szerinti előnyös vegyületek magas terápiás indexet mutatnak. A terápiás index kifejezésén a toxikus és terápiás hatás arányát értjük, amely az LD_{50} és ED_{50} értékek arányában fejezhető ki. Az LD_{50} érték az a dózis, amely a populáció 50%-ára nézve halálos, míg az ED_{50} érték az a dózis, amely a populáció 50%-ára nézve hatékony. Az LD_{50} és ED_{50} értékeket standard gyógyszerészeti eljárásokkal állati sejttenyészeteken vagy kísérleti állatokon határozzuk meg.

A találmány szerinti vegyületek és készítmények alkalmazhatók az MC4-R aktivitás fokozására emberek és állatok esetén. Az eljárás során a találmány szerinti vegyületek vagy készítmények hatékony mennyiségét adagoljuk a kezelésre szoruló embernek vagy emlősnek. Hatékony mennyiségén a találmány szerinti vegyületek olyan mennyiségét értjük, amely elegendő az MC4-R aktiválására, amely például úgy határozható meg, amint azt az alábbi példákban bemutat-

juk, vagy pedig bármely más, szakember számára ismert módszerrel, amely jelátvitel detektálására alkalmas, valamint biokémiai módszerrel a G-proteinnel kapcsolt receptorok aktiválása révén, így például a cAMP-szint kontrollhoz viszonyított emelt szintjének a mérésével. Ennek megfelelően az „aktiválás” kifejezés a vegyület azon képességét jelenti, hogy egy detektálható jelet iniciál. A hatékony mennyiség kifejezésen tehát olyan mennyiségeket is értünk, amelyek egy olyan MC4-R rendellenesség tüneteinek enyhítésére elegendő, amely az MC4-R aktiválásával kezelhető.

Az említett módszerekkel kezelhető MC4-R rendellenességek vagy MC4-R által közvetített betegségek például az olyan biológiai rendellenességek vagy betegségek, amelyekben az MC4-R részt vesz, vagy amelyek esetén az MC4-R gátlása olyan biológiai útvonalat tesz hatékonná, amely a rendellenességben vagy beteg állapotban hiányos. Ilyen betegségek például az elhízottság, merevedési rendellenességek, szív- és érrendszeri rendellenességek, idegsérülések és rendellenességek, gyulladás, láz, gondolkodási rendellenességek, II-típusú diabetesz, policisztás petefészek betegség, X-tünetegyüttes, az elhízottságból és diabeteszből származó komplikációk és a szexuális viselkedési rendellenességek. A találmány szerinti megoldás egy előnyös megvalósítási módja értelmében olyan vegyületeket, készítményeket és módszereket biztosítunk, amelyek hatékonyan csökkentik az energiafelhasználást és a testtömeget; csökkentik a szérum, inzulin és glükózszintjét; enyhítik az inzulinrezisztenciát és csökkentik a szérum szabad zsírsavszintjét. Ennek megfelelően a találmány szerinti megoldás különösen hatékony az elhízottsággal és a II-típusú diabeteszrel kapcsolatos rendellenességek és betegségek kezelésére.

A „kezelés” kifejezésen a rendellenességgel vagy betegséggel kapcsolatos tünet enyhítését vagy pedig a tünetek

továbbfejlődésének vagy rosszabbodásának megállítását, valamint a betegség vagy rendellenesség megelőzését értjük. Így például az elhízottsággal kapcsolatosan a hatékony kezelés magában foglalja a tünetek enyhítését vagy a betegség

5 fejlődésének megállítását, ami a testtömeg csökkenésével, illetve a táplálékfelvétel vagy energiafelhasználás csökkenésével mérhető. Hasonlóképpen az I- és II-típusú diabetesz hatékony kezelésén a tünetek enyhítését, illetve a betegség

10 fejlődésének megállítását értjük, ami a szérum glükóz- vagy inzulinszintjének csökkenésével mérhető, például hiperinzulinémiás vagy hiperglikémiás betegek esetén.

A találmány szerinti megoldást a következő példákkal szemléltetjük a korlátozás szándéka nélkül. A példákban a következő rövidítéseket alkalmazzuk:

- 15 ACN: acetonitril
DCM: diklórmétán
DIEA: diizopropil-etilamin
DMF: dimetilformamid
DMSO: dimetilszulfoxid
- 20 EDCl: 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)karbodiimid-hidroklorid
HCl: hidroklorid
HPLC: vékonyrétegkromatográfia
KOH: kálium-hidroxid
MeOH: metanol
- 25 PyBOP: benzotriazol-1-il-oxi-trisz-pirrolidino-foszfónium-hexafluorfoszfát
TFA: trifluorecetsav
THF: tetrahidrofurán
TMOF: trimetilortoformát

1. példa

(4-([1-((3R)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohexilvinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

- 5 1. lépés: [4-(Azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid előállítása

20,2 mmol 2-(2,4-diklórfenil)etilamin, 22,2 mmol 4-azidobenzoesav és 22,2 mmol EDCI tetrahidrofuránnal készült elegyéhez szobahőmérsékleten hozzáadunk 40,2 mmol DIEA-t.
10 Az elegyet egy éjszakán át keverjük, majd a tetrahidrofuránt eltávolítjuk. A maradékot etil-acetáttal hígítjuk, 1 mol/l-es sósavval, konyhasóoldattal és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, a kapott szilárd terméket szilikagélen tisztítjuk, eluálószer etil-acetát és hexán 1:4
15 térfogatarányú elegye, így 93% [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamidot kapunk.

2. lépés: 4-([1-((3R)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohexilvinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása
20

2,56 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid THF-fel készült oldatához szobahőmérsékleten hozzáadunk 3,07 mmol trifenilfoszfint. Az elegyhez 10 perc múlva hozzáadunk 3,07 mmol ciklohexil-izocianátot. Az oldatot egy éjszakán át 70 °C-on melegítjük,
25 majd hozzáadunk 5,12 mmol (S)-2-metilpiperazint. Az elegyet további 2 óra hosszat 70 °C-on melegítjük, majd a THF-t eltávolítjuk. A maradékot feloldjuk 1 mol/l-es sósav és víz elegyében, és dietiléterrel extraháljuk. A vizes fázist
30 szilárd nátrium-hidrogén-karbonáttal kezeljük, és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, a kapott

maradékot RP-prep-HPLC útján tisztítjuk, így 4-{{[1-[(3R)-3-metilpiperazinil](1Z)-2-aza-2-ciklohexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk szabad bázis formájában. A bázist 1,1 ekvivalens sósavval (0,5 mol/l-es) kezeljük, ACN/víz elegyében oldjuk és liofilizáljuk, így monohidrokloridsót kapunk. HPLC: 23,05 perc. MS: MH⁺ = 516.

2. példa

(4-{{[1-[(3R)-3-Metilpiperazinil](1Z)-2-aza-2-ciklohexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítás

0,7 mmol/g (3,5 mmol) aldehid formájú Sasrin-gyantát TMOF-fel mosunk. A gyantához TMOF-t 14,0 mmol 2-(2,4-diklórfenil)etilamin és 20 mmol NaH₃B(CN) THF-fel készült oldatát adjuk. Az elegyet egy éjszakán át rázatjuk, majd metanollal és DCM-mel mossuk, vákuumban szárítjuk, így amin-gyantát kapunk. 2,1 mmol amin-gyanta DMF-fel készült elegyéhez 10,5 mmol 4-azidobenzoesavat, 10,5 mmol PyBOP-t és 40 mmol DIEA-t adunk. Az elegyet egy éjszakán át rázatjuk, majd a gyantát metanollal és DCM-mel mossuk, vákuumban szárítjuk, így amid-gyantát kapunk.

1,0 g (0,7 mmol) amid-gyanta THF-fel készült elegyéhez hozzáadunk 7 mmol trifenilfoszfint, majd ciklohexilizocianátot. Az elegyet 5 óra hosszat 70 °C-on melegítjük, majd DCM-mel és THF-fel mossuk. Ezután hozzáadunk 20 mmol (S)-2-metilpiperazint és THF-t. Az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át rázatjuk, majd DCM-mel, metanollal és DCM-mel mossuk és vákuumban szárítjuk. A kapott gyantát 2 óra hosszat TFA-val kezeljük, majd DCM-mel mossuk. Az egyesített mosóoldatokat bepároljuk és HPLC útján tisztítjuk, így (4-{{[1-[(3R)-3-metilpiperazinil](1Z)-2-aza-2-ciklohexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karbox-

amidot kapunk bisz-trifluoracetát-só formájában. HPLC: 23,05 perc. MS: MH⁺ = 516.

3. példa

[4-([[(1E)-1-((3S)-3-Metilpiperazinil)-2-aza-2-ciklohexil-
5 vinyl]amino}metil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]kar-
boxamid előállítása szilárd fázison

0,7 mmol/g (3,5 mmol) aldehid formájú Sasrin-gyantát TMOF-fel mosunk. 1,4 mmol amin-gyanta DMF-fel készült elegyéhez hozzáadunk 7,0 mmol 4-brómmetil-benzoetsavat, 7 mmol
10 PyBOP-t és 28 mmol DIEA-t. Az elegyet 3 óra hosszat rázatjuk, majd a gyantát metanollal DCM-mel és DMSO-val mossuk. A gyanta DMSO-val készült elegyéhez hozzáadunk 14 mmol nátrium-azidot, és az elegyet 4 napig rázatjuk, majd vízzel, metanollal, DCM-mel, vízzel, metanollal és DCM-mel mossuk,
15 és végül szárítjuk.

0,14 mmol kapott amid-gyanta THF-fel készült elegyéhez hozzáadunk 0,382 mmol trifenilfoszfint, majd ciklohexil-izocianátot. Az elegyet 5 óra hosszat 70 °C-on melegítjük, majd DCM-mel és THF-fel mossuk. Ezután hozzáadjuk
20 1 mmol (S)-2-metilpiperazin THF-fel készült oldatát. Az elegyet egy éjszakán át 70 °C-on melegítjük, majd DCM-mel, metanollal és DCM-mel mossuk, majd 2 óra hosszat TFA-val kezeljük. Ezután az elegyet DCM-mel mossuk, az egyesített oldatokat bepároljuk és HPLC útján tisztítjuk, így [4-
25 ([[(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-ciklohexilvinil]amino}metil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk bisz-trifluorecetsav formájában. HPLC: 24,07 perc. MS: MH⁺ = 530.

4. példa

(4-([(1Z)-2-Aza-1-(cisz-3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciklohexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása immobilizált trifenilfoszfin gyantán

- 5 1. lépés: Immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

3 mmol/g (30 mmol) trifenilfoszfin-gyanta THF-fel készült szuszpenziójához 0 °C-on több részletben hozzáadunk 30,0 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot. 30 perc múlva a jeges fürdőt eltávolítjuk, és az elegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük, majd leszűrjük, és DCM-mel mossuk, majd vákuumban szárítjuk, így immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk.

- 15 2. lépés: (4-([(1Z)-2-Aza-1-(cisz-3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciklohexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

Egy fiolában 1,5 mmol/g (0,15 mmol) polimerhez kötött foszfin-imin THF-fel készült oldatához hozzáadunk 0,15 mmol ciklohexil-izocianátot. A fiolát lezárjuk és egy éjszakán át 70 °C-on melegítjük. Ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, és hozzáadunk 0,18 mmol (1,2 ekvivalens) cisz-2,6-dimetilpiperazint. A fiolát lezárjuk és 70 °C-on 2 óra hosszat melegítjük, majd az oldatot leszűrjük és DCM-mel mossuk. Az egyesített szűrleteket bepároljuk és HPLC útján tisztítjuk, így (4-([(1Z)-2-aza-1-(cisz-3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciklohexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk bisz-trifluoracetát-só formájában. HPLC: 23,79 perc. MS: MH⁺ = 530.

5. példa(4-([1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-cikloheptilvinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítás5 1. lépés: Cikloheptánizocianát előállítása

221 mmol cikloheptil-amin és katalitikus mennyiségű aktív szén etil-acetáttal készült hideg elegyéhez -10 °C-on egy adagolótölcséren keresztül cseppenként hozzáadjuk 265,0 mmol difoszfén etil-acetáttal készült előre lehűtött oldatát. Az adagolás befejezése után az elegyet egy éjszaka-
 10 kán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd Celiten leszűrjük. A kapott oldatot bepároljuk, az így kapott sűrű olajat ledesztilláljuk, így 67% cikloheptán-izocianátot kapunk tiszta folyadék formájában.

15 2. lépés: (4-([1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-cikloheptilvinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

0,194 mmol polimerhez kötött foszfinimin-gyanta THF-fel készült elegyéhez hozzáadunk 194 mmol cikloheptán-izocianátot, és az elegyet egy éjszakán át 70 °C-on melegítjük. Ezután hozzáadunk 0,23 mmol (S)-2-metilpiperazint, és az elegyet 2 óra hosszat 70 °C-on melegítjük. Ezután a gyantát leszűrjük, és diklórmétánnal kétszer mossuk. A szűrletet bepároljuk és HPLC útján tisztítjuk, így (4-([1-
 20 ((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-cikloheptilvinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk
 25 fehér por formájában. HPLC: 23,18 perc. MS: MH⁺ = 530.

6. példa(4-([1Z]-2-Aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-cikloheptilvinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

- 5 0,21 mmol polimerhez kötött foszfinimin-gyanta 2 ml THF-fel készült elegyéhez hozzáadunk 0,21 mmol cikloheptil-izocianátot. A reakcióelegyet egy éjszakán át 70 °C-on melegítjük, majd hozzáadunk 0,25 mmol 2,6-dimetilpiperazint, és az elegyet 2 óra hosszat 70 °C-on melegítjük. Ezután a
- 10 gyantát leszűrjük, és diklórmétánnal kétszer mossuk. A szűrletet bepároljuk és HPLC útján tisztítjuk, így (4-([1Z]-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-cikloheptilvinil-amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk fehér por formájában.
- 15 HPLC: 23,70 perc. MS: MH⁺ = 544,3.

7. példa(4-([1-((3R)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(2-metilciklohexil)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

- 20 1. lépés: {4-[Aza(trifenilidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

0,18 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid 2 ml THF-fel készült oldatához hozzáadunk 0,21 mmol trifenilfoszfint és az elegyet szobahőmérsékleten 10 percig keverjük.

25

2. lépés: (4-([1-((3R)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(2-metilciklohexil)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

- 30 {4-[Aza(trifenilidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid oldatához hozzáadunk 0,25 mmol 2-metilciklohexil-izocianátot. Az oldatot egy éjszakán át 70 °C-on

melegítjük. A karboimid-oldat feléhez hozzáadjuk 0,3 mmol (S)-2-metilpiperazin THF-fel készült oldatát. Az elegyet 70 °C-on 2 óra hosszat melegítjük, a maradékot HPLC útján tisztítjuk, így (4-([1-((3R)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(2-metilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklór-fenil)etil]karboxamidot kapunk TFA-só formájában. HPLC: 24,43 perc. MS: MH⁺ = 530.

8. példa

(4-([1-((1Z)-2-Aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(2-metilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítás

2,0 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid THF-fel készült oldatához hozzáadunk 2,2 mmol trifenilfoszfint, és a kapott oldatot szobahőmérsékleten 10 percig keverjük. {4-[Aza(trifenilidén)metil]-fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid oldatához hozzáadunk 2,4 mmol 2-metilciklohexil-izocianátot. A kapott oldatot egy éjszakán át 70 °C-on melegítjük. A karboimid-oldathoz hozzáadunk 2,4 mmol 2,6-dimetilpiperazint. Az elegyet 70 °C-on 2 óra hosszat melegítjük, majd a maradékot HPLC útján tisztítjuk, így (4-([1-((1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(2-metilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk TFA-só formájában. HPLC: 24,00 perc. MS: MH⁺ = 544.

25 9. példa

[4-([1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-[4-(terc-butil)ciklohexil]vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítás

1. lépés: 4-(terc-Butil)ciklohexánizocianát előállítás

30 168,0 mmol difoszgén etil-acetáttal készült előre lehűtött oldatát egy adagolótölcséren keresztül -10 °C-on

cseppenként hozzáadjuk 140,0 mmol 4-(terc-butil)ciklohexilamin és katalitikus mennyiségű aktívszén etil-acetáttal készült elegyéhez. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet egy éjszakán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd Celiten leszűrjük. A kapott oldatot bepároljuk, így sűrű olajat kapunk, amelyet vákuumban desztillálunk, így 48% 4-(terc-butil)ciklohexánizocianátot kapunk tiszta folyadék formájában.

2. lépés: [4-({1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-[4-(terc-butil)ciklohexil]vinil}amino)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfe-
nil)etil]karboxamid előállítása

0,150 mmol polimerhez kötött foszfinimin-gyanta THF-fel készült elegyéhez hozzáadunk 0,15 mmol 4-(terc-butil)ciklohexánizocianátot, és az elegyet egy éjszakán át 70 °C-on melegítjük. A reakcióelegyhez hozzáadunk 0,18 mmol (S)-2-metilpiperazint, és az elegyet 70 °C-on 2 óra hosszat melegítjük. Ezután a gyantát leszűrjük és diklórmetánnal kétszer mossuk. A mosóoldatot bepároljuk, és HPLC útján tisztítjuk, így [4-({1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-[4-(terc-butil)ciklohexil]vinil}amino)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfe-
nil)etil]karboxamidot kapunk fehér por formájában. HPLC: 26,82 perc. MS: MH⁺ = 572.

10. példa

[4-({1Z)-2-Aza-2-[4-(terc-butil)ciklohexil]-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil}amino)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfe-
nil)etil]karboxamid előállítása

0,150 mmol polimerhez kötött foszfinimin-gyanta THF-fel készült elegyéhez hozzáadunk 0,15 mmol 4-(terc-butil)ciklohexilizocianátot, és a reakcióelegyet egy éjszakán át 70 °C-on melegítjük. Ezután az elegyhez hozzáadunk 0,18 mmol 2,6-dimetilpiperazint, és az elegyet 2 óra hosz-

szat 70 °C-on melegítjük. Ezután a gyantát leszűrjük és diklórmétánnal kétszer mossuk. A szűrleteket bepároljuk és HPLC útján tisztítjuk, így [4-((1Z)-2-aza-2-[4-(terc-butil)ciklohexil]-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil)amino)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk fehér por formájában. HPLC: 27,05 perc. MS: MH⁺ = 586,5.

11. példa

(4-([1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(3,3,5-trimetilciklohexil)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítás

1. lépés: 3,3,5-Trimetilciklohexánizocianát előállítása

178,3 mmol difoszfén etil-acetáttal készült előre lehűtött oldatát egy adagolótölcséren keresztül -10 °C-on cseppenként hozzáadjuk 148,6 mmol 3,3,5-trimetil-ciklohexilamin és katalitikus mennyiségű aktív szén etil-acetáttal készült elegyéhez. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet egy éjszakán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd Celiten leszűrjük. A kapott oldatot bepároljuk, így sűrű olajat kapunk, amelyet vákuumban ledesztilláljuk, így 56% 3,3,5-trimetilciklohexánizocianátot kapunk tiszta folyadék formájában.

2. lépés: (4-([1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(3,3,5-trimetilciklohexil)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

0,15 mmol polimerhez kötött foszfinimin-gyanta THF-fel készült elegyéhez hozzáadunk 0,15 mmol 3,3,5-trimetil-ciklohexánizocianátot. A reakcióelegyet egy éjszakán át 70 °C-on melegítjük, majd hozzáadunk 0,18 mmol (S)-2-metilpiperazint, és az elegyet 70 °C-on 2 óra hosszat melegítjük. Ezután a gyantát leszűrjük, és diklórmétánnal kétszer mossuk. A szűrletet bepároljuk és HPLC útján tisztítjuk,

így (4-([1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(3,3,5-trimetilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk fehér por formájában. HPLC: 25,62 perc. MS: MH⁺ = 558,5.

5 12. példa

(4-([1-((1Z)-2-Aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(3,3,5-trimetilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítás

0,150 mmol polimerhez kötött foszfinimin-gyanta THF-fel készült elegyéhez hozzáadunk 0,15 mmol 3,3,5-trimetilciklohexánizocianátot, és az elegyet egy éjszakán át 70 °C-on melegítjük. Ezután hozzáadunk 0,18 mmol 2,6-dimetilpiperazint, és az elegyet 70 °C-on két óra hosszat melegítjük. Ezután a gyantát leszűrjük és diklórmétánnal kétszer mossuk. A szűrletet bepároljuk és HPLC útján tisztítjuk, így (4-([1-((1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(3,3,5-trimetilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk fehér por formájában. HPLC: 25,74 perc. MS: MH⁺ = 572,5.

20 13. példa

(4-([1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohex-3-enilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítás

1. lépés: Ciklohex-3-én-izocianát előállítás

25 1 mmol 3-ciklohexenil-karbonsav, 1,2 mmol difenilfoszforil-azid és 2,5 mmol trietilamin toluollal készült oldatát 100 °C-on 9 óra hosszat melegítjük.

2. lépés: [4-(1,3-Diaza-3-ciklohex-3-enilpropa-1,2-dienil)-fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítás

30 A fenti izocianát-oldathoz hozzáadunk 0,24 mmol Sasrin-gyantán immobilizált [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-

(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot, és az elegyet 70 °C-on 6 óra hosszat melegítjük, majd DCM-mel mossuk.

3. lépés: (4-([1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohex-3-enilvinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-

5 etil]karboxamid előállítása

Az imingyanta THF-fel készült elegyéhez hozzáadjuk 0,5 mmol (S)-2-metilpiperazin THF-fel készült oldatát. Az elegyet 70 °C-on 2 óra hosszat melegítjük, majd a gyantát metanol és DCM elegyével, majd DCM-mel mossuk, és TFA-val 10 két óra hosszat keverjük. Az elegyet leszűrjük, a szűrletet bepároljuk és HPLC útján tisztítjuk, így (4-([1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohex-3-enilvinil]amino)-fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk TFA-só formájában. HPLC: 22,70 perc. MS: MH⁺ = 514.

15 14. példa

(4-([(1Z)-2-Aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciklohex-3-enilvinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

[4-(1,3-Diaza-3-ciklohex-3-enilpropa-1,2-dienil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid-gyanta 2 ml THF-fel készült elegyéhez hozzáadjuk 0,5 mmol 2,6-dimetilpiperazin THF-fel készült oldatát. Az elegyet 2 óra hosszat 70 °C-on melegítjük, majd a gyantát metanol és DCM elegyével ötször és DCM-mel kétszer mossuk, majd TFA-val két óra 25 hosszat kezeljük. Az elegyet leszűrjük, a szűrletet bepároljuk és HPLC útján tisztítjuk, így (4-([(1Z)-2-aza-1-(cisz-3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciklohex-3-enilvinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk TFA-só formájában. HPLC: 23,18 perc. MS: MH⁺ = 528.

15. példa

(4-([(1Z)-2-Aza-1-(cisz-3,5-dimetilpiperazinil)-3,3-dimetilbut-1-enil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórphenil)etil]karboxamid előállítás

5 0,05 mmol {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórphenil)etil]karboxamid oldatához hozzáadunk 14 µl (0,12 mmol) terc-butil-izocianátot. A kapott oldatot egy éjszakán át 70 °C-on melegítjük, majd hozzáadjuk 0,1 mmol 2,6-dimetilpiperazin 1 mol/l-es THF-es oldatát (0,1 ml). Az
10 elegyet két óra hosszat 70 °C-on melegítjük, majd HPLC útján tisztítjuk, így (4-([(1Z)-2-aza-1-(cisz-3,5-dimetilpiperazinil)-3,3-dimetilbut-1-enil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórphenil)etil]karboxamidot kapunk TFA-só formájában. HPLC: 27,05 perc. MS: MH⁺ = 504.

16. példa

(4-([1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-3-ciklohexilprop-1-enil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórphenil)etil]karboxamid előállítás

1. lépés: [4-(1,3-Diaza-4-ciklohexilbuta-1,2-dienil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórphenil)etil]karboxamid előállítás
20

 0,15 mmol {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórphenil)etil]karboxamid oldatához hozzáadunk 0,18 mmol ciklohexil-metiltioizocianátot. Az oldatot egy éjszakán át 80 °C-on melegítjük, majd tisztítás nélkül felhasználjuk.
25

2. lépés: (4-([1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-3-ciklohexilprop-1-enil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórphenil)etil]karboxamid előállítás

 0,075 mmol [4-(1,3-diaza-4-ciklohexilbuta-1,2-dienil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórphenil)etil]karboxamid oldatához hozzáadjuk 0,15 mmol (S)-2-metilpiperazin THF-fel készült
30

oldatát. Az elegyet 2 óra hosszat 70 °C-on melegítjük, majd HPLC útján tisztítjuk, így (4-([1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-3-ciklohexilprop-1-enil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk TFA-só formájában. HPLC: 24,26 perc. MS: MH+ = 530.

17. példa

(4-([1-((1Z)-2-Aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-3-ciklohexilprop-1-enil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítás

0,075 mmol (4-([1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-3-ciklohexilprop-1-enil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid oldatához hozzáadjuk 0,15 mmol 2,6-dimetilpiperazin THF-fel készült oldatát. Az elegyet 2 óra hosszat 70 °C-on melegítjük, majd HPLC útján tisztítjuk, így (4-([1-((1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-3-ciklohexilprop-1-enil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk TFA-só formájában. HPLC: 24,68 perc. MS: MH+ = 544.

18. példa

(4-([1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklooktilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítás

1. lépés: Ciklooktánizocianát előállítás

236 mmol difoszgén etil-acetáttal készült előre lehűtött oldatát egy adagolótölcséren keresztül -10 °C-on csepenként hozzáadjuk 196 mmol ciklooktilamin és katalitikus mennyiségű aktívszén etil-acetáttal készült hideg oldatához. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet egy éjszakán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd Celiten leszűrjük. Az oldatot bepároljuk, így sűrű olajat kapunk,

amelyet vákuumban ledesztillálunk, így 46% ciklooktánizocianátot kapunk tiszta folyadék formájában.

2. lépés: (4-([1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklooktilvinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-

5 karboxamid előállítása

0,15 mmol polimerhez kötött foszfinimin-gyanta THF-fel készült elegyéhez hozzáadunk 0,15 mmol ciklooktil-izocianátot, és az elegyet egy éjszakán át 70 °C-on melegítjük. Ezután hozzáadunk 0,18 mmol (S)-2-metilpiperazint, és az elegyet két óra hosszat 70 °C-on melegítjük. Ezután a gyantát leszűrjük és diklórmetánnal kétszer mossuk. A kapott szűrletet bepároljuk, és HPLC útján tisztítjuk, így (4-([1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklooktilvinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk fehér por formájában. HPLC: 24,59 perc. MS: MH⁺ = 544.

19. példa

(4-([1-((1Z)-2-Aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciklooktilvinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid

20 előállítása

0,150 mmol polimerhez kötött foszfinimin-gyanta THF-fel készült elegyéhez hozzáadunk 0,15 mmol ciklooktil-izocianátot, és az elegyet egy éjszakán át 70 °C-on melegítjük. Ezután az elegyhez hozzáadunk 0,18 mmol 2,6-dimetilpiperazint, és két óra hosszat 70 °C-on melegítjük. Ezután a gyantát leszűrjük és diklórmetánnal kétszer mossuk. A szűrletet bepároljuk és HPLC útján tisztítjuk, így (4-([1-((1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciklooktilvinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk fehér por formájában. HPLC: 24,80 perc. MS: MH⁺ = 558,5.

20. példa(4-([1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(4-metilciklohexil)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-karboxamid előállítása5 1. lépés: 4-Metilciklohexánizocianát előállítása

530 mmol difoszgén etil-acetáttal készült előre lehűtött oldatát egy adagolótölcséren keresztül -10 °C-on cseppenként hozzáadjuk 442 mmol 4-metilciklohexil-amin és katalitikus mennyiségű aktívszén etil-acetáttal készült elegyéhez. Az adagolás befejezése után az elegyet egy éjszakán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd Celiten leszűrjük. A kapott oldatot bepároljuk, így sűrű olajat kapunk, amelyet vákuumban ledesztilláljuk, így 48% tiszta olajat kapunk.

15 2. lépés: (4-([1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-4-metilciklohexilvinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

0,15 mmol polimerhez kötött foszfinimin-gyanta THF-fel készült elegyéhez hozzáadunk 0,15 mmol 4-metilciklohexánizocianátot, és az elegyet egy éjszakán át 70 °C-on melegítjük. Ezután hozzáadunk 0,18 mmol (S)-2-metilpiperazint, és az elegyet két óra hosszat 70 °C-on melegítjük. Ezután a gyantát leszűrjük, és diklórmétánnal kétszer mossuk. A szűrletet bepároljuk és HPLC útján tisztítjuk, így (4-([1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-4-metilciklohexilvinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk fehér por formájában. HPLC: 23,97 perc. MS: MH⁺ = 530,5.

21. példa

(4-([(1Z)-2-Aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(4-metilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítás

5 0,150 mmol polimerhez kötött foszfinimin-gyanta THF-fel készült elegyéhez hozzáadunk 0,15 mmol 4-metilciklohexán-izocianátot, és a reakcióelegyet egy éjszakán át 70 °C-on melegítjük. Ezután hozzáadunk 0,18 mmol 2,6-dimetilpiperazint és két óra hosszat 70 °C-on melegítjük. Ez-
10 után a gyantát leszűrjük és diklórmétánnal kétszer mossuk. A szűrletet bepároljuk és HPLC útján tisztítjuk, így (4-([(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(4-metilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk (cisz- és transz-izomerek elegye) fehér por
15 formájában. HPLC: 24,28 perc (32,6%) és 24,46 perc (67,3%). MS: MH⁺ = 544,5.

22. példa

[4-(1,3-Diaza-3-biciklo[2.2.1]hept-2-ilpropa-1,2-dienil)-fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítás

20 0,1 mmol {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid oldatához hozzáadunk 0,12 mmol biciklo[2.2.1]heptán-2-izotiocianátot. Az elegyet 90 °C-on 24 óra hosszat melegítjük, így foszforán-imin-oldatot kapunk.

23. példa

(4-([1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-biciklo[2.2.1]hept-2-ilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítás

A 22. példa szerint előállított foszforán-imin-oldat
30 feléhez hozzáadunk 0,2 mmol (S)-2-metilpiperazint. A reakcióelegyet 70 °C-on két óra hosszat melegítjük, majd bepá-

roljuk és HPLC útján tisztítjuk, így (4-([1-((3S)-3-metil-piperazinil)(1Z)-2-aza-2-biciklo[2.2.1]hept-2-ilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk TFA-só formájában. HPLC: 23,26 perc. MS: MH⁺ = 528.

5 24. példa

(4-([1-((1Z)-2-Aza-2-biciklo[2.2.1]hept-2-il-1-(3,5-dimetil-piperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid előállítása

A 22. példa szerint előállított foszforán-imin-oldat
10 feléhez hozzáadunk 0,2 mmol 1 mol/l-es THF-es 2,6-dimetil-piperazin-oldatot (0,2 ml). A reakcióelegyet 70 °C-on két óra hosszat melegítjük, majd bepároljuk és HPLC útján tisztítjuk, így (4-([1-((1Z)-2-aza-2-biciklo[2.2.1]hept-2-il-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk TFA-só formájában. HPLC:
15 23,71 perc. MS: MH⁺ = 542.

25. példa

(4-([2-(transz-2-Etilciklohexil)(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetil-piperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid előállítása

20 1. lépés: 2-Etil-1-(hidroxiimino)ciklohexán előállítása

104,3 mmol 2-etil-ciklohexanon vízzel és etanollal készült oldatához hozzáadunk 125,1 mmol nátrium-acetátot és 156,4 mmol hidroxilamin-hidrokloridot, és az elegyet egy
25 éjszakán át 70 °C-on melegítjük. Ezután az etanolt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a reakcióelegyet vízzel hígítjuk. A vizes fázist dietiléterrel extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, így 52% 2-etil-1-
30 (hidroxiimino)ciklohexánt kapunk sűrű olaj formájában.

2. lépés: 2-Etilciklohexilamin előállítása

6,8 g (48,5 mmol) 2-etil-1-(hidroxiimino)ciklohexán 75 ml etanollal készült oldatához részletekben körülbelül 8,0 g nátrium darabokat adunk, és a reakcióelegyet egy éjszakán át 110 °C-on visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezután további nátrium darabokat adunk hozzá, és az elegyet további 6 óra hosszat keverjük. Ezután a reakcióelegyet 4,0 ml 12 mol/l-es sósav 25 ml vízzel készült elegyével kezeljük. Az etanolt vákuumban ledesztilláljuk, a vizes fázist 10 ml dietiléterrel extraháljuk, és 25 ml vizes kálium-hidroxiddal kezeljük, háromszor 20 ml dietiléterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 20 ml konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk, így 2-etilciklohexilamint kapunk piszkosfehér olaj formájában.

3. lépés: 2-Etilciklohexilizocianát előállítása

0,61 mmol 2-etil-ciklohexilamin metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,152 ml 4,0 mol/l-es dioxános sósavoldatot, majd az elegyet bepároljuk. A kapott maradékhoz hozzáadunk 6,0 ml 20%-os toluolos foszgénoldatot, és az elegyet egy éjszakán át 110 °C-on hevítjük. Ezután a toluol és a foszgén fölöslegét vákuumban eltávolítjuk.

4. lépés: (4-([2-(transz-2-Etilciklohexil)(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórphenil)etil]karboxamid előállítása

0,785 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórphenil)etil]karboxamid THF-fel készült oldatához hozzáadunk 0,785 mmol trifenilfoszfint. Az oldatot 10 percig keverjük, majd hozzáadjuk a fenti módon előállított transz-2-etilciklohexil-izocianátot. Az oldatot egy éjszakán át 70 °C-on melegítjük, majd hozzáadunk 0,785 mmol 2,6-dimetilpiperazint és az elegyet három óra hosszat 70 °C-on me-

legítjük. Ezután az oldatot bepároljuk és HPLC útján tisztítjuk, így (4-{{[2-(transz-2-etilciklohexil)(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk fehér por formájában.

5 HPLC: 24,60 perc. MS: MH⁺ = 558,3.

26. példa

(4-{{[1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(2-ciklohexilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítás

10 1. lépés: 2-Ciklohexilciklohexánizocianát előállítása

1,0 mmol 2-ciklohexilciklohexilamin metanollal készült oldatát 0,5 ml (2 mmol) 4 mol/l-es dioxános sósavoldattal kezeljük, majd bepároljuk, a kapott maradékot foszgénnel kezeljük és egy éjszakán át 110 °C-on hevítjük. Ez után a toluol és a foszgén fölöslegét vákuumban eltávolítjuk.

2. lépés: (4-{{[1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(2-ciklohexilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

20 A fenti módon kapott maradékhoz hozzáadjuk 0,6 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidból és 0,6 mmol trifenilfoszfinból *in situ* előállított {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid 10 ml THF-fel készült oldatát. Az oldatot egy éjszakán át 70 °C-on melegítjük, majd az oldat feléhez hozzáadunk 0,5 mmol (S)-2-metilpiperazint, és az elegyet két óra hosszat 70 °C-on melegítjük, majd bepároljuk, és HPLC útján tisztítjuk, így (4-{{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(2-ciklohexilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk

30 TFA-só formájában. HPLC: 27,79 perc. MS: MH⁺ = 598.

27. példa

(4-([(1Z)-2-Aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(2-ciklohexilciklohexil)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid előállítása

5 A fenti módon előállított {4-[1,3-diaza-3-(2-ciklohexilciklohexil)propa-1,2-dienil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid oldat feléhez hozzáadunk 0,5 mmol 2,6-dimetilpiperazint, és az elegyet két óra hosszat 70 °C-on melegítjük, majd bepároljuk és HPLC útján tisztítjuk, így (4-([(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(2-ciklohexilciklohexil)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk TFA-só formájában. HPLC: 28,52 perc. MS: MH⁺ = 612.

28. példa

15 (4-([1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(2-metoxiciklohexil)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

1. lépés: 1-(Hidroxilimino)-2-metoxiciklohexán előállítása

39,0 mmol 2-metoxiciklohexanon, 72 mmol hidroxilamin-hidroklorid és 48,8 mmol nátrium-acetát etanol és víz elegyével készült keverékét egy éjszakán át 70 °C-on melegítjük. Ezután az etanolt eltávolítjuk és a maradékot vízzel és etil-acetáttal oldjuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat konyhasóoldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk, így 1-(hidroxilimino)-2-metoxiciklohexánt kapunk.

2. lépés: 2-Metoxiciklohexilamin előállítása

1,05 mmol 1-(hidroxilimino)-2-metoxiciklohexán és 0,5 g Raney-nikkel 30 ml etanollal készült elegyét szobahőmérsékleten két napig 620 kPa nyomáson hidrogénezzük. Ezután az elegyet Celiten leszűrjük, metanollal mossuk és bepároljuk. A maradékot metanolban oldjuk és 4 mmol

4 mol/l-es dioxános sósavoldattal kezeljük, majd bepároljuk, így 2-metoxiciklohexilamin-hidrokloridot kapunk.

3. lépés: 2-Metoxiciklohexánizocianát előállítása

0,84 mmol 2-metoxiciklohexilamin-hidroklorid és
5 20%-os toluolos foszgénoldat elegyét egy éjszakán át 110 °C-on hevítjük. Ezután a toluol és a foszgén fölöslegét vákuumban eltávolítjuk.

4. lépés: (4-{[1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(2-metoxiciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfe- 10 nil)etil]karboxamid előállítása

A fenti módon kapott izocianát maradékhoz hozzáadjuk
0,3 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfe-
etil]karboxamidból és 0,3 mmol trifenilfoszfinből *in situ*
előállított {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-
15 diklórfe-
etil]karboxamid THF-fel készült oldatát. A ka-
pott oldatot egy éjszakán át 70 °C-on melegítjük, majd az
oldat feléhez hozzáadunk 26 mg (0,25 mmol) (S)-2-metilpi-
perazint, és az elegyet két óra hosszat 70 °C-on melegít-
jük. Ezután az elegyet bepároljuk és HPLC útján tisztítjuk,
20 így (4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(2-me-
toxiciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfe-
etil]karboxamidot kapunk (cisz- és transz-izomerek elegye)
TFA-só formájában. HPLC: 23,10 perc és 23,25 perc. MS: MH+
= 546.

25 29. példa

(4-{[(1Z)-2-Aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(2-metoxicik- lohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfe- boxamid előállítása

A fenti módon készített {4-[1,3-diaza-3-82-metoxi-
30 ciklohexil)propa-1,2-dienil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfe-
etil]karboxamid oldatának feléhez hozzáadunk 28 mg

(0,25 mmol) 2,6-dimetilpiperazint és az elegyet 2 óra hossz-
 szat 70 °C-on melegítjük. Az elegyet bepároljuk, majd HPLC
 útján tisztítjuk, így (4-([(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpipe-
 razinil)-2-(2-metoxiciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-
 5 (2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk (cisz- és transz-
 izomerek elegye) TFA-só formájában. HPLC: 23,44 és 23,66
 perc. MS: MH⁺ = 560.

30. példa

(4-([(1Z)-2-Aza-1-(cisz-3,5-dimetilpiperazinil)-2-perhid-
 10 ro-2H-pirán-4-ilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-
etil]karboxamid előállítása

1. lépés: 4-(Hidroxilimino)-3,5,6-trihidro-2H-pirán előál-
lítása

50 mmol 3,5,6-trihidro-2H-pirán-4-on 72 mmol hid-
 15 roxilamin-hidroklorid és 61 mmol nátrium-acetát etanollal
 készült elegyét egy éjszakán át 70 °C-on melegítjük. Az
 etanolt ezután vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot víz-
 ben és etil-acetátban oldjuk. A vizes fázist etil-acetáttal
 extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat konyhasóoldat-
 20 tal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, így
 88% 4-(hidroxilimino)-3,5,6-trihidro-2H-piránt kapunk.

2. lépés: Perhidro-2H-pirán-4-ilamin-hidroklorid előállítá-
sa

43,4 mmol 4-(hidroxilimino)-3,5,6-trihidro-2H-pirán
 25 és 200 mg Raney-nikkel etanollal készült elegyét 620 kPa
 nyomáson szobahőmérsékleten 3 napig hidrogénezzük. Ezután
 az elegyet Celiten leszűrjük, metanollal mossuk és bepárol-
 juk. A maradékot metanolban oldjuk és 60 mmol 4 mol/l-es
 dioxános sósavval kezeljük, majd bepároljuk, így 89%
 30 perhidro-2H-pirán-4-ilamin-hidrokloridot kapunk.

3. lépés: (4-([(1Z)-2-Aza-1-(cisz-3,5-dimetilpiperazinil)-2-perhidro-2H-pirán-4-ilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfe-
nil)etil]karboxamid előállítása

0,5 mmol perhidro-2H-pirán-4-ilamin-hidroklorid és
5 4 ml 20%-os toluolos foszgénoldat elegyét egy éjszakán át
110 °C-on hevítjük. Ezután a toluolt és a foszgén fölösle-
gét vákuumban eltávolítjuk. A maradékhoz 0,3 mmol [4-(aza-
diazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfe-
nil)etil]karboxamidból és 0,3 mmol trifenilfoszfinból *in situ* előállított (4-
10 [aza(trifenililidén)metil]fenil)-N-[2-(2,4-diklórfe-
nil)etil]karboxamid THF-fel készült oldatát adjuk. Az oldatot
70 °C-on 4 óra hosszat melegítjük, majd hozzáadunk 0,5 mmol
cisz-2,6-dimetilpiperazint, és az elegyet 2 óra hosszat
70 °C-on melegítjük. Ezután az elegyet bepároljuk és HPLC
15 útján tisztítjuk, így (4-([(1Z)-2-aza-1-(cisz-3,5-dimetil-
piperazinil)-2-perhidro-2H-pirán-4-ilvinil]amino}fenil)-N-
[2-(2,4-diklórfe-
nil)etil]karboxamidot kapunk THF-só formá-
jában. HPLC: 20,50 perc. MS: MH⁺ = 532,2.

31. példa

20 (4-([2-(transz-2-Fenilciklohexil)(1Z)-2-aza-1-(3,5-dime-
tilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfe-
nil)etil]karboxamid előállítása

1. lépés: 2-Fenilciklohexiloxim előállítása

28,6 mmol 2-fenil-ciklohexanon vízzel és etanollal
25 készült oldatához hozzáadunk 34,4 mmol nátrium-acetátot,
majd 43,0 mmol hidroxilamin-hidrokloridot. Az elegyet egy
éjszakán át 70 °C-on melegítjük, majd az etanolt csökken-
tett nyomáson eltávolítjuk. A kapott maradékot vízben old-
juk és dietiléterrel extraháljuk. Az egyesített szerves
30 extraktumokat konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfáton
szárítjuk és bepároljuk, így 92% 2-fenil-ciklohexiloximot

kapunk vattaszerű fehér por formájában.

2. lépés: transz-2-Fenilciklohexilamin előállítása

7,92 mmol transz-2-fenil-ciklohexiloxim etanollal készült oldatához részletekben hozzáadunk körülbelül 3,0 g darabos nátriumot. Az elegyet egy éjszakán át visszafolyató hűtő alatt 110 °C-on hevítjük, majd további darabos nátriumot adunk hozzá, és további 6 óra hosszat keverjük. Ezután a reakcióelegyet koncentrált sósavoldattal kezeljük, és az etanolt vákuumban eltávolítjuk. A vizes fázist dietiléterrel extraháljuk, és vizes kálium-hidroxiddal semlegesítjük. Ezután a vizes fázist dietiléterrel kezeljük, az egyesített éteres fázisokat konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk, így 2-fenilciklohexilamint kapunk barna olaj formájában.

3. lépés: transz-2-Fenilciklohexilizocianát előállítása

2,28 mmol 2-fenilciklohexilamin metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,57 ml 4,0 mol/l-es dioxános sósavoldatot. Az oldatot bepároljuk, és 16,0 ml 20%-os toluolos foszgénoldattal kezeljük. A reakcióelegyet egy éjszakán át 110 °C-on hevítjük, majd vákuumban bepároljuk.

4. lépés: (4-([2-(transz-2-Fenilciklohexil)(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórphenil)etil]karboxamid előállítása

0,149 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórphenil)etil]karboxamid THF-fel készült oldatához hozzáadunk 0,149 mmol trifenilfoszfint. A reakcióelegyet 10 percig keverjük, majd a fentiek szerint készített körülbelül 100 mg 2-fenilciklohexilizocianáthoz adjuk. A reakcióelegyet egy éjszakán át 70 °C-on melegítjük, majd hozzáadunk 0,149 mmol 2,6-dimetilpiperazint, és 70 °C-on 3 óra hosszat melegítjük. Ezután az oldatot bepároljuk és HPLC útján tisztítjuk, így (4-([2-(transz-2-fenilciklohexil)(1Z)-2-

aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk piszkosfehér por formájában. HPLC: 24,86 perc. MS: MH+= 606,63.

32. példa

5 (4-{[1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(4-metoxiciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

1. lépés: 4-Metoxiciklohexánizocianát előállítása

2,0 mmol 4-metoxiciklohexánkarbonsav DCM-mel készült oldatához oxalilkloridot és 2 csepp DMF-t adunk. Egy óra múlva a DCM és az oxalilklorid fölöslegét eltávolítjuk, és a terméket 10 percig pumpáljuk. A maradékot acetonban oldjuk és 0 °C-on 0,3 g nátriumazid vízzel készült oldatához adjuk. Az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd kloroformmal hígítjuk. A szerves fázist konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és 10 ml-re bepároljuk. Az oldatot 90 °C-on 30 percig melegítjük, bepároljuk, és 4 ml THF-ben feloldjuk.

20 2. lépés: {4-[1,3-Diaza-3-(4-metoxiciklohexil)propa-1,2-dienil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

0,3 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidból és 0,3 mmol trifenilfoszfinból *in situ* előállított {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid THF-fel készült oldatához hozzáadjuk a fenti 4-metoxiciklohexán-izocianát THF-fel készült oldatát. Az oldatot 70 °C-on egy éjszakán át melegítjük.

30 3. lépés: (4-{[1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(4-metoxiciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

0,15 mmol a 2. lépésben kapott karbodiimid oldatához

hozzáadunk 0,25 mmol (S)-2-metilpiperazint. Az oldatot 70 °C-on 2 óra hosszat melegítjük, majd HPLC útján tisztítjuk, és így (4-{{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(4-metoxiciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk TFA-só formájában (cisz- és transz-izomerek keveréke). HPLC: 21,34 és 21,95 perc. MS: MH⁺ = 546.

33. példa

(4-{{[1-((1Z)-2-Aza-1-(cisz-3,5-dimetilpiperazinil)-2-(4-metoxiciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítás

0,15 mmol {4-[1,3-diaza-3-(4-metoxiciklohexil)propa-1,2-dienil]feni}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid oldatához hozzáadunk 0,25 mmol 2,6-dimetilpiperazint. Az oldatot 70 °C-on 2 óra hosszat melegítjük, majd HPLC útján tisztítjuk, így (4-{{[1-((1Z)-2-aza-1-(cisz-3,5-dimetilpiperazinil)-2-(4-metoxiciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk TFA-só formájában (cisz- és transz-izomerek keveréke). HPLC: 21,64 és 22,24 perc. MS: MH⁺ = 560.

34. példa

(4-{{[1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(4-fenilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítás

1. lépés: 1-(Hidroxilimino)-4-fenilciklohexán előállítás

28,7 mmol 4-fenilciklohexanon, 36,0 mmol hidroxilamin-hidroklorid és 60,95 mmol nátrium-acetát etanollal és vízzel készült elegyét egy éjszakán át 70 °C-on melegítjük. Ezután az etanolt eltávolítjuk, és a maradékot vízben és etil-acetátban oldjuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat konyhasóoldattal

mossuk, szárítjuk és bepároljuk, így 97% 1-(hidroxilimino)-4-fenilciklohexánt kapunk.⁷

2. lépés: 4-Fenilciklohexilamin előállítása

17,4 mmol 1-(hidroxilimino)-4-fenilciklohexán és
5 300 mg Raney-nikkel etanollal készült elegyét 620 kPa nyomáson 50 °C-on 40 óra hosszat hidrogénezzük. Ezután az elegyet Celiten leszűrjük, metanollal mossuk és bepároljuk. A maradékot metanolban oldjuk, és 20 mmol 4 mol/l-es dioxános
10 sósavval kezeljük, majd bepároljuk, így 100% 4-fenilciklohexilamin-hidrokloridot kapunk.

3. lépés: 4-Fenilciklohexánizocianát előállítása

0,5 mmol 4-fenilciklohexilamin-hidroklorid és 4 ml
20%-os toluolos foszgénoldat elegyét egy éjszakán át
110 °C-on hevítjük. Ezután a toluolt és a foszgén fölösle-
15 gét vákuumban eltávolítjuk.

4. lépés: (4-([1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(4-fenilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

A fenti módon kapott maradékhoz hozzáadjuk 0,3 mmol
20 [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidból és 0,3 mmol trifenilfoszfinból *in situ* előállított (4-[aza(trifenililidén)metil]fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid THF-fel készült oldatát. Az oldatot
70 °C-on egy éjszakán át melegítjük. Ezután az oldat felé-
25 hez hozzáadunk 0,25 mmol (S)-2-metilpiperazint, és az elegyet 70 °C-on 2 óra hosszat melegítjük. Ezután az elegyet bepároljuk és HPLC útján tisztítjuk, így (4-([1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(4-fenilciklohexil)vinil]ami-
no}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk
30 TFA-só formájában. HPLC: 26,37 perc. MS: MH⁺ = 592.

35. példa

(4-([(1Z)-2-Aza-1-(cisz-3,5-dimetilpiperazinil)-2-(4-fenilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid előállítása

- 5 A 34. példa szerint előállított oldat feléhez hozzáadunk 0,25 mmol cisz-2,6-dimetilpiperazint, és az elegyet 70 °C-on 2 óra hosszat melegítjük. Ezután az elegyet bepároljuk és HPLC útján tisztítjuk, így (4-([(1Z)-2-aza-1-(cisz-3,5-dimetilpiperazinil)-2-(4-fenilciklohexil)vinil]-
- 10 amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot kapunk TFA-só formájában. HPLC: 26,52 perc. MS: MH⁺ = 606.

36. példa

Általános eljárás polisztirolhoz kötött 4-hidroxi-2-metoxibenzaldehyd előállítására

- 15 1 ekvivalens Merrifield-gyantát 5 percig N-metilpiperolidinonnal (NMP) duzzasztunk, majd hozzáadunk 2 ekvivalens 4-hidroxi-2-metoxibenzaldehydet és 2 ekvivalens kálium-karbonátot. A kapott elegyet argonnal gázmentesítjük, és rázatás közben 18 óra hosszat 120 °C-on melegítjük. Ezután
- 20 a gyantát leszűrjük, DMF-fel, vízzel, metanollal és diklórmetánnal mossuk, majd egy éjszakán át vákuumban szárítjuk, így gyantához kötött 4-hidroxi-2-metoxibenzaldehydet kapunk.

37. példa

- 25 **Általános eljárás polisztirolhoz kötött aminok előállítására**

- 1 ekvivalens, gyantához kötött 4-hidroxi-2-metoxibenzaldehydet rázatás közben, 23 °C-on, 18 óra hosszat 10 ekvivalens trimetoximetánban oldott primer aminnal kezelünk. Ezután a gyantához kötött imint vízmentes diklórmetánnal háromszor gyorsan öblítjük, majd rázatás közben, 23 °C-on, 18 óra hosszat diklórmetán/metanol/ecetsav 2:2:1

térfogatarányú elegyében 5 ekvivalens piridin-borán-komplexszel azonnal redukáljuk. A kapott, gyantához kötött amint diklórmétánnal, metanollal, trietilaminnal és diklórmétánnal mossuk, majd vákuumban egy éjszakán át szárítjuk.

5 **38. példa**

Általános eljárás polisztirolhoz kötött p-azidobenzamidok előállítására

1 ekvivalens gyantához kötött amin, 10 ekvivalens p-azidobenzoesav és vízmentes diklórmétán elegyét addig rázatjuk, amíg a sav nagy része fel nem oldódik. A kapott elegyhez 3,3 ekvivalens DIC-t adunk, és a gyantát 3 óra hosszat 23 °C-on rázatjuk, majd diklórmétánnal és vízmentes THF-fel háromszor-háromszor mossuk, és a kapott gyantához kötött benzamidot egy éjszakán át vákuumban szárítjuk.

15 **39. példa**

Általános eljárás polisztirolhoz kötött p-benzamido-iminofoszfóránok előállítására

1 ekvivalens, gyantához kötött p-azidobenzamid és vízmentes THF elegyéhez 23 °C-on hozzáadunk 10 ekvivalens trifenilfoszfint. Ennek hatására élénk buborékolás következik be, amely körülbelül 30 perc múlva megszűnik. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 18 óra hosszat rázatjuk, leszűrjük, vízmentes THF-fel és diklórmétánnal mossuk, majd vákuumban egy éjszakán át szárítjuk, így gyantához kötött p-benzamido-iminofoszfórát kapunk.

25 **40. példa**

Általános eljárás polisztirolhoz kötött p-benzamido-karbo-diimidek előállítására

1 ekvivalens, gyantához kötött p-benzamido-iminofoszfórán és vízmentes THF elegyét rázatás közben, 23 °C-on, 16 óra hosszat 10 ekvivalens izocianáttal kezeljük. Ezután a gyantát leszűrjük, vízmentes THF-fel és diklórmétánnal mos-

suk, majd egy éjszakán át vákuumban szárítjuk, így a gyantához kötött p-benzamido-karbodiimidet kapjuk.

41. példa

Általános eljárás polisztirolhoz kötött p-benzamido-guanidinek előállítására

5 1 ekvivalens, gyantához kötött p-benzamido-karbodiimid és vízmentes THF elegyét rázatás közben, 23 °C-on, 36 óra hosszat 20 ekvivalens aminnal kezeljük. Ezután a gyantát leszűrjük, DMF-fel, metanollal és diklórmétánnal mosuk, majd vákuumban szárítjuk, így gyantához kötött p-benzamido-guanidint kapjuk. A kívánt terméket a polisztirol hordozóról TFA és diklórmétán 4:1 térfogatarányú elegyével 23 °C-on 3 óra hosszat végzett rázatással szabadítjuk fel. A gyantát szűrjük, diklórmétánnal mossuk, a kapott szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, így a p-benzamido-guanidint TFA-só formájában kapjuk.

A fenti általános eljárásokkal a következő vegyületeket állítottuk elő:

20 {4-[((1Z)-2-aza-1-{{2-(dimetilamino)etil}benzilamino}-2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-(2-feniletil) karboxamid, LC/MS m/z= 526,7 (MH+), Rt=3,15 perc.

{4-[((1Z)-2-aza-1-{{2-(dimetilamino)etil}benzilamino}-2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-(4-metoxifenil)etil]-karboxamid, LC/MS m/z= 556,8 (MH+), Rt=3,28 perc.

25 {4-[((1Z)-2-aza-1-{{2-(dimetilamino)etil}benzilamino}-2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-(3-klórfenil)etil]-karboxamid, LC/MS m/z= 561,2 (MH+), Rt=3,29 perc.

{4-[((1Z)-2-aza-2-ciklohexil-1-{{(4-fluorfenil)metil}-(2-piridilmetil) amino}vinil) amino] fenil}-N-[2-feniletil)-karboxamid, LC/MS m/z= 564,7 (MH+), Rt=3,98 perc.

{4-[((1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil-karboxamid, LC/MS m/z= 595,6 (MH+), Rt=3,53 perc.

5 {4-[((1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-(4-etilfenil)etilkarboxamid, LC/MS m/z= 554,8 (MH+), Rt=3,53 perc.

{4-[((1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-(2-metoxifenil)etil-karboxamid, LC/MS m/z= 556,8 (MH+), Rt=3,23 perc.

10 {4-[((1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-(2-ciklohex-1-eniletil)-etilkarboxamid, LC/MS m/z= 530,8 (MH+), Rt=2,85 perc.

15 {4-[((1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-(2-fluorfenil)etil]-karboxamid, LC/MS m/z= 544,7 (MH+), Rt=2,02 perc.

{4-[((1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-(2-klórfenil)etil]karboxamid, LC/MS m/z= 561,2 (MH+), Rt=2,10 perc.

20 {4-[((1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-(4-brómfenil)etil]karboxamid, LC/MS m/z= 605,6 (MH+), Rt=2,20 perc.

{4-[((1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-(4-metilfenil)etil]-karboxamid, LC/MS m/z= 540,8 (MH+), Rt=2,10 perc.

25 {4-[((1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-(4-klórfenil)etil]karboxamid, LC/MS m/z= 561,2 (MH+), Rt=2,10 perc.

[4-({ (1E)-2-aza-1-[(1-[(4-klórfenil)metil]-5-metilimidazol-4-il)metil]amino)-2-ciklohexilvinil}amino] fenil]-

N-[2-(4-metoxifenil)etil]karboxamid, LC/MS m/z= 614,2
(MH+), Rt=2,20 perc.

(4-[[(1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-
2-ciklohexilvinil]amino]fenil)-N-[2-(4-metoxifenil)etil-
5 karboxamid, LC/MS m/z= 556,8 (MH+), Rt=3,27 perc.

(4-[[(1E)-2-aza-2-ciklohexil-1-(4-metilpiperidil)vi-
nil]amino]fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid,
LC/MS m/z= 516,5 (MH+), Rt=3,35 perc.

{4-[[(1Z)-2-aza-2-ciklohexil-1-piperazinilvinil]ami-
10 no]fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid, LC/MS m/z= 503,5 (MH+), Rt=3,33 perc.

{4-[[(1Z)-2-aza-2-ciklohexil-1-(1,4-diazaperhidroepi-
nil)vinil]amino]fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karbox-
amid, LC/MS m/z= 517,5 (MH+), Rt=3,36 perc.

15 (4-[[1-(2,5-transz-dimetilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-
ciklohexilvinil]amino]fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-
karboxamid, LC/MS m/z= 531,5 (MH+), Rt=3,42 perc.

(4-[[(1Z)-2-aza-1-(2,5-diazabiciklo[4.4.0]dec-2-il)-2-
ciklohexilvinil]amino]fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-
20 karboxamid, LC/MS m/z= 557,6 (MH+), Rt=3,52 perc.

(4-[[1-(3R)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohe-
xilvinil]amino]fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karbox-
amid, LC/MS m/z= 517,5 (MH+), Rt=3,36 perc.

{4-[[(1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil][(4-etilfe-
25 nil)metil]amino]-3-metilbut-1-enil]amino]fenil)-N-[2-(2,4-
diklórfenil)etil]karboxamid, LC/MS m/z= 583,6 (MH+),
Rt=3,58 perc.

(4-[[1-(3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohe-
xilvinil]amino]-3-metoxifenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-
30 etil]karboxamid, LC/MS m/z= 547,5 (MH+), Rt=3,25 perc.

(4-([1-(3S)-3-metilpiperazinil](1Z)-2-aza-2-ciklohexilvinil]amino}-2-klórfenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-karboxamid, LC/MS m/z= 552,0 (MH+), Rt=3,32 perc.

5 (4-([1-((3S)-3-metilpiperazinil](1Z)-2-aza-2-ciklohexilvinil]amino}-3-metilfenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-karboxamid, LC/MS m/z= 531,5 (MH+), Rt=3,30 perc.

(4-([1-(3S)-3-metilpiperazinil](1Z)-2-aza-2-ciklohexilvinil]amino}-5-klór-2-metoxifenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid, LC/MS m/z= 582,0 (MH+), Rt=3,48 perc.

10 42. példa

Általános kísérletek a 43-59. példa szerinti módszerekhez

1. lépés: Eljárás immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítására

15 Egy gömblombikban THF-ben szuszpendálunk 1 mmol gyantához kötött trifenilfoszfint, és keverés közben 0 °C-ra lehűtjük. Ezután lassan, részletekben hozzáadunk 1 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot, és a lombikot a képződő nitrogén eltávolítására
20 szellőztetjük. Az elegyet 30 percig 0 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük, ezután leszűrjük és vízmentes DCM-mel mossuk, majd a gyantán immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamidot 8 óra hosszat vákuumban szárítjuk.

25 2. lépés: Izocianátok szintetizálása amin-hidrokloridokból

Egy visszafolyató hűtővel felszerelt gömblombikban 1 g amin-hidrokloridhoz hozzáadunk 6 ml 20%-os toluolos foszgénoldatot, és a szuszpenziót 110 °C-on visszafolyató hűtő alatt forraljuk, amíg tiszta oldatot nem kapunk, ez
30 általában 2-8 óra hosszat tart. Ezután az oldatot lehűtjük, vákuumban bepároljuk, és a kapott izocianátot ledesztillál-

juk, vagy pedig a kapott formában felhasználjuk.

3. lépés: Izocianátok szintetizálása karbonsavakból

1 mmol karbonsav 5 ml DCM-mel készült oldatához hozzáadunk 1 mmol trietilamint és 1 mmol difenilfoszforazidot, és a reakcióelegyet nitrogénatmoszférában 30 percig 0 °C-on, majd 3 óra hosszat 50 °C-on keverjük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, vákuumban bepároljuk, a maradékhoz vízmentes THF-et adunk, és a kapott izocianát törzsoldatot további tisztítás nélkül felhasználjuk.

10 4. lépés: Karbodiimidek szintetizálása

1 mmol az 1. lépésben kapott gyantához kötött foszfinimint vízmentes THF-ben szuszpendálunk, és hozzáadunk 1 mmol a 2. vagy 3. lépésben kapott izocianátot, és a szuszpenziót egy lezárt lombikban 70 °C-on 8 óra hosszat keverjük.

15 5. lépés: Guanidinok szintetizálása

A 4. lépésben kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, és hozzáadunk 2 ekvivalens piperazint, majd az elegyet 70 °C-on két óra hosszat keverjük, azután lehűtjük, leszűrjük, THF-fel mossuk, az egyesített szűrleteket vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer 2 térfogat% trietilamint és 10 térfogat% metanolt tartalmazó DCM. A kapott végtermék fordított fázisú HPLC útján tovább tisztítható.

25 A fenti általános kísérleti módszert a 4. reakcióvázlaton mutatjuk be.

43. példa

(4-([transz-2-Metilciklohexil) (1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-
karboxamid előállítás

30

1. lépés: Immobilizált {4-[aza-(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

Egy gömblombikban THF-ben szuszpendálunk 1 mmol gyantához kötött trifenilfoszfint, és keverés közben 0 °C-ra lehűtjük. Lassan részletekben hozzáadunk 1 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot, és a lombikot a képződő nitrogén eltávolítására szellőztetjük. Az elegyet 30 percig 0 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük, ezután leszűrjük és vízmentes DCM-mel mossuk, majd a gyantán immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot 8 óra hosszat vákuumban szárítjuk.

2. lépés: Izocianát előállítása amin-hidrokloridból

Egy visszafolyató hűtővel felszerelt gömblombikban 1 g transz-2-metilciklohexilamin-hidrokloridhoz [2-metilciklohexén hidrobórozásával előállítva, módszert lásd: H.C. Brown et al., Tetrahedron, **43**, 18, 4071-4078 (1978)] hozzáadunk 6 ml 20%-os toluolos foszgénoldatot, és a szuszpenziót 110 °C-on visszafolyató hűtő alatt forraljuk, amíg tiszta oldatot nem kapunk, ez általában 2-8 óra hosszat tart. Ezután az oldatot lehűtjük és vákuumban bepároljuk, és a kapott izocianátot ledesztilláljuk, vagy pedig a kapott formában felhasználjuk.

3. lépés: Karbodiimid szintetizálása

1 mmol az 1. lépésben kapott gyantához kötött foszfinimint vízmentes THF-ben szuszpendálunk, és hozzáadunk 1 mmol a 2. lépésben kapott izocianátot, és a szuszpenziót egy lezárt lombikban 70 °C-on 8 óra hosszat keverjük.

4. lépés: Guanidin szintetizálása

A 3. lépésben kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, és hozzáadunk 2 ekvivalens (S)-(+)-2-metilpiperazint, majd az elegyet 70 °C-on két óra hosszat kever-

jük, azután lehűtjük, leszűrjük, THF-fel mossuk, az egyesített szűrleteket vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer 2 térfogat% trietilamint és 10 térfogat% metanolt tartalmazó DCM. A kapott végtermék fordított fázisú HPLC útján tovább tisztítható. HPLC: 7,55 perc. MS: MH+= 544,5.

44. példa

(4-([1-((3R)-3-Metilpiperazinil)-2-((1S,2S)-2-metilciklohexil)(1Z)-2-azavinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid előállítás

1. lépés: Immobilizált {4-[aza-(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítás

Egy gömblombikban THF-ben szuszpendálunk 1 mmol gyantához kötött trifenilfoszfint, és keverés közben 0 °C-ra lehűtjük. Lassan, részletekben hozzáadunk 1 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot, és a lombikot a képződő nitrogén eltávolítására szellőztetjük. Az elegyet 30 percig 0 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük, ezután leszűrjük és vízmentes DCM-mel mossuk, majd a gyantán immobilizált [4-[aza(trifenililidén)metil]fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamidot 8 óra hosszat vákuumban szárítjuk.

2. lépés: Izocianát szintetizálása amin-hidrokloridból

Egy visszafolyató hűtővel felszerelt gömblombikban 1 g transz-2-metilciklohexilamin-hidrokloridhoz [2-metilciklohexén hidrobórozásával előállítva, módszert lásd: H.C. Brown et al., Tetrahedron, **43**, 18, 4071-4078 (1978)] hozzáadunk 6 ml 20%-os toluolos foszgénoldatot, és a szuszpenziót 110 °C-on visszafolyató hűtő alatt forraljuk, amíg tiszta oldatot nem kapunk, ez általában 2-8 óra hosszat tart. Ezután az oldatot lehűtjük és vákuumban bepároljuk, és a kapott izocianátot ledesztilláljuk, vagy pedig a kapott

formában felhasználjuk.

3. lépés: Karbodiimid szintetizálása

1 mmol az 1. lépésben kapott gyantához kötött foszfinimint vízmentes THF-ben szuszpendálunk, és hozzáadunk 1 mmol a 2. lépésben kapott izocianátot, és a szuszpenziót egy lezárt lombikban 70 °C-on 8 óra hosszat keverjük.

4. lépés: Guanidin szintetizálása

A 3. lépésben kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, és hozzáadunk 2 ekvivalens (S)-(+)-2-metilpiperazint, majd az elegyet 70 °C-on két óra hosszat keverjük, azután lehűtjük, leszűrjük, THF-fel mossuk, az egyesített szűrleteket vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer 2 térfogat% trietilamint és 10 térfogat% metanolt tartalmazó DCM. A kapott végtermék fordított fázisú HPLC útján tovább tisztítható. HPLC: 7,27 perc. MS: MH⁺ = 530,5.

45. példa

(4-([(1Z)-2-Aza-2-(2,6-dimetilciklohexil)-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid előállítás

1. lépés: Immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítás

Egy gömblombikban THF-ben szuszpendálunk 1 mmol gyantához kötött trifenilfoszfint, és keverés közben 0 °C-ra lehűtjük. Lassan, részletekben hozzáadunk 1 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot, és a lombikot a képződő nitrogén eltávolítására szellőztetjük. Az elegyet 30 percig 0 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük, ezután leszűrjük és vízmentes DCM-mel mossuk, majd a gyantán immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamidot 8 óra hosszat vákuumban szárítjuk.

2. lépés: Izocianát szintézise amin-hidrokloridból

Egy visszafolyató hűtővel felszerelt gömblombikban 1 g 2,6-dimetil-ciklohexilamin-hidrokloridhoz [2,6-dimetilciklohexanon redukatív aminálásával előállítva, módszert lásd: Sukanta Bhattacharyya et al., Synlett, **11**, 1781-1783 (1999)] hozzáadunk 6 ml 20%-os toluolos foszgénoldatot, és a szuszpenziót 110 °C-on visszafolyató hűtő alatt forraljuk, amíg tiszta oldatot nem kapunk, ez általában 2-8 óra hosszat tart. Ezután az oldatot lehűtjük és vákuumban bepároljuk, és a kapott izocianátot ledesztilláljuk, vagy pedig a kapott formában felhasználjuk.

3. lépés: Karbodiimid szintézise

1 mmol az 1. lépésben kapott gyantához kötött foszfinimint vízmentes THF-ben szuszpendálunk, és hozzáadunk 1 mmol a 2. lépésben kapott izocianátot, és a szuszpenziót egy lezárt lombikban 70 °C-on 8 óra hosszat keverjük.

4. lépés: Guanidin szintézise

A 3. lépésben kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, és hozzáadunk 2 ekvivalens cisz-2,6-dimetilpiperazint, majd az elegyet 70 °C-on két óra hosszat keverjük, azután lehűtjük, leszűrjük, THF-fel mossuk, az egyesített szűrleteket vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer 2 térfogat% trietilamint és 10 térfogat% metanolt tartalmazó DCM. A kapott végtermék fordított fázisú HPLC útján tovább tisztítható. HPLC: 7,6-7,9 perc. MS: MH⁺ = 55.

46. példa

(4-([1-((3S,5S)-3,5-Dimetilpiperazinil) (1Z)-2-aza-2-ciklohexilvinil]amino}fenil) -N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

1. lépés: Immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid szintézise

Egy gömblombikban THF-ben szuszpendálunk 1 mmol gyantához kötött trifenilfoszfint, és keverés közben 0 °C-ra lehűtjük. Lassan, részletekben hozzáadunk 1 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot, és a lombikot a képződő nitrogén eltávolítására szellőztetjük. Az elegyet 30 percig 0 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük, ezután leszűrjük és vízmentes DCM-mel mossuk, majd a gyantán immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot 8 óra hosszat vákuumban szárítjuk.

2. lépés: Izocianát szintézise amin-hidrokloridból

Egy visszafolyató hűtővel felszerelt gömblombikban 1 g amin-hidrokloridhoz hozzáadunk 6 ml 20%-os toluolos foszgénoldatot, és a szuszpenziót 110 °C-on visszafolyató hűtő alatt forraljuk, amíg tiszta oldatot nem kapunk, ez általában 2-8 óra hosszat tart. Ezután az oldatot lehűtjük és vákuumban bepároljuk, és a kapott izocianátot ledesztilláljuk, vagy pedig a kapott formában felhasználjuk.

3. lépés: Karbodiimid szintetizálása

1 mmol az 1. lépésben kapott gyantához kötött foszfinimint vízmentes THF-ben szuszpendálunk, és hozzáadunk 1 mmol a 2. lépésben kapott izocianátot, és a szuszpenziót egy lezárt lombikban 70 °C-on 8 óra hosszat keverjük.

4. lépés: Guanidin szintetizálása

A 3. lépésben kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, és hozzáadunk 2 ekvivalens (2S,6S)-2,6-dimetilpiperazint [előállítást lásd E. Jon Jacobson et al., J. Org. Chem., **60**, 4177-83 (1995)], majd az elegyet 70 °C-on két óra hosszat keverjük, azután lehűtjük, leszűrjük, THF-fel mossuk, az egyesített szűrleteket vákuumban bepá-

roljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer 2 térfogat% trietilamint és 10 térfogat% metanolt tartalmazó DCM. A kapott végtermék fordított fázisú HPLC útján tovább tisztítható. HPLC: 7,3 perc.

5 MS: MH⁺ = 530,3.

47. példa

(4-{[(1Z)-2-Aza-2-(2,3-dimetilciklohexil-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-karboxamid előállítás

10 1. lépés: Immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid szintézise

Egy gömblombikban THF-ben szuszpendálunk 1 mmol gyantához kötött trifenilfoszfint, és keverés közben 0 °C-ra lehűtjük. Lassan, részletekben hozzáadunk 1 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot, és a lombikot a képződő nitrogén eltávolítására szellőztetjük. Az elegyet 30 percig 0 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük, ezután leszűrjük és vízmentes DCM-mel mossuk, majd a gyantán immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot 8 óra hosszat vákuumban szárítjuk.

2. lépés: Izocianát szintetizálása amin-hidrokloridból

Egy visszafolyató hűtővel felszerelt gömblombikban 1 g 2,3-dimetilciklohexilamin-hidrokloridhoz hozzáadunk 25 6 ml 20%-os toluolos foszgénoldatot, és a szuszpenziót 110 °C-on visszafolyató hűtő alatt forraljuk, amíg tiszta oldatot nem kapunk, ez általában 2-8 óra hosszat tart. Ezután az oldatot lehűtjük és vákuumban bepároljuk, és a kapott izocianátot ledesztilláljuk, vagy pedig a kapott formában felhasználjuk.

3. lépés: Karbodiimid szintetizálása

1 mmol az 1. lépésben kapott gyantához kötött fosz-

finimint vízmentes THF-ben szuszpendálunk, és hozzáadunk 1 mmol a 2. lépésben kapott izocianátot, és a szuszpenziót egy lezárt lombikban 70 °C-on 8 óra hosszat keverjük.

4. lépés: Guanidin szintetizálása

5 A 3. lépésben kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, és hozzáadunk 2 ekvivalens cisz-2,6-dimetilpiperazint, majd az elegyet 70 °C-on két óra hosszat keverjük, azután lehűtjük, leszűrjük, THF-fel mossuk, az egyesített szűrleteket vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer 2 térfogat% trietilamint és 10 térfogat% metanolt tartalmazó DCM. A kapott végtermék fordított fázisú HPLC útján tovább tisztítható. HPLC: 7,97 perc. MS: MH⁺ = 558,5.

48. példa

15 (4-{[1-((3S)-3-Metilpiperazinil)-2-(transz-2-metilcikloheptil)(1Z)-2-azavinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfe-
nil)etil]karboxamid előállítás

1. lépés: Immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfe-
nil)etil]karboxamid szintézise

20 Egy gömblombikban THF-ben szuszpendálunk 1 mmol gyantához kötött trifenilfoszfint, és keverés közben 0 °C-ra lehűtjük. Lassan, részletekben hozzáadunk 1 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfe-

25 nil)etil]karboxamidot, és a lombikot a képződő nitrogén eltávolítására szellőztetjük. Az elegyet 30 percig 0 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük, ezután leszűrjük és vízmentes DCM-mel mossuk, majd a gyantán immobilizált [4-[aza(trifenililidén)metil]fenil]-N-[2-(2,4-diklórfe-

30 nil)etil]karboxamidot 8 óra hosszat vákuumban szárítjuk.

2. lépés: Izocianát szintetizálása amin-hidrokloridból

Egy visszafolyató hűtővel felszerelt gömblombikban 1 g transz-2-metilciklohexilamin-hidrokloridhoz [2-metil-

ciklohexán hidrobórozásával előállítva, módszert lásd: H.C. Brown et al., Tetrahedron, **43**, 18, 4071-4078 (1978)] hozzáadunk 6 ml 20%-os toluolos foszgénoldatot, és a szuszpenziót 110 °C-on visszafolyató hűtő alatt forraljuk, amíg tiszta oldatot nem kapunk, ez általában 2-8 óra hosszat tart. Ezután az oldatot lehűtjük és vákuumban bepároljuk, és a kapott izocianátot ledesztilláljuk, vagy pedig a kapott formában felhasználjuk.

3. lépés: Karbodiimid szintetizálása

10 1 mmol az 1. lépésben kapott gyantához kötött foszfinimint vízmentes THF-ben szuszpendálunk, és hozzáadunk 1 mmol a 2. lépésben kapott izocianátot, és a szuszpenziót egy lezárt lombikban 70 °C-on 8 óra hosszat keverjük.

4. lépés: Guanidin szintetizálása

15 A 3. lépésben kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük és hozzáadunk 2 ekvivalens (S)-(+)-2-metilpiperazint, majd az elegyet 70 °C-on két óra hosszat keverjük, azután lehűtjük, leszűrjük, THF-fel mossuk, az egyesített szűrleteket vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer 2 térfogat% trietilamint és 10 térfogat% metanolt tartalmazó DCM. A kapott végtermék fordított fázisú HPLC útján tovább tisztítható. HPLC: 7,9 perc. MS: MH⁺ = 544,3.

49. példa

25 (4-{[1-((3R)-3-Metilpiperazinil)-2-((transz-2-metilcikloheptil) (1Z)-2-azavinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfe-
nil)etil]karboxamid előállítása

1. lépés: Immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil)-N-[2-(2,4-diklórfe-
nil)etil]karboxamid szintézise

30 Egy gömblombikban THF-ben szuszpendálunk 1 mmol gyantához kötött trifenilfoszfint, és keverés közben 0 °C-ra lehűtjük. Lassan, részletekben hozzáadunk 1 mmol [4-(aza-

diazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot, és a lombikot a képződő nitrogén eltávolítására szellőztetjük. Az elegyet 30 percig 0 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük, ezután leszűrjük és vízmentes DCM-mel mossuk, majd a gyantán immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamidot 8 óra hosszat vákuumban szárítjuk.

2. lépés: Izocianát szintetizálása amin-hidrokloridból

Egy visszafolyató hűtővel felszerelt gömblombikban 10 1 g transz-2-metilciklohexilamin-hidrokloridhoz [2-metilciklohexán hidrobórozásával előállítva, módszert lásd: H.C. Brown et al., Tetrahedron, **43**, 18, 4071-4078 (1978)] hozzáadunk 6 ml 20%-os toluolos foszgénoldatot, és a szuszpenziót 110 °C-on visszafolyató hűtő alatt forraljuk, amíg tiszta oldatot nem kapunk, ez általában 2-8 óra hosszat tart. 15 Ezután az oldatot lehűtjük és vákuumban bepároljuk, és a kapott izocianátot ledesztilláljuk, vagy pedig a kapott formában felhasználjuk.

3. lépés: Karbodiimid szintetizálása

20 1 mmol az 1. lépésben kapott gyantához kötött foszfinimint vízmentes THF-ben szuszpendálunk, és hozzáadunk 1 mmol a 2. lépésben kapott izocianátot, és a szuszpenziót egy lezárt lombikban 70 °C-on 8 óra hosszat keverjük.

4. lépés: Guanidin szintetizálása

25 A 3. lépésben kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, és hozzáadunk 2 ekvivalens cisz-2,6-dimetilpiperazint, majd az elegyet 70 °C-on két óra hosszat keverjük, azután lehűtjük, leszűrjük, THF-fel mossuk, az egyesített szűrleteket vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer 2 térfogat% trietilamint és 10 térfogat% metanolt tartalmazó DCM. A kapott végtermék fordított fázisú HPLC útján to-

vább tisztítható. HPLC: 24,3 perc. MS: MH⁺ = 558,5.

50. példa

(4-([1-((3S)-3-Metilpiperazinil) (1Z)-2-aza-2-(transz-4-metilciklohexil)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-

5 etil]karboxamid előállítása

1. lépés: Immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid szintézise

Egy gömblombikban THF-ben szuszpendálunk 1 mmol gyantához kötött trifenilfoszfint, és keverés közben 0 °C-ra lehütjük. Lassan, részletekben hozzáadunk 1 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot, és a lombikot a képződő nitrogén eltávolítására szellőztetjük. Az elegyet 30 percig 0 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük, ezután leszűrjük és vízmentes DCM-mel mossuk, majd a gyantán immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot 8 óra hosszat vákuumban szárítjuk.

2. lépés: Izocianát szintetizálása karbonsavból

1 mmol transz-4-metil-ciklohexánkarbonsav 5 ml DCM-mel készült oldatához hozzáadunk 1 mmol trietilamint és 1 mmol difenilfoszforazidot, és a reakcióelegyet nitrogén-atmoszférában 30 percig 0 °C-on, majd 50 °C-on 3 óra hosszat keverjük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre lehütjük, vákuumban bepároljuk, a maradékhoz vízmentes THF-et adunk és a kapott izocianát törzsoldatot további tisztítás nélkül felhasználjuk.

3. lépés: Karbodiimid szintetizálása

1 mmol az 1. lépésben kapott gyantához kötött foszfinimint vízmentes THF-ben szuszpendálunk, és hozzáadunk 1 mmol a 2. lépésben kapott izocianátot, és a szuszpenziót egy lezárt lombikban 70 °C-on 8 óra hosszat keverjük.

4. lépés: Guanidin szintetizálása

A 3. lépésben kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, és hozzáadunk 2 ekvivalens (S)-(+)-2-metilpiperazint, majd az elegyet 70 °C-on két óra hosszat keverjük, azután lehűtjük, leszűrjük, THF-fel mossuk, az egyesített szűrleteket vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer 2 térfogat% trietilamint és 10 térfogat% metanolt tartalmazó DCM. A kapott végtermék fordított fázisú HPLC útján tovább tisztítható. HPLC: 7,59 perc. MS: MH⁺ = 530,3.

51. példa

(4-([1-((3R)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(transz-4-metilciklohexil)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

1. lépés: Immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid szintetizálása

Egy gömblombikban THF-ben szuszpendálunk 1 mmol gyantához kötött trifenilfoszfint, és keverés közben 0 °C-ra lehűtjük. Lassan részletekben hozzáadunk 1 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot, és a lombikot a képződő nitrogén eltávolítására szellőztetjük. Az elegyet 30 percig 0 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük, ezután leszűrjük és vízmentes DCM-mel mossuk, majd a gyantán immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot 8 óra hosszat vákuumban szárítjuk.

2. lépés: Izocianát szintetizálása karbonsavból

1 mmol karbonsav 5 ml DCM-mel készült oldatához hozzáadunk 1 mmol trietilamint és 1 mmol difenilfoszforazidot, és a reakcióelegyet nitrogénatmoszférában 30 percig 0 °C-on, majd 50 °C-on 3 óra hosszat keverjük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, vákuumban bepároljuk,

a maradékhoz vízmentes THF-et adunk és a kapott izocianát törzsoldatot további tisztítás nélkül felhasználjuk.

3. lépés: Karbodiimid szintetizálása

1 mmol az 1. lépésben kapott gyantához kötött foszfinimint vízmentes THF-ben szuszpendálunk, és hozzáadunk 1 mmol a 2. lépésben kapott izocianátot, és a szuszpenziót egy lezárt lombikban 70 °C-on 8 óra hosszat keverjük.

4. lépés: Guanidin szintetizálása

A 3. lépésben kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, és hozzáadunk 2 ekvivalens cisz-2,6-dimetilpiperazint, majd az elegyet 70 °C-on két óra hosszat keverjük, azután lehűtjük, leszűrjük, THF-fel mossuk, az egyesített szűrleteket vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer 2 térfogat% trietilamint és 10 térfogat% metanolt tartalmazó DCM. A kapott végtermék fordított fázisú HPLC útján tovább tisztítható. HPLC: 7,92 perc. MS: MH⁺ = 544,3.

52. példa

(4-([1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(4-trifluorometil)ciklohexil]vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítás

1. lépés: Immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid szintézise

Egy gömblombikban THF-ben szuszpendálunk 1 mmol gyantához kötött trifenilfoszfint, és keverés közben 0 °C-ra lehűtjük. Lassan részletekben hozzáadunk 1 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot, és a lombikot a képződő nitrogén eltávolítására szellőztetjük. Az elegyet 30 percig 0 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük, ezután leszűrjük és vízmentes DCM-mel mossuk, majd a gyantán immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)-

etil]karboxamidot 8 óra hosszat vákuumban szárítjuk.

2. lépés: Izocianát szintetizálása karbonsavból

1 mmol karbonsav 5 ml DCM-mel készült oldatához hozzáadunk 1 mmol trietilamint és 1 mmol difenilfoszforazidot, és a reakcióelegyet nitrogénatmoszférában 30 percig 0 °C-on, majd 50 °C-on 3 óra hosszat keverjük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, vákuumban bepároljuk, a maradékhoz vízmentes THF-et adunk és a kapott izocianát törzsoldatot további tisztítás nélkül felhasználjuk.

3. lépés: Karbodiimid szintetizálása

1 mmol az 1. lépésben kapott gyantához kötött foszfinimint vízmentes THF-ben szuszpendálunk, és hozzáadunk 1 mmol a 2. lépésben kapott izocianátot, és a szuszpenziót egy lezárt lombikban 70 °C-on 8 óra hosszat keverjük.

4. lépés: Guanidin szintetizálása

A 3. lépésben kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük és hozzáadunk 2 ekvivalens (S)-(+)-2-metilpiperazint, majd az elegyet 70 °C-on két óra hosszat keverjük, azután lehűtjük, leszűrjük, THF-fel mossuk, az egyesített szűrleteket vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer 2 térfogat% trietilamint és 10 térfogat% metanolt tartalmazó DCM. A kapott végtermék fordított fázisú HPLC útján tovább tisztítható. HPLC: 7,59 perc. MS: MH⁺ = 584,3.

53. példa

(4-([1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(3-metoxiciklohexil)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

1. lépés: Immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid szintézise

Egy gömblombikban THF-ben szuszpendálunk 1 mmol gyantához kötött trifenilfoszfint, és keverés közben 0 °C-ra

lehűtjük. Lassan, részletekben hozzáadunk 1 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot, és a lombikot a képződő nitrogén eltávolítására szellőztetjük. Az elegyet 30 percig 0 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük, ezután leszűrjük és vízmentes DCM-mel mossuk, majd a gyantán immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamidot 8 óra hosszat vákuumban szárítjuk.

2. lépés: Izocianát szintetizálása karbonsavból

10 1 mmol 3-metoxiciklohexánkarbonsav 5 ml DCM-mel készült oldatához hozzáadunk 1 mmol trietilamint és 1 mmol difenilfoszforazidot, és a reakcióelegyet nitrogénatmoszférában 30 percig 0 °C-on, majd 50 °C-on 3 óra hosszat keverjük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, vákuumban 15 bepároljuk, a maradékhoz vízmentes THF-et adunk és a kapott izocianát törzsoldatot további tisztítás nélkül felhasználjuk.

3. lépés: Karbodiimid szintetizálása

 1 mmol az 1. lépésben kapott gyantához kötött foszfinimint vízmentes THF-ben szuszpendálunk, és hozzáadunk 20 1 mmol a 2. lépésben kapott izocianátot, és a szuszpenziót egy lezárt lombikban 70 °C-on 8 óra hosszat keverjük.

4. lépés: Guanidin szintetizálása

 A 3. lépésben kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre 25 re lehűtjük, és hozzáadunk 2 ekvivalens (S)-(+)-2-metilpiperazint, majd az elegyet 70 °C-on két óra hosszat keverjük, azután lehűtjük, leszűrjük, THF-fel mossuk, az egyesített szűrleteket vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer 2 térfogat% trietilamint és 10 térfogat% metanolt tartalmazó DCM. A kapott végtermék fordított fázisú HPLC útján tovább tisztítható. HPLC: 6,95 perc. MS: MH⁺ = 546,3.

54. példa

(4-([1-((3S)-3-Metilpiperazinil)-2-((2S,3S,1S,5R)-2,6,6-trimetilbiciklo[3.1.1]hept-3-il)(1Z)-2-azavinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

- 5 1. lépés: Immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid szintézise

Egy gömblombikban THF-ben szuszpendálunk 1 mmol gyantához kötött trifenilfoszfint, és keverés közben 0 °C-ra lehűtjük. Lassan, részletekben hozzáadunk 1 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot, és a lombikot a képződő nitrogén eltávolítására szellőztetjük. Az elegyet 30 percig 0 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük, ezután leszűrjük és vízmentes DCM-mel mossuk, majd a gyantán immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamidot 8 óra hosszat vákuumban szárítjuk.

2. lépés: Izocianát szintetizálása amin-hidrokloridból

Egy visszafolyató hűtővel felszerelt gömblombikban 1 g (1S,2S,3S,5R)-(+)-izopinokamfenilamin-hidrokloridhoz hozzáadunk 6 ml 20%-os toluolos foszgénoldatot, és a szuszpenziót 110 °C-on visszafolyató hűtő alatt forraljuk, amíg tiszta oldatot nem kapunk, ez általában 2-8 óra hosszat tart. Ezután az oldatot lehűtjük és vákuumban bepároljuk, és a kapott izocianátot ledesztilláljuk, vagy pedig a kapott formában felhasználjuk.

3. lépés: Karbodiimid szintetizálása

1 mmol az 1. lépésben kapott gyantához kötött foszfinimint vízmentes THF-ben szuszpendálunk, és hozzáadunk 1 mmol a 2. lépésben kapott izocianátot, és a szuszpenziót egy lezárt lombikban 70 °C-on 8 óra hosszat keverjük.

4. lépés: Guanidin szintetizálása

A 3. lépésben kapott reakcióelegyet szobahőmérséklet-

re lehűtjük, és hozzáadunk 2 ekvivalens (S)-(+)-2-metilpiperazint, majd az elegyet 70 °C-on két óra hosszat keverjük, azután lehűtjük, leszűrjük, THF-fel mossuk, az egyesített szűrleteket vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer 2 térfogat% trietilamint és 10 térfogat% metanolt tartalmazó DCM. A kapott végtermék fordított fázisú HPLC útján tovább tisztítható. HPLC: 8,68 perc. MS: MH⁺ = 570.

55. példa

10 (4-([1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(2,2-dimetilciklohexil)vinil]amino)fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

1. lépés: Immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid szintézise

15 Egy gömblombikban THF-ben szuszpendálunk 1 mmol gyantához kötött trifenilfoszfint, és keverés közben 0 °C-ra lehűtjük. Lassan, részletekben hozzáadunk 1 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot, és a lombikot a képződő nitrogén eltávolítására szellőztetjük. Az elegyet 30 percig 0 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük, ezután leszűrjük és vízmentes DCM-mel mossuk, majd a gyantán immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot 8 óra hosszat vákuumban szárítjuk.

25 2. lépés: Izocianát szintetizálása amin-hidrokloridból

Egy visszafolyató hűtővel felszerelt gömblombikban 0,5 g 2,2-dimetilciklohexamin-hidrokloridhoz hozzáadunk 4,5 ml 20%-os toluolos foszgénoldatot, és a szuszpenziót 110 °C-on visszafolyató hűtő alatt forraljuk, amíg tiszta oldatot nem kapunk, ez általában 2-8 óra hosszat tart. Ezután az oldatot lehűtjük és vákuumban bepároljuk, és a kapott izocianátot ledesztilláljuk, vagy pedig a kapott for-

mában felhasználjuk.

3. lépés: Karbodiimid szintetizálása

1 mmol az 1. lépésben kapott gyantához kötött foszfinimint vízmentes THF-ben szuszpendálunk, és hozzáadunk
5 1 mmol a 2. lépésben kapott izocianátot, és a szuszpenziót egy lezárt lombikban 70 °C-on 8 óra hosszat keverjük.

4. lépés: Guanidin szintetizálása

A 3. lépésben kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, és hozzáadunk 1,2 ekvivalens (S)-(+)-2-metil-
10 piperazint, majd az elegyet 70 °C-on két óra hosszat keverjük, azután lehűtjük, leszűrjük, THF-fel mossuk, az egyesített szűrleteket vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer 2 térfogat% trietilamint és 10 térfogat% metanolt tartalmazó
15 DCM. A kapott végtermék fordított fázisú HPLC útján tovább tisztítható. HPLC: 7,93 perc. MS: MH⁺ = 544.

56. példa

(4-{[(1Z)-2-Aza-2-(2,2-dimetilciklohexil)-1-(3,5-dimetil-

piperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-

20 etil]karboxamid előállítás

1. lépés: Immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid szintézise

Egy gömblombikban THF-ben szuszpendálunk 1 mmol gyantához kötött trifenilfoszfint, és keverés közben 0 °C-ra
25 lehűtjük. Lassan, részletekben hozzáadunk 1 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot, és a lombikot a képződő nitrogén eltávolítására szellőztetjük. Az elegyet 30 percig 0 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük, ezután leszűrjük és vízmentes DCM-mel mossuk, majd a gyantán immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)-
30 etil]karboxamidot 8 óra hosszat vákuumban szárítjuk.

2. lépés: Izocianát szintetizálása amin-hidrokloridból

Egy visszafolyató hűtővel felszerelt gömblombikban 0,5 g 2,2-dimetilciklohexilamin-hidrokloridhoz hozzáadunk 4,5 ml 20%-os toluolos foszgénoldatot, és a szuszpenziót 110 °C-on visszafolyató hűtő alatt forraljuk, amíg tiszta oldatot nem kapunk, ez általában 2-8 óra hosszat tart. Ezután az oldatot lehűtjük és vákuumban bepároljuk, és a kapott izocianátot ledesztilláljuk, vagy pedig a kapott formában felhasználjuk.

10 3. lépés: Karbodiimid szintetizálása

1 mmol az 1. lépésben kapott gyantához kötött foszfinimint vízmentes THF-ben szuszpendálunk, és hozzáadunk 1 mmol a 2. lépésben kapott izocianátot, és a szuszpenziót egy lezárt lombikban 70 °C-on 8 óra hosszat keverjük.

15 4. lépés: Guanidin szintetizálása

A 3. lépésben kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, és hozzáadunk 1,2 ekvivalens 2,6-dimetilpiperazint, majd az elegyet 70 °C-on két óra hosszat keverjük, azután lehűtjük, leszűrjük, THF-fel mossuk, az egyesített szűrleteket vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer 2 térfogat% trietilamint és 10 térfogat% metanolt tartalmazó DCM. A kapott végtermék fordított fázisú HPLC útján tovább tisztítható. HPLC: 8,10 perc. MS: MH⁺ = 558,6.

25 57. példa

(4-([(1Z)-2-Aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(2,6,6-trimetilbiciklo[3.3.1]hept-3-il)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid előállítás

30 1. lépés: Immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid szintézise

Egy gömblombikban THF-ben szuszpendálunk 1 mmol gyantához kötött trifenilfoszfint, és keverés közben 0 °C-ra

lehűtjük. Lassan, részletekben hozzáadunk 1 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot, és a lombikot a képződő nitrogén eltávolítására szellőztetjük. Az elegyet 30 percig 0 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük, ezután leszűrjük és vízmentes DCM-mel mossuk, majd a gyantán immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot 8 óra hosszat vákuumban szárítjuk.

2. lépés: Izocianát szintetizálása amin-hidrokloridból

10 Egy visszafolyató hűtővel felszerelt gömblombikban 1 g izopinokamfenilamin-hidrokloridhoz hozzáadunk 8 ml 20%-os toluolos foszgénoldatot, és a szuszpenziót 110 °C-on visszafolyató hűtő alatt forraljuk, amíg tiszta oldatot nem kapunk, ez általában 2-8 óra hosszat tart. Ezután az oldatot lehűtjük és vákuumban bepároljuk, és a kapott izocianátot ledesztilláljuk, vagy pedig a kapott formában felhasználjuk.

3. lépés: Karbodiimid szintetizálása

20 1 mmol az 1. lépésben kapott gyantához kötött foszfinimint vízmentes THF-ben szuszpendálunk, és hozzáadunk 1 mmol a 2. lépésben kapott izocianátot, és a szuszpenziót egy lezárt lombikban 70 °C-on 8 óra hosszat keverjük.

4. lépés: Guanidin szintetizálása

25 A 3. lépésben kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, és hozzáadunk 1,2 ekvivalens 2,6-dimetilpiperazint, majd az elegyet 70 °C-on két óra hosszat keverjük, azután lehűtjük, leszűrjük, THF-fel mossuk, az egyesített szűrleteket vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer 2 térfogat% trietilamint és 10 térfogat% metanolt tartalmazó DCM. A kapott végtermék fordított fázisú HPLC útján tovább tisztítható. HPLC: 8,83 perc. MS: MH⁺ = 584,6.

58. példa

(4-{[1-((3S)-3-Metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(2,6,6-trime-
tilbiciklo[3.1.1]hept-3-il)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-
diklórfenil)etil]karboxamid előállítása

- 5 1. lépés: Immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-
N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid szintézise

Egy gömblombikban THF-ben szuszpendálunk 1 mmol gyan-
tához kötött trifenilfoszfint, és keverés közben 0 °C-ra
lehűtjük. Lassan, részletekben hozzáadunk 1 mmol [4-(aza-
10 diazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot,
és a lombikot a képződő nitrogén eltávolítására szellőztet-
jük. Az elegyet 30 percig 0 °C-on tartjuk, majd szobahőmér-
sékleten 8 óra hosszat keverjük, ezután leszűrjük és víz-
mentes DCM-mel mossuk, majd a gyantán immobilizált {4-
15 [aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)-
etil]karboxamidot 8 óra hosszat vákuumban szárítjuk.

2. lépés: Izocianát szintetizálása amin-hidrokloridból

Egy visszafolyató hűtővel felszerelt gömblombikban
1 g izopinokamfenilamin-hidrokloridhoz hozzáadunk 8 ml 20%-
20 os toluolos foszgénoldatot, és a szuszpenziót 110 °C-on
visszafolyató hűtő alatt forraljuk, amíg tiszta oldatot nem
kapunk, ez általában 2-8 óra hosszat tart. Ezután az olda-
tot lehűtjük és vákuumban bepároljuk, és a kapott izocianá-
tot ledesztilláljuk, vagy pedig a kapott formában felhasz-
25 náljuk.

3. lépés: Karbodiimid szintetizálása

1 mmol az 1. lépésben kapott gyantához kötött fosz-
finimint vízmentes THF-ben szuszpendálunk, és hozzáadunk
1 mmol a 2. lépésben kapott izocianátot, és a szuszpenziót
30 egy lezárt lombikban 70 °C-on 8 óra hosszat keverjük.

4. lépés: Guanidin szintetizálása

A 3. lépésben kapott reakcióelegyet szobahőmérséklet-

re lehűtjük, és hozzáadunk 1,2 ekvivalens (S)-(+)-2-metilpiperazint, majd az elegyet 70 °C-on két óra hosszat keverjük, azután lehűtjük, leszűrjük, THF-fel mossuk, az egyesített szűrleteket vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer 2 térfogat% trietilamint és 10 térfogat% metanolt tartalmazó DCM. A kapott végtermék fordított fázisú HPLC útján tovább tisztítható. HPLC: 8,73 perc. MS: MH⁺ = 570,6.

59. példa

10 (4-{[1-((3S,5S)-3,5-Dimetilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(4-metilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid előállítás

1. lépés: Immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid szintézise

15 Egy gömblombikban THF-ben szuszpendálunk 1 mmol gyantához kötött trifenilfoszfint, és keverés közben 0 °C-ra lehűtjük. Lassan, részletekben hozzáadunk 1 mmol [4-(azadiazomvinil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamidot, és a lombikot a képződő nitrogén eltávolítására szellőztetjük. Az elegyet 30 percig 0 °C-on tartjuk, majd szobahőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük, ezután leszűrjük és vízmentes DCM-mel mossuk, majd a gyantán immobilizált {4-[aza(trifenililidén)metil]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamidot 8 óra hosszat vákuumban szárítjuk.

25 2. lépés: Izocianát szintetizálása karbonsavból

1 mmol transz-4-metilciklohexánkarbonsav 5 ml DCM-mel készült oldatához hozzáadunk 1 mmol trietilamint és 1 mmol difenilfoszforazidot, és a reakcióelegyet nitrogénatmoszférában 30 percig 0 °C-on, majd 50 °C-on 3 óra hosszat keverjük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, vákuumban bepároljuk, a maradékhoz vízmentes THF-et adunk és a kapott izocianát törzsoldatot további tisztítás nélkül fel-

használjuk.

3. lépés: Karbodiimid szintetizálása

1 mmol az 1. lépésben kapott gyantához kötött foszfinimint vízmentes THF-ben szuszpendálunk, és hozzáadunk
5 1 mmol a 2. lépésben kapott izocianátot, és a szuszpenziót egy lezárt lombikban 70 °C-on 8 óra hosszat keverjük.

4. lépés: Guanidin szintetizálása

A 3. lépésben kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, és hozzáadunk 1,2 ekvivalens (2S,6S)-2,6-dimetilpiperazint [előállítást lásd E. Jon Jacobson et al.,
10 J. Org. Chem., 60, 4177-83 (1995)], majd az elegyet 70 °C-on két óra hosszat keverjük, azután lehűtjük, leszűrjük, THF-fel mossuk, az egyesített szűrleteket vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfiásan
15 tisztítjuk, eluálószer 2 térfogat% trietilamint és 10 térfogat% metanolt tartalmazó DCM. A kapott végtermék fordított fázisú HPLC útján tovább tisztítható. HPLC: 8,21 perc. MS: MH⁺ = 544,5.

60. példa

20 (Acetiloxi)metil-(2S)-4-((E)-{[4-({[2-(2,4-diklórphenil)-etil]amino}karbonil)fenil]amino}{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il]imino}metil)-2-metilpiperazin-1-karboxilát előállítása

A cím szerinti vegyületet az 54. példa szerinti módon
25 előállított vegyület acilezésével állítjuk elő, a módszert lásd: J. Alexander et al., J. Med. Chem., 31, 318-322 (1988).

61-113. példák

Az alábbi táblázatban összefoglalt 61-113. példa szerinti vegyületeket a fent ismertetett módszerek valamelyikével (például lásd a 8. példát), vagy pedig a következő általános módszerrel állítjuk elő.

Általános szintézismódszer karboxamidok előállítására

1,0 ekvivalens amin és 1,0 ekvivalens 4-azidobenzoesav vagy 1,0 ekvivalens 4-nitrobenzoesav THF-fel készült oldatához hozzáadunk 1,5 ekvivalens EDCI-t, és az elegyet 5 szobahőmérsékleten 8-12 óra hosszat keverjük. Ezután a THF-t eltávolítjuk, a maradékot etil-acetátban szuszpendáljuk, vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk és szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer etil-acetát és hexán vagy kloroform és metanol elegye.

10 Általános szintézismódszer guanidinok előállítására

A. Azidokarboxamidokból

1,0 ekvivalens megfelelő azidokarboxamid THF-fel készült oldatához szobahőmérsékleten hozzáadunk 1,0 ekvivalens trifenilfoszfint. 8 óra múlva hozzáadunk 1,3 ekvivalens megfelelő izocianátot, és az oldatot egy éjszakán át 15 55-80 °C-on melegítjük. Ezután az elegyhez hozzáadunk 1,3 ekvivalens amint. Az elegyet 2 óra hosszat ugyanilyen hőmérsékleten melegítjük, majd a THF-t eltávolítjuk. A maradékot etil-acetátban szuszpendáljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk és szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, eluálószer kloroform és metanol 90:10 térfogatarányú elegye, amely 0,1→2 térfogat% trietilamint tartalmaz. A végtermék fordított fázisú HPLC útján tovább tisztítható.

25 B. Nitrokarboxamidokból

A nitrokarboxamidot etanolban (vagy metanolban) oldjuk és száraz nitrogénnel átöblítjük. Az oldathoz 0,1 ekvivalens szénhordozós 10 tömeg%-os palládiumot adunk és az elegyet 30 percig hidrogénezzük, amíg LC/MS a reakció 30 végbemenetelét nem mutatja. Ezután az elegyet Celiten leszűrjük, vákuumban bepároljuk, és a nyers terméket a következő lépésben felhasználjuk.

3 ekvivalens nátrium-karbonátot tartalmazó, 1 ekvi-

valens 0,5 mol/l-es acetonos amin-oldathoz 0 °C-on jeges
fürdőben cseppenként hozzáadunk 3 ekvivalens tiofoszgént.
Az elegyet két óra hosszat szobahőmérsékleten tartjuk,
majd az oldószert és a tiofoszgén fölöslegét vákuumban
5 eltávolítjuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk, vízzel
moszuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepárol-
juk, így az izotiocianátot kapjuk. A kapott izotiocianát
száraz THF-fel készült 0,5 mol/l-es oldatához hozzáadunk
1,5 ekvivalens amint. Az elegyet egy éjszakán át kever-
10 jük, majd vákuumban bepároljuk, és a kapott tiokarbamid
terméket etil-acetátban vagy DCM-ben oldjuk és gyorskro-
matográfiával tisztítjuk.

A kapott tiokarbamid vízmentes THF-fel készült
0,1 mol/l-es oldatához hozzáadunk 2 ekvivalens EDC-t, és
15 az oldatot visszafolyató hűtő alatt (körülbelül 80 °C kül-
ső hőmérséklet) 60 percig forraljuk, majd szobahőmérsék-
letre lehűtjük és jeges fürdőn 15 percig keverjük. Ezután
hozzáadjuk 2 ekvivalens amin DCM-mel készült oldatát, és
az elegyet szobahőmérsékleten 20 percig keverjük. Ezután
20 a reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk és vízzel mos-
suk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, az egye-
sített szerves fázisokat vákuumban bepároljuk, majd szil-
ikagélen kromatográfiásan (tipikus eluálószer: 10 térfo-
gat% metanolt tartalmazó DCM, amelyhez később 2 térfogat%
25 trietilamint adunk) és/vagy fordított fázisú preparatív
HPLC útján tisztítjuk.

Kiindulási anyagok és intermedierek

A táblázatban összefoglalt példákhoz alkalmazott ki-
indulási anyagok és intermedierek kereskedelemben kaphatók
30 vagy szakember számára ismert módon, az előbbi példákban
leírtak szerint, vagy pedig a következő módszerekkel szin-
tetizálhatók.

Kereskedelemben nem kapható feniletilaminok előállítása

A 83., 87. és 88. példa szerinti módszerben alkalmazott feniletilaminokat a következő irodalmi helyen ismertett módon állíthatjuk elő, nitrometán helyett nitroetán, nitropropán, illetve nitrobután alkalmazásával: J. Weinstock et al., J. Med. Chem., 1166-1176 (1987).

[2S vagy R]-2-amino-3-[3,4-diklórfenil]propan-1-ol előállítása

L- vagy D-2,4-diklórfenilalaninból a következő irodalmi helyen ismertetett módon előállítva: J. Org. Chem., 65, 16, 503 (2000).

6-Klór-3,4-dihidro-1H-naftalin-2-on előállítása

A következő irodalmi helyeken ismertetett módon állítjuk elő: Journal of Amer. Chem., Soc., 119, 12722-12726 (1997) és Org. Synthesis, 51, 109 (1971).

6-Klór-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-ilamin előállítása

Aza-[6-klór-(2-1,2,3,4-tetrahidronaftil)diazometánt a következő irodalmi helyen ismertetett módon állítunk elő: J. Org. Chem., 60, 4324-4330 (1995), azzal az eltéréssel, hogy a mezilát intermediert szilikagél oszlopon végzett tisztítás nélkül alakítjuk aziddá. 1,0 ekvivalens aza-[6-klór-(2-1,2,3,4-tetrahidronaftil)diazometánt feloldunk THF-ben, és hozzáadunk 1,0 ekvivalens trifenilfoszfint, majd a reakcióelegyet 70 °C-on egy óra hosszat keverjük. Ezután 5 tömeg%-os vizes kálium-hidroxidot és további tetrahidrofuránt adunk az elegyhez, és további egy óra hosszat 70 °C-on keverjük. Ezután a szerves fázist eltávolítjuk, és a kálium-hidroxidos fázist kloroformmal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 1 mol/l-es sósavval kétszer mossuk, és a szerves fázist eldobjuk. A vizes fázist további 5 ml 5 tömeg%-os kálium-hidroxiddal kezeljük, az így képződött amint kloroformmal háromszor extraháljuk. A kloroformos extraktumokat konyhasóoldattal mossuk és ná-

rium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így a tiszta amint kapjuk.

6-Fluor-3,4-dihidro-1H-naftalin-2-on előállítása

1 ekvivalens 4-fluorfenilecetsavat feloldunk diklórmetánban. A kapott 1,3 mol/l-es oldathoz 3 ekvivalens SOCl_2 -t adunk, és az elegyet visszafolyató hűtő alatt 90 percig forraljuk, majd az oldószert eltávolítjuk. A kapott nyers terméket diklórmetánban oldjuk, és 0°C -on keverés közben 60 perc alatt cseppenként hozzáadjuk 2 ekvivalens 0,4 mol/l-es diklórmetános alumínium-triklorid-oldathoz. Ezután az oldathoz 0°C -on 45 percig etilént adagolunk, majd az elegyet szobahőmérsékleten további egy óra hosszat keverjük, azután 0°C -on jeges vízzel kezeljük. A szerves fázist 1 mol/l-es sósav-oldattal kétszer, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot hexánnal eldörzsöljük, a terméket világos sárga szilárd anyag formájában kapjuk.

6-Fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-ilamin előállítása

1 ekvivalens 6-fluor-3,4-dihidro-1H-naftalin-2-on és 5 ekvivalens ammónium-acetát metanol és THF 2:1 térfogatarányú elegyével készült 0,24 mol/l-es oldatához óvatosan hozzáadunk 2 ekvivalens NaCNBH_3 -t, és az elegyet szobahőmérsékleten két óra hosszat keverjük. Ezután 0°C -on koncentrált sósavval a pH értékét 2 alá csökkentjük, és a metanolt vákuumban eltávolítjuk. A kapott maradékot vízben oldjuk, és kloroformmal kétszer extraháljuk. A vizes fázist szilárd kálium-hidroxiddal meglúgosítjuk, és kloroformmal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumokat magnézium-szulfáton szárítjuk, vákuumban bepároljuk, így a cím szerinti terméket kapjuk.

2-(4-Bróm-2-fluor)nitrosztirol előállítása

1 ekvivalens 4-bróm-2-fluorbenzaldehydet vizmentes

metanolban oldunk, a kapott 0,3 mol/l-es oldathoz 1 ekvivalens nitrometánt adunk, és az elegyet jégen lehűtjük. Ezután az elegyhez cseppenként hozzáadunk 11,04 ml (73,8 mmol) DBO fölöslegét, és a keverést 0 °C-on 25 percig folytatjuk. Ezután az elegyet 180 ml (22 ekvivalens) 3 mol/l-es sósavoldatba öntjük. A kivált szilárd csapadékot leszűrjük, a kapott sárga szilárd anyagot dietiléterben oldjuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk, így 2-(4-bróm-2-fluor)nitrosztirolt sárga szilárd anyag formájában kapjuk. MS: 247,9 (M+H).

2-(4-Bróm-2-fluorfenil)etilamin előállítása

1 ekvivalens 4-bróm-2-fluor-nitrosztírol 0,2 mol/l-es THF-es oldatát 0 °C-ra lehűtjük, és hozzáadjuk 5 ekvivalens BH₃ 1,0 mol/l-es THF-es oldatát. A reakcióelegyet egy éjszakán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd 0 °C-ra lehűtjük és vízzel, majd 1 mol/l-es sósavval hígítjuk, amíg pH=2 értéket el nem érjük. Ezután az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd dietiléterrel háromszor extraháljuk. A vizes fázist 5 tömeg%-os nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és dietiléterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így 2-(4-bróm-2-fluorfenil)etilamint nyers formában kapjuk, amelyet gyorskromatográfiával tisztítunk, eluálószer 2-5-10 térfogat% metanol-gradiens diklórmetánban, amely 1 térfogat% koncentrált ammóniát tartalmaz. MS: m/z= 219,8 (M+H).

6-Azido-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]piridin-3-karboxamid előállítása

1 ekvivalens 6-klór-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]piridin-3-karboxamidot és 2,6 ekvivalens nátrium-azidot nitrogénatmoszférában vízmentes DMSO-ban szuszpendálunk (0,6 mol/l). Az elegyet négy napig 100 °C-on melegítjük. Ezután

etil-acetátot adunk hozzá, a szerves fázist vízzel és konyhasóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és leszűrjük. A szűrletet szárazra pároljuk, a kapott maradékot etil-acetát és DCM 1:1 térfogatarányú elegyében oldjuk, amelyet szilikagélen gyorskromatográfiával tisztítunk, eluálószer etil-acetát és DCM 1:1 térfogatarányú elegye. A fő termékkel ($R_f=0,53$) együtt eluálódó frakciókat egyesítjük és szárazra pároljuk. A maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk, így 6-azido-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]piridin-3-karboxamidot kapjuk halványsárga tűs kristályok formájában. LCMS (MH^+)=336.

4-Azido-N-[2-(2-fluor-4-metoxifenil)etil]-benzamid előállítása

1. lépés

1 ekvivalens 2-fluor-4-metoxi-benzaldehydet metanolban oldunk és jeges fürdőn lehűtjük. Hozzáadunk 1 ekvivalens nitrometánt, majd a kapott oldathoz cseppenként 1,05 ekvivalens nátrium-hidroxid vizes oldatát úgy, hogy a hőmérséklet 15 °C fölé ne emelkedjen. Ezután a reakcióelegyet 0 °C-on 15 percig keverjük, majd vízzel hígított koncentrált sósavba öntjük. A terméket etil-acetáttal extraháljuk, vízzel és konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert eltávolítjuk, így sárga olajat kapunk, amelyet 90 térfogat% metil-cianidot tartalmazó vízben fagyasztva szárítunk, így 2-fluor-4-metoxi-1-(2-nitrovinil)benzolt kapunk, amelyet tisztítás nélkül tovább felhasználunk.

2. lépés

3,5 ekvivalens lítium-alumínium-hidridet THF-ben szuszpendálunk és visszafolyató hűtő alatt felforralunk. 1 ekvivalens 2-fluor-4-metoxi-1-(2-nitrovinil)benzolt THF-ben feloldunk, és cseppenként hozzáadjuk a lítium-alumínium-hidridhez. A reakcióelegyet egy éjszakán át visszafo-

lyató hűtő alatt forraljuk, majd jeges fürdőn lehűtjük és cseppenként kénsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet dietiléterrel extraháljuk, és az éteres fázist eldobjuk. A vizes fázis pH-ját 5 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxiddal 12 értékre állítjuk, és dietiléterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített éteres frakciókat konyhasóoldattal mossuk és nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert eltávolítjuk, így 2-(2-fluor-4-metoxifenil)etilamint kapunk olaj formájában, amelyet tisztítás nélkül felhasználunk.

10 3. lépés

1,5 ekvivalens 4-azidobenzoesavat feloldunk THF-ben, és hozzáadunk 1,5 ekvivalens EDC-t, 1,5 ekvivalens DIEA-t, 0,1 ekvivalens DMAP-t, majd 1 ekvivalens 2-(2-fluor-4-metoxifenil)etilamint. A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd etil-acetátot adunk hozzá, és 10 tömeg%-os citromsavval, 10 tömeg%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd konyhasóoldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot gyorskromatográfiával tisztítjuk, eluálószer 20 térfogat% etil-acetátot tartalmazó DCM, így a cím szerinti terméket fehér por formájában kapjuk.

20 7-Metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin előállítás

1. lépés

Egy háromnyakú gömblombikban nitrogénatmoszférában 1 ekvivalens 2-(3-metoxifenil)etilamint feloldunk vízmentes DCM-ben (0,88 mol/l), és jeges fürdőn keverjük. Ezután nitrogénatmoszférában feloldunk 1,25 ekvivalens tozilkloridot vízmentes DCM-ben, és 10 perc alatt hozzáadjuk a kevert oldathoz (figyelem, exoterm reakció!). A reakcióelegyben csapadék képződik, ezután hozzáadunk 1,2 ekvivalens DIEA-t, és az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezután az elegyet 10 tömeg%-os citromsavval, 10 tömeg%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és konyhasóoldattal

mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. A szerves oldószer
csökkentett nyomáson eltávolítjuk, így barna olajat kapunk.
Ezt a nyers terméket gyorskromatográfiával tisztítjuk,
eluálószer 100% DCM, így szulfonamid terméket kapunk.

5 (MH+)= 306,1.

2. lépés

A fenti módon kapott 1 ekvivalens szulfonamidot acetonban oldjuk,
és egy gömblombikban 6,9 ekvivalens kálium-karbonáttal keverjük.
Ezután 78 °C-ra melegítjük és visszafolyatós hűtő alatt melegítjük,
majd hozzáadunk 1,5 ekvivalens etil-brómacetátot, és a reakciót hagyjuk
egy éjszakán át lefolyni. Ezután a kálium-karbonátot leszűrjük,
és az oldószer csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott színtelen
olajhoz 50 térfogat%-os etanolban feloldott 4,4 ekvivalens
nátrium-hidroxidot (0,4 mol/l) adunk, és az elegyet egy éjszakán
át 90 °C-on visszafolyatós hűtő alatt melegítjük. Ezután az etanolt
csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradék olajat vízzel mossuk,
és dietiléterrel extraháljuk. A vizes fázist koncentrált sósavval
megsavanyítjuk, és dietiléterrel kétszer extraháljuk. A szerves
fázisokat egyesítjük, és nátrium-karbonát-oldattal kétszer
extraháljuk. Az egyesített vizes fázisokat koncentrált sósavval
megsavanyítjuk és dietiléterrel kétszer extraháljuk. A szerves
fázisokat egyesítjük, és nátrium-szulfáton szárítjuk,
majd az oldószer csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott
maradékot etil-acetát és petroléter elegyéből átkristályosítjuk,
így {[2-(3-metoxifenil)etil]-(toluol-4-szulfonil)amino}ecetsavat
kapunk. (MH+)= 363,9.

3. lépés

30 1 ekvivalens {[2-(3-metoxifenil)etil]-(toluol-4-szulfonil)amino}
ecetsav vízmentes DCM-ben oldunk (0,13 mol/l), és 0 °C-on,
nitrogénatmoszférában hozzáadjuk víz-

mentes DCM-ben szuszpendált 5 ekvivalens P_2O_5 szuszpenzióhoz (0,13 mol/l). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten két napig keverjük, majd feldolgozzuk. A reakcióelegyet 3 tömeg% nátrium-hidroxiddal hígítjuk, és DCM-mel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, és nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, így 8-metoxi-3-(toluol-4-szulfonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-1-ont kapunk. Megjegyzendő, hogy regioizomer képződik (orto-ciklizált termék). A kapott terméket gyorskromatográfiával tisztítjuk, eluálószer 20 térfogat% acetont tartalmazó petroléter. A termék 8-metoxi-3-(toluol-4-szulfonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-1-on kívánt tiszta izomerjének két frakcióját kapjuk, amelyeket következő reakciókban külön kezelünk.

(MH+) = 346,1.

4. lépés

A 3. lépésben kapott ketont tiszta TFA-ban oldjuk és nitrogénatmoszférában keverjük. A kevert oldathoz hozzáadunk 2,2 ekvivalens trietil-szilánt, és egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután vizes nátrium-karbonát-oldatot adunk hozzá, és dietiléterrel kétszer extraháljuk. Az éteres fázisokat egyesítjük, nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A két reakcióból kapott nyers narancsszínű olajat egyesítjük, és gyorskromatográfiával tisztítjuk, eluálószer 20 térfogat% acetont és 1 térfogat% ammóniát tartalmazó petroléter, így 7-metoxi-3-(toluol-4-szulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepint kapunk. (MH+) = 178,0.

5. lépés

Egy szárítószekrényben szárított háromnyakú gömblombikba száraz jég/aceton fürdőben, nitrogénatmoszférában ammóniagázt kondenzáltatunk. A folyékony ammóniához élénk keverés közben fémnátriumot adunk, így nátrium-amid képződik.

Az oldat mélykék színe mutatja, hogy az ammónia vízmentes. Egy szárítószekrényben szárított háromnyakú, szárazjeges hűtővel felszerelt lombikban a 4. lépésben kapott 1 ekvivalens szulfonamidot THF-ben oldjuk (0,1 mol/l). Ezután a vízmentes ammóniát élénk keverés közben, a sorbakapcsolt szárazjeges hűtőn keresztül, állandó nitrogénáramban a szulfonamidot tartalmazó háromnyakú gömblombikba átdestilláljuk. A destillálás befejezése után a hűtőt és a szulfonamidot tartalmazó lombikot szétszereljük. Ezután további 2,1 ekvivalens fémnátriumot adagolunk, amíg az oldat újra mélykéké nem válik. A reakcióelegyet további 30 percig keverjük, majd 9,3 ekvivalens ammónium-kloriddal hígítjuk. Ezután a reakcióelegyet dietiléterrel extraháljuk és nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, így a termék amint sárga olaj formájában kapjuk. (MH+)= 353,3.

(4-Azidofenil)-(7-metoxi-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)metanon előállítása

1 ekvivalens 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepint feloldunk THF-ben (0,1 mol/l), 1,5 ekvivalens azidobenzoesavval, 1,5 ekvivalens EDC-vel, 0,18 ekvivalens DMAP-val és 1,5 ekvivalens DIEA-val együtt. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd 10 tömeg%-os citromsavval, telített nátrium-karbonát-oldattal és konyhasóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A kapott terméket gyorskromatográfiával tisztítjuk, eluálószer 8 térfogat% acetont és 1 térfogat% ammóniát tartalmazó petroléter, így a cím szerinti terméket kapjuk. (MH+)= 323,2.

5-Metoxi-2-indamin előállítása

1. lépés

1 ekvivalens 4-metoxifenilecetsav, 5,6 ekvivalens

frissen desztillált tionilklorid és DMF elegyét visszafo-
lyató hűtő alatt 30 percig hevítjük. Ezután a reakcióele-
gyet lehűtjük és szárazra pároljuk, így narancsszínű olajat
kapunk. Ezt a nyers terméket tisztítás nélkül felhasznál-
juk. Diazometán-oldatot jeges fürdőn lehűtünk, és lassan
hozzáadjuk az előbbi nyers termék dietiléterrel készült ol-
datát. A lombikot kalcium-kloridos szárítócsővel látjuk el,
és szobahőmérsékleten 16 óra hosszat állni hagyjuk. Ezután
az elegyet nitrogén átbuborékoltatásával szárazra pároljuk,
miközben külső hőforrással 30 °C-on tartjuk. A kapott mara-
dékot szilikagélen gyorskromatográfiával tisztítjuk, elu-
álószer DCM, 5 térfogat% etil-acetátot tartalmazó DCM. A
fő terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és szárazra
pároljuk, így 1-diazo-3-(4-metoxifenil)propán-2-ont ka-
punk narancsszínű olaj formájában. (MH+) = 191.

2. lépés

1 ekvivalens 1-diazo-3-(4-metoxifenil)propán-2-ont
nitrogénatmoszférában vízmentes DCM-ben oldunk (0,1 mol/l).
Nitrogénatmoszférában vízmentes DCM-ben szuszpendálunk 0,02
ekvivalens ródiium(II)-acetát dimert. A diazoketon-oldatot
egy tölcseren keresztül a ródiumacetát dimer szuszpenziójá-
ba adagoljuk, és az elegyet szobahőmérsékleten 90 percig
keverjük. Ezután az elegyet leszűrjük (Whatmann 1. sz. szű-
rőpapír), és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot
szilikagélen gyorskromatográfiával tisztítjuk, eluálószer
DCM. A fő, nem poláros terméket tartalmazó frakciókat (R_f =
0,62) egyesítjük és szárazra pároljuk, így 5-metoxi-2-in-
danont kapunk sárga szilárd anyag formájában. (MH+) = 162.

3. lépés

30 1 ekvivalens 5-metoxi-2-indanont és 2,5 ekvivalens
metoxiamin-hidrokloridot feloldunk etanol és piridin 1:1
térfogatarányú elegyében (0,24 mol/l). Az elegyet visszafo-
lyató hűtő alatt 30 percig melegítjük, majd hagyjuk lehül-

ni. Ezután az elegyhez vizet adunk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos extraktumokat vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és leszűrjük. A szűrletet szárazra pároljuk, így narancssárga olajat kapunk, amelyet tisztítás
5 nélkül felhasználunk. A kapott nyers terméket nitrogénatmoszférában vízmentes THF-ben oldjuk, és hozzáadunk 4,7 ekvivalens 1,0 mol/l-es borán-THF komplex oldatot, és az elegyet nitrogénatmoszférában visszafolyató hűtő alatt 3 óra hosszat forraljuk. Ezután metanolt adunk hozzá, és az elegyet szárazra pároljuk. A maradékhoz 24 ekvivalens 3 mol/l-es
10 sósavat adunk, és az elegyet 90 °C-on egy óra hosszat hevítjük. Ezután 25 ekvivalens 10 mol/l-es nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, és a vizes fázist etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos extraktumokat vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és leszűrjük.
15 A szűrletet szárazra pároljuk, és a maradékot szilikagélen gyorskromatográfiával tisztítjuk, eluálószer 10 térfogat% metanol, 1 térfogat% koncentrált ammónia DCM-ben. A fő terméket tartalmazó frakciókat ($R_f = 0,31$, eluálószer
20 10 térfogat% metanol, 1 térfogat% koncentrált ammónia DCM-ben, kimutatás Ninhydrinnel és hevítéssel) egyesítjük és szárazra pároljuk, így 5-metoxi-2-indamint kapunk barna olaj formájában. $(MH^+) = 164,2$.

61-113. példa

Példa	Vegyület neve	MH+
61.	4-([(Z) - (ciklopentilimino) (piperazin-1-il)metil]amino)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]benzamid	488
62.	4-([(Z) - (ciklopentilimino) (1,4-diazepan-1-il)metil]amino)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]benzamid	502
63.	N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-4-([(E) - [(3-metilciklohexil) imino] [(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]amino)benzamid	530,5

Példa	Vegyület neve	MH+
64.	N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-4-({(E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il](triciklo[3.3.1.1-3,7]dec-2-ilimino)metil}amino)benzamid	544,5
65.	N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-4-({(Z)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]([4-(trifluormetil)-ciklohexil]((ciklohexil)imino)metil}amino)-benzamid	584,4
66.	N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-4-({(E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]([2-propil-ciklohexil)imino]metil}amino)benzamid	558
67.	N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-4-({(E)-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]([2-propilciklohexil)imino]metil}amino)benzamid	572,3
68.	N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-4-({(E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il](triciklo[3.3.1.1-3,7]dec-2-ilimino)metil}amino)benzamid	568
69.	N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-4-({(E)-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]([1,7,7-trimetilbiciklo[2.2.1]hept-2-il)imino]metil}amino)benzamid	584,3
70.	N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-4-({(E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]([1,7,7-trimetilbiciklo[2.2.1]hept-2-il)imino]metil}amino)-benzamid	570,3
71.	N-[2-(2,4-difluorfenil)etil]-4-({(E)-[(4-metilciklohexil)imino]((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil}amino)-benzamid	498,2
72.	N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-4-({(E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]([1S,2R,3S,6R)-3,7,7-trimetilbiciklo[4.1.0]hept-2-il)imino]metil}amino)benzamid	570,1
73.	N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-4-({(Z)-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]([4-etilciklohexil)imino]metil}amino)benzamid	558,2
74.	6-({(Z)-(ciklohexilimino)[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}amino)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]piridin-3-karboxamid	517
75.	N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-4-({(E)-[(4-etilciklohexil)imino]((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil}amino)benzamid	544,2
76.	4-({(Z)-(ciklohexilimino)[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}amino)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-1-metiletill]benzamid	530,2

Példa	Vegyület neve	MH+
77.	N-[2-[2,4-bisz(metiloxi)fenil]etil]-4- ({(Z)-[(4-metilciklohexil)imino][(3S)-3-me- tilpiperazin-1-il]metil)amino)benzamid	522,4
78.	N-[2-(2,4-diklórfenil)-1-metiletil]-4- ({(Z)-[(4-metilciklohexil)imino][(3S)-3-me- tilpiperazin-1-il]metil)amino)benzamid	544,2
79.	N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-4-{{(Z)[(3R,5S)- 3,5-dimetilpiperazin-1-il]}[(1S,2S)-2-[(fe- nilmetil)oxi]ciklohexil)imino]metil}amino}- benzamid	636,2
80.	N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-6-{{[(E)[(4- metilciklohexil)imino][(3S)-3-metilpiper- azin-1-il]metil}amino)piridin-3-karboxamid	531,2
81.	4-{{(Z)-(ciklohexilimino)[(3S)-3-metilpi- perazin-1-il]metil}amino)-N-[2-(2,4-dime- tilfenil)etil]benzamid	476
82.	N-[2-[2,4-bisz(metiloxi)fenil]etil]-4- ({(Z)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]- {[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciklo- [3.1.1]hept-3-il]imino}metil)amino)benzamid	562,2
83.	N-[2-(2,4-diklórfenil)-1-metiletil]-4- [[(Z)[(3S)-metilpiperazin-1-il]- {[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciklo- [3.1.1]hept-3-il]imino}metil)amino]benzamid	584,2
84.	N-[2-(2,4-dimetilfenil)etil]-4-[(E)-[(3S)- 3-metilpiperazin-1-il]-{[(1S,2S,3S,5R)- 2,6,6-trimetilbiciklo[3.1.1]hept-3-il]imi- no}metil)amino]benzamid	530
85.	N-[2-(2,4-dimetilfenil)etil]-4-[(E)-(3,5- dimetilpiperazin-1-il)-{[(1S,2S,3S,5R)- 2,6,6-trimetilbiciklo[3.1.1]hept-3-il]imi- no}metil)amino]benzamid	544
86.	N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-6-[(E)-[(3S)-3- metilpiperazin-1-il]-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6- trimetilbiciklo[3.1.1]hept-3-il]imi- no}metil)amino]piridin-3-karboxamid	571,2
87.	N-[1-[(2,4-diklórfenil)metil]propil]-4- [[(Z)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]- {[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciklo- [3.1.1]hept-3-il]imino}metil)amino]benz- amid	598,2

Példa	Vegyület neve	MH+
88.	N-{1-[(2,4-diklórfenil)metil]butil}-4- [[(Z)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]- {[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo- [3.1.1]hept-3-il]imino}metil)amino]benz- amid	612,2
89.	4-[[[(Z)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]- {[(1S,2S,3R,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo- [3.1.1]hept-3-il]imino}(metil)amino]-N- [(2S)-2-fenil-propil]benzamid	516,3
90.	4-[[[(Z)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]- {[(1S,2S,3R,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo- [3.1.1]hept-3-il]imino}metil)amino]-N-[(2R)- 2-fenilpropil]benzamid	516,3
91.	N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-4-[[[(E)-(3,5- dimetilpiperazin-1-il)]{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6- trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il]imino}me- til)amino]benzamid	584,7
92.	N-[2-(2,4-difluorfenil)etil]-4-[[[(E)-[(3S)- 3-metilpiperazin-1-il)]{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6- trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il]imino}me- til)amino]benzamid	538,2
93.	N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-4-[[[(E)- {[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo- [3.1.1]hept-3-il]imino}(3,4,5-trimetilpi- perazin-1-il)metil)amino]benzamid	598,7
94.	N-{2-[2-fluor-4-(metiloxi)fenil]etil}-4- [[(Z)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]- {[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo- [3.1.1]hept-3-il]imino}metil)amino]benzamid	550,2
95.	N-[(1S)-2-(2,4-diklórfenil)-1-hidroxime- til)etil]-4-[[[(E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1- il)]{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo- [3.1.1]hept-3-il]imino}metil)amino]benzamid	600,4
96.	N-[(1R)-2-(2,4-diklórfenil)-1-hidroxime- til)etil]-4-[[[(E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1- il)]{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo- [3.1.1]hept-3-il]imino}metil)amino]benzamid	600,5
97.	N-(6-klór-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)- 4-[[[(1Z)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]- {[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo- [3.1.1]hept-3-il]imino}metil)amino]benzamid	562,3

Példa	Vegyület neve	MH+
98.	N-[2-(2-fluor-4-metilfenil)etil]-4-((E)-[(4-metilciklohexil)imino][(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil)amino)benzamid	494,6
99.	N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-N-metil-4-((E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicziklo[3.1.1]hept-3-il]imino}metil)amino)benzamid	584,7
100.	N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-2-fluor-4-((E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicziklo[3.1.1]hept-3-il]imino}metil)amino)benzamid	588,6
101.	N-(6-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-4-((E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicziklo[3.1.1]hept-3-il]imino}metil)amino)benzamid	546
102.	N-(6-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il)-4-((Z)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicziklo[3.1.1]hept-3-il]imino}metil)amino)benzamid	558
103.	N-{2-[2-fluor-4-(metiloxi)fenil]etil}-4-((Z)-{[(1S,2S)-2-metilcikloheptil]imino}-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil)amino)benzamid	524,2
104.	N-[2-(4-bróm-2-fluorfenil)etil]-4-((E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicziklo[3.1.1]hept-3-il]imino}metil)amino)benzamid	598
105.	N-(2-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]etil)-4-((E)-{[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicziklo[3.1.1]hept-3-il]imino}metil)amino)benzamid	588
106.	N-[2-(4-bróm-2-fluorfenil)-2-hidroxietil]-4-((E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicziklo[3.1.1]hept-3-il]imino}metil)amino)benzamid	614
107.	N-[2-(2-fluor-4-metilfenil)etil]-4-((Z)-{[(1S,2S)-2-metilcikloheptil]imino}-{(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil)amino)benzamid	508,3
108.	N-[2-(4-bróm-2-fluorfenil)etil]-4-((Z)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]{[4-(trifluormetil)ciklohexil]imino}metil)amino)benzamid	612,2

Példa	Vegyület neve	MH+
109.	N-[5-(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-4-[(Z)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciklo-[3.1.1]hept-3-il]imino}metil)amino]benzamid	544,3
110.	4-[(Z)-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciklo-[3.1.1]hept-3-il]imino}metil)amino]-N-{2-[2-fluor-4-(metiloxi)fenil]etil}benzamid	564,3
111.	N-[2-(4-bróm-2-fluorfenil)etil]-4-[(Z)-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciklo-[3.1.1]hept-3-il]imino}metil)amino]benzamid	612
112.	N-[2-(4-bróm-2-fluorfenil)etil]-4-[(Z)-[(4-metilciklohexil)imino][(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil)amino]benzamid	558
113.	N-[2-(4-bróm-2-fluorfenil)etil]-4-[(Z)-(cikloheptilimino)[3S]-3-metilpiperazin-1-il]metil)amino]benzamid	558

114-118. példa

Az alábbi táblázatban felsorolt vegyületeket a fenti általános eljárásokkal állítjuk elő.

Példa	Vegyület neve	MH+
114.	4-[(1E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciklo-[3.1.1]hept-3-il]amino}metilidén)amino]-N-[(2R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il]benzamid	528,3
115.	N-[(2R)-5-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il]-4-[(1E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il] [(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciklo[3.1.1]hept-3-il]amino}metilidén)amino]benzamid	558,7
116.	N-[(2S)-7-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il]-4-[(1E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il] [(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciklo[3.1.1]hept-3-il]amino}metilidén)amino]benzamid	558,8

Példa	Vegyület neve	MH+
117.	4-(((1E)-(cikloheptilamino)[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metilidén)amino)-N-[(2R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il]benzamid	488,6
118.	N-[(2S)-5-(metiloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-il]-4-(((1E)-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]{{(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il}amino}metilidén)amino]benzamid	558,7

119. példa

A tesztvegyületek EC_{50} -értékét úgy határoztuk meg, hogy MC4-R-t expresszázó sejteket kezeltünk a tesztvegyületekkel, majd a sejtek lizálása után mértük az intracelluláris cAMP-koncentrációt Amersham-Pharmacia RPA-559 cAMP Scintillation Proximity Assay (SPA) kit segítségével. Az alább felsorolt vegyületeket szintetizáltuk és vizsgáltuk ezzel a teszttel. A felsorolt vegyületek $-\log EC_{50}$ értéke 3 fölötti volt. A 61-118. példa szerinti vegyületek szintén 3 fölötti $-\log EC_{50}$ értéket mutattak. Ezért a felsorolt vegyületek, valamint a 61-118. példa szerinti vegyületek egyedi-
leg előnyösek, és a találmány szerinti vegyületek előnyös csoportját képezik. Ezenkívül e vegyületeknek megfelelő R^1
- R^{10} csoportok szintén előnyösek. A vegyületek nevét a CmemInovation Software, Inc. Nomenclator (3.0 és 5.0) programjával írtuk. A következő vegyületeket csupán a bemutatás, és semmiképpen sem az oltalmi kör korlátozása céljából adjuk meg.

{4-[(1Z)-2-aza-2-ciklopentil-1-piperazinilvinil]amino}fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-{[1-((5S)-2,5-dimetilpiperazinil)(1Z)-2-aza-3-metilbut-1-enil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-karboxamid;

- {4-[(1Z)-2-aza-2-ciklohexil-1-(3-oxopiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;
- {4-[(1Z)-2-aza-2-ciklohexil-1-morfolin-4-ilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;
- 5 {4-[(1Z)-2-aza-2-ciklohexil-1-piperazinilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;
- {4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklopentilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;
- 10 {4-[(1Z)-2-aza-2-ciklopentil-1-(1,4-diazaperhidroepinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;
- {4-([[(1Z)-1-[(2-amino-2-metilpropil)amino]-2-aza-2-ciklohexilvinil]amino)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-
- 15 karboxamid;
- {4-{[1-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)(1Z)-2-aza-2-ciklohexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-karboxamid;
- 20 {4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohex-3-enilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;
- {4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(4-oxociklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-
- 25 karboxamid;
- {4-{[(1E)-2-aza-2-ciklohexil-1-(3-hidroxipiperidil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;
- {4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohexilvinil]amino}-2-klórfenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-
- 30 karboxamid;

{4-[(1Z)-2-aza-2-ciklohexil-1-(1,4-diazaperhidroepi-
nil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karbox-
amid;

(4-{[1-((3R)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohe-
5 xilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karbox-
amid;

(4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohe-
xilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karbox-
amid;

10 (4-{[(1Z)-2-aza-2-ciklohexil-1-piperazinilvinil]ami-
no}metil}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-{[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciklo-
pentilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]kar-
boxamid;

15 (4-{[(1Z)-2-aza-1-(2,5-dimetilpiperazinil)-2-ciklo-
pentilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]kar-
boxamid;

{4-[(1Z)-2-aza-2-cikloheptil-1-piperazinilvinil]ami-
no}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

20 (4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohe-
xilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-difluorfenil)etil]karbox-
amid;

(4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohe-
xilvinil]amino}fenil)-N-[2-(4-klórfenil)etil]karboxamid;

25 (4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohe-
xilvinil]amino}fenil)-N-[2-(4-fluorfenil)etil]karboxamid;

(4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohe-
xilvinil]amino}fenil)-N-(2-feniletil)karboxamid;

(4-{{(1E)-2-aza-(2,4-diklórfenil)-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-karboxamid;

5 (4-{{((1Z)-2-aza-2-ciklohexil-1-(3-imino-1-oxo-(2,5,6,7,8,8a-hexahidro-2,7-diazaindolizin-7-il))vinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

[4-{{1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-[4-(trifluormetil)ciklohexil]vinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

10 (4-{{((1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciklohex-3-enilvinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-karboxamid;

(4-{{1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-biciklo-[2.2.1]hept-2-ilvinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-
15 etil]karboxamid;

(4-{{(1E)-2-aza-2-ciklohexil-1-(4-metilpiperidil)vinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-{{1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohexilvinil}amino}-5-klór-2-metoxifenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;
20

(4-{{((1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciklohexilvinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

[4-{{(1E)-1-[(3-aminociklohexil)amino]-2-aza-2-ciklohexilvinil}amino}fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;
25

(4-{{1-((5S)-2,5-dimetilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohexilvinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohexilvinil]amino}-3-metilfenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-karboxamid;

5 [4-({[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohexilvinil]amino}metil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-{[(1Z)-2-aza-2-ciklohexil-1-(1,4-diazaperhidroepinilvinil)amino]metil}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-karboxamid;

10 [4-({(1E)-1-[(1S,2R)-2-aminociklohexil]amino}-2-aza-2-ciklohexilvinil)amino}fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-cikloheptilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-{[1-((3S)-3-etilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

20 (4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(2-metilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-karboxamid;

(4-{[1-((3S)-3,4-dimetilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

25 (4-{[(1Z)-2-aza-1-(3,3-dimetilpiperazinil)-2-ciklohexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-{[1-((3R,5R)-3,5-dimetilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-karboxamid;

30

(4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-3-ciklohexilprop-1-enil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-karboxamid;

5 (4-{[(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-(3-metilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid;

(4-{[(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-(4-metilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid;

10 (4-{[(1Z)-2-aza-1-(2,6-dimetilpiperazinil)-2-ciklohexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-{[(1E)-2-((1R,2R)-2-metilciklohexil)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-azavinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

15

(4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(4-metilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-karboxamid;

(4-{[1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohexilvinil]amino}-3-metoxifenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid;

20

(4-{[(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-(2-metoxiciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid;

25 (4-{[(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-(4-metoxiciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid;

(4-{[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciklohexilvinil]amino}fenil)-N-[2-(4-klórfenil)etil]karboxamid;

[4-({(1E)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-[4-(tri-fluormetil)ciklohexil]vinil}amino)fenil]-N-[2-(2,4-diklór-fenil)etil]karboxamid;

(4-{{{(1Z)-2-aza-1-(3,6-diazabicyclo[4.3.0]non-3-il)-
5 2-ciklohexilvinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-
etil]karboxamid;

(4-{{1-(3,5-dimetilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-bicyclo-[2.2.1]hept-2-ylvinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-
etil]karboxamid;

10 (4-{{{(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciklohe-
xilvinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karbox-
amid;

(4-{{{(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciklohe-
xilvinil}amino}-5-klór-2-metoxifenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;
15 nil)etil]karboxamid;

(4-{{1-((3S)-3-metilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklohe-
xilvinil}amino}fenil)-N-(2-indol-2-ilet)karboxamid;

[4-({{(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciklohe-
xilvinil}amino}metil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-
20 karboxamid;

[4-({{(1Z)-2-aza-1-(2,5-dimetilpiperazinil)-2-ciklohe-
xilvinil}amino}metil)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-
karboxamid;

25 (4-{{1-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-
cikloheptilvinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-
karboxamid;

[4-({1-[(3S)-3-(metilet)l)piperazinil](1Z)-2-aza-2-
ciklohexilvinil}amino)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-

30 karboxamid;

[4-({[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(2-metilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid;

(4-({[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-3-ciklohexilprop-1-enil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-karboxamid;

(4-({[(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-ciklooktilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

10 (4-({[1-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(3-metilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-({[1-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(4-metilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

15 (4-({[(1E)-((2S,1R)-2-metilciklohexil)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-({[(1E)-2-((1R,2R)-2-metilciklohexil)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

20 (4-({[(1E)-2-((1R,2R)-2-metilcikloheptil)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-azavinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

25 (4-({[(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-(2,2-dimetilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid;

(4-({[1-((3S,5S)-3,5-dimetilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-(4-metilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

30

[4-({1-[(3S)-3-(2-metiltioetil)piperazinil](1Z)-2-aza-2-ciklohexilvinil}amino)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid;

(4-{{(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciklohexilvinil}amino}-3-metoxifenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid;

(4-{{(1E)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(2-metoxiciklohexil)vinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid;

10 (4-{{(1E)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(4-metoxiciklohexil)vinil}amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid;

(4-{{(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciklohexilvinil}amino}fenil)-N-[2-(4-metoxifenil)etil]karboxamid;

15 {4-[({(1E)-2-aza-1-{{2-(diethylamino)etil}amino}-2-ciklohexilvinil)amino}fenil]-N-[2-(4-metoxifenil)etil]karboxamid;

(4-{{(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-indan-2-ilvinil}amino}fenil)-N-[2-(4-fluorfenil)etil]karboxamid;

20 [4-({[(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-[2-(metiletil)fenil]vinil}amino)fenil]-N-[2-(4-klórfenil)etil]-karboxamid;

{4-[({(1Z)-2-aza-1-{{2-(dimetilamino)etil}benzilamino}-3-metilbut-1-enil)amino}fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid;

[4-({(1E)-2-aza-1-{{5-[(dimetilamino)metil]-(2-furil)}metil}amino)-2-ciklohexilvinil}amino)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-{[(1Z)-2-aza-1-(2,5-diazabicyclo[4.4.0]dec-2-yl)-2-cyclohexylvinyl]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-karboxamid;

(4-{[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-ciklohexilvinil]amino}fenil)-N-[2-indol-3-iletíl]karboxamid;

[4-({(1E)-2-aza-2-[4-(terc-butil)ciklohexil]-1-piperazinilvinil}amino)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

[4-({1-(3S)-3-(2-metilpropil)piperazinil}-(1Z)-2-aza-2-ciklohexilvinil}amino)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-{[(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-(3,3,5-trimetilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-{[1-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazinil)(1Z)-2-aza-2-ciklooktilvinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-karboxamid;

(4-{[(1E)-2-aza-2-(2,6-dimetilciklohexil)-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-{[(1E)-2-aza-2-(2,3-dimetilciklohexil)-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-{[(1E)-2-((1R,2R)-2-metilcikloheptil)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-{[(1E)-2-((1R,2R)-2-etilciklohexil)-1-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazinil)-2-azavinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-{ [(1E)-2-aza-2-(2,2-dimetilciklohexil)-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid;

(4-{ [(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-(2-propilciklohexil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid;

(4-{ [(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)vinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

10 [4-({ (1Z)-2-aza-2-ciklohexil-1-[4-(2-furilkarbonil)piperazinil]vinil}amino)fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-karboxamid;

{4-[((1Z)-2-aza-1-{ [2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-hex-1-enil)amino]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

{4-[((1Z)-2-aza-1-{ [2-(dimetilamino)etil] [(4-metilfenil)metil]amino}-3-metilbut-1-enil)amino]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

20 (4-{ [(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-adamantan-2-il-2-azavinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

[4-({ [(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-[2-(metiletil)fenil]vinil}amino)fenil]-N-[2-(4-metoxifenil)-etil]karboxamid;

25 (4-{ [(1E)-2-((1R,5R)-2,6,6-trimetilbiciklo[3.1.1]hept-3-il)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-azavinil]amino}fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-{ [(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-((2S,3S,1R,5R)-2,6,6-trimetilbiciklo[3.1.1]hept-3-il-2-azavinil]amino}-fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

30

(4-[[(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-((1S,5S,2R,3R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-yl-2-azavinil]amino)-fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

{4-[[(1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-2-ciklohexilvinil]amino]fenil}-N-(2-(2-tienil)etil)karboxamid;

[4-[[(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-[4-(terc-butyl)ciklohexil]vinil]amino]fenil]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

10 (4-[[(1E)-1-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazinil)-2-aza-2-(3,3,5-trimetilciklohexil)vinil]amino]fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-[[(1E)-1-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazinil)-2-aza-2-(2-propilciklohexil)vinil]amino]fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-[[(1Z)-2-aza-2-ciklohexil-1-(3-fenilpiperazinil)-vinil]amino]fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-[[(1E)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)vinil]amino]fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-[[(1Z)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-indan-2-ylvinil]amino]fenil)-N-[2-(4-metoxifenil)etil]karboxamid;

{4-[[(1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil][(4-etilfenil)metil]amino]-3-metilbut-1-enil]amino]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

(4-[[(1E)-2-adamantan-2-yl-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)vinil]amino]fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

{6-[[(1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-2-ciklohexilvinil]amino]-(3-piridil)-N-(2-feniletil)kar-

boxamid;

(4-{ [(1E)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(2,6,6-trimetilbiciklo[3.3.1]hept-3-il)vinil] amino} fenil) -N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

5 [4- ({ [(1E)-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-aza-2-[4-(terc-butil)ciklohexil]vinil] amino} fenil)] -N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

[4- ({ [(1Z)-2-aza-2-ciklohexil-1-[(imidazol-2-ilmetil)-benzilamino]vinil] amino} fenil)] -N-[2-feniletil]karboxamid;

10 (4-{ [(1E)-1-((3S)-3-metilpiperazinil)-2-aza-2-(4-fenilciklohexil)vinil] amino} fenil) -N-[2-(2,4-diklórfenil)-etil]karboxamid;

{4- [((1Z)-2-aza-1-{ [2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciklohexilvinil) amino] fenil} -N-[2-(2,4-diklórfenil)-

15 etil]karboxamid;

{4- [((1Z)-2-aza-1-{ [2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciklohexilvinil) amino] fenil} -N-[2-(4-brómfenil)etil]-karboxamid;

20 {4- [((1Z)-2-aza-1-{ [2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciklohexilvinil) amino] fenil} -N-[2-(3-klórfenil)etil]karboxamid;

{4- [((1Z)-2-aza-1-{ [2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciklohexilvinil) amino] fenil} -N-[2-(2-klórfenil)etil]-karboxamid;

25 {4- [((1Z)-2-aza-1-{ [2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-2-ciklohexilvinil) amino] fenil} -N-[2-(4-klórfenil)etil]-karboxamid;

{4-[((1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-
2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-(2-fluorfenil)etil]-
karboxamid;

5 {4-[((1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-
2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-(2-fluorfenil)etil]-
karboxamid;

{4-[((1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-
2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-(2-feniletil) karboxamid;

10 {4-[((1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-
2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]-
karboxamid;

{4-[((1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino}-
2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-(2-ciklohex-1-eniletil)-
karboxamid;

15 (4-{ [(1E)-2-aza-1-(3,5-dimetilpiperazinil)-2-(4-fenil-
ciklohexil)vinil] amino} fenil)-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]-
karboxamid;

{4-[((1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil] [(4-metilfe-
nil)metil] amino}-2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-(2,4-
20 diklórfenil)etil] karboxamid;

{4-[((1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil] [(2,4-diklórfenil)metil] [2-(dime-
tilamino)etil] amino}-2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-
(4-metoxifenil)etil] karboxamid;

25 {4-[((1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil] [(4-klórfe-
nil)metil] amino}-2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-(4-
metoxifenil)etil] karboxamid;

{4-[((1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil] [(2-klórfe-
nil)metil] amino}-2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-(4-
metoxifenil)etil] karboxamid;

{4-[((1Z)-2-aza-1-{{2-(dimetilamino)etil}}{(3-klórfe-
nil)metil}amino)-2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-(4-
metoxifenil)etil]karboxamid;

5 {4-[((1Z)-2-aza-1-{{2-(dimetilamino)etil}benzilamino}-
2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-metil-N-(2-feniletíl)kar-
boxamid;

{4-[((1Z)-2-aza-1-{{2-(dimetilamino)etil}benzilamino}-
2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-(4-metilfenil)etil]-
karboxamid;

10 {4-[((1Z)-2-aza-1-{{2-(dimetilamino)etil}benzilamino}-
2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-(4-metoxifenil)etil]-
karboxamid;

{4-[((1Z)-2-aza-1-{{2-(dimetilamino)etil}benzilamino}-
2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-(3-metoxifenil)etil]-
15 karboxamid;

{4-[((1Z)-2-aza-1-{{2-(dimetilamino)etil}benzilamino}-
2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]-
karboxamid;

20 {4-[((1Z)-2-aza-1-{{2-(dimetilamino)etil}benzilamino}-
2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-(4-metoxifenil)etil]-
karboxamid;

{4-[((1Z)-2-aza-2-ciklohexil-1-{{(4-fluorfenil)metil}-
(2-piridilmetil) amino}vinil) amino] fenil}-N-(2-feniletíl)-
karboxamid;

25 [4- ({ (1E)-2-aza-1- [({1-[(4-klórfenil)metil]-5-metil-
imidazol-4-il}metil) amino]-2-ciklohexilvinil} amino) fe-
nil]-N-[2-(4-metoxifenil)etil]karboxamid;

{4-[((1Z)-2-aza-1-{{2-(dimetilamino)etil}}{(4-etilfe-
nil)metil}amino)-2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-[2-(2,4-

diklórfenil)etil]karboxamid;

{4-[((1E)-2-aza-2-ciklohexil-1-([1-benzil(4-piperidil)]amino)vinil)amino]fenil}-N-[2-(4-metoxifenil)etil]-karboxamid;

5 3-{4-[((1Z)-2-aza-1-([2-(dimetilamino)etil]benzilamino)-2-ciklohexilvinil)amino]fenil}-N-(2-feniletil)propánamid;

{4-[((1Z)-2-aza-1-([2-(dimetilamino)etil]benzilamino)-2-ciklohexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]karboxamid;

10

{4-[((1Z)-2-aza-1-([2-(dimetilamino)etil]([3-metilfenil)metil]amino)-2-ciklohexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-metoxifenil)etil]karboxamid;

{4-[((1Z)-2-aza-1-([2-(dimetilamino)etil]benzilamino)-2-ciklohexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]karboxamid;

15

{4-[((1Z)-2-aza-1-([2-(dimetilamino)etil]benzilamino)-2-ciklohexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(2,5-dimetoxifenil)etil]karboxamid;

20 {4-[((1Z)-2-aza-1-([2-(dimetilamino)etil]([4-metoxifenil)metil]amino)-2-ciklohexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-metoxifenil)etil]karboxamid;

{4-[((1Z)-2-aza-1-([2-(dimetilamino)etil]([3-metoxifenil)metil]amino)-2-ciklohexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-metoxifenil)etil]karboxamid;

25

{4-[((1Z)-2-aza-1-([2-(dimetilamino)etil]([4-etilfenil)metil]amino)-2-ciklohexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-metoxifenil)etil]karboxamid;

{4-[((1Z)-2-aza-1-([2-(dimetilamino)etil](4-kinolilmetil)amino)-2-ciklohexilvinil)amino]fenil}-N-[2-(4-metoxi-

30

fenil)etil]karboxamid;

{4-[((1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-
2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-(2,2-difeniletíl)karbox-
amid;

5 {4-[((1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-
2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-(2,2-difeniletíl)karbox-
amid;

{4-[((1Z)-2-aza-1-[[2-(dimetilamino)etil]benzilamino]-
2-ciklohexilvinil) amino] fenil}-N-(2-feniletíl)-N-benzil-

10 karboxamid és

(acetiloxi)metil-(2S)-4-(E)-{[4-([2-(2,4-diklórfenil)etil]amino)karbonil)fenil]amino}{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-yl]imino}metil)-2-metilpiperazin-1-karboxilát.

15 120. példa

MC4-R agonista vegyületek *in vivo* vizsgálata az energiafelvételle, testtömegre, hiperinzulinémiára és glükóz-szintre nézve

In vivo vizsgálatokat végeztünk az MC4-R agonisták
20 energiafelvételle, testtömegre, hiperinzulinémiára és glükóz-szintre gyakorolt hatására nézve. A vizsgálatokat 9-10 hetes hím ob/ob egereken végeztük, amelyek az elhízottság, inzulin-rezisztencia és diabétesz korai kialakulásának jelet mutatták leptin hiányosság következtében. Az egereket a
25 vizsgálat előtt, egyenként ketrecbe zárva, 1 hétig hagytuk akklimatizálódni. A vivőanyaggal kezelt (kontroll) és a hatóanyaggal kezelt egerek vizsgálatát mindig párhuzamosan végeztük. Több napig tartó vizsgálatokban mértük az egerek (csoportonként 8-15 egér) testtömegének, koplaltatás után
30 mutatott glükóz-, inzulin-, vér-lipid-szintjének és energiafelhasználásának alapértékét, majd 4 héten át naponta

kétszer (reggel 9 órakor és délután 5 órakor) injekcióban 3 mg/kg 4-[(N-ciklohexil-3,5-dimetil-piperazin-1-karboximidoil)amino]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]benzamid MC4-R agonistát adagoltunk nekik. A testtömeget, valamint a táplálék- és vízfelvételt naponta mértük. A glükóz-, inzulin-, vér-lipid-szintek koplaltatás után mutatott értékének hente egyszer történő méréséhez az állatokat egy éjszakán át koplaltattuk, a vizsgálat végéig. Az energiafelhasználást (nyugalmi metabolikus sebesség, azaz O₂-fogyasztás és CO₂-termelés) az etetett állatok légmentesen zárt kamrájában mértük a vizsgálat végén. Az O₂-fogyasztást és CO₂-termelést Oxyman rendszer (Columbus Instruments) segítségével mértük. Az orális glükóz-tolerancia tesztet (OGTT - rutin teszt a diabétesz és glükóz-intolerancia mérésére) a vizsgálat végén, egy éjszakán át koplaltatott egereken végeztük. A vér-glükózsztintet és orális glükóz-toleranciát glükóz-monitor (Onetouch, Lifescan) segítségével mértük. A szabad zsírsav-szintet nem-észterezett szabad zsírsavak enzimatis vizsgálatával (Waco Chemicals) mértük. A szérumbeli inzulinszintet immunvizsgálattal (Alpco) mértük.

Eredmények

A 4-[(N-ciklohexil-3,5-dimetil-piperazin-1-karboximidoil)amino]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]benzamid táplálékfelvételre kifejtett hatását az 1. ábra szemlélteti. Az ábrán a 4 héten át mért teljes táplálékfelvételt gramm/egér/nap értékeket ábrázoltuk. A táplálékot minden reggel ellenőriztük. A kumulált táplálékfelvétel az egerek által a vizsgálat során fogyasztott táplálék teljes, gramm-ban kifejezett mennyiségét jelenti. Minden (vivőanyaggal és hatóanyaggal kezelt) csoportban 15 egér volt. Amint az 1. ábrán látható, a táplálékfelvétel szignifikáns csökkenése volt megfigyelhető azon egereknél, amelyeket 4 hétig 4-[(N-ciklohexil-3,5-dimetil-piperazin-1-karboximidoil)ami-

no]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]benzamiddal i.p. kezeltünk.

A 4-[(N-ciklohexil-3,5-dimetil-piperazin-1-karboximidoil)amino]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]benzamid testtömegre gyakorolt hatását a 2. ábra mutatja. Az ábrán a vizsgálat 4 hetében elért testtömeg-csökkenést gramm/egér értékekben kifejezve mutatjuk be. Az egereket minden reggel megmértük. A vizsgálat végén a hatóanyaggal kezelt egerek testtömege 19%-kal kevesebb volt, mint a vivőanyaggal kezeltéké. Minden (vivőanyaggal és hatóanyaggal kezelt) csoportban 15 egér volt. Amint a 2. ábrán látható, a testtömeg szignifikáns csökkenése volt megfigyelhető azon egereknél, amelyeket 4 hétig 4-[(N-ciklohexil-3,5-dimetil-piperazin-1-karboximidoil)amino]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]benzamiddal i.p. kezeltünk.

A 4-[(N-ciklohexil-3,5-dimetil-piperazin-1-karboximidoil)amino]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]benzamid vér-glükózsztintre gyakorolt hatását a 3. ábra mutatja. Az ábrán a vér-glükózsztintet glükóz-mg/dl értékekben kifejezve mutatjuk be. Az egereket egy éjszakán át koplaltattuk, majd a következő reggel 8 órakor mértük a vér-glükózsztintet. A vivőanyaggal kezelt egerek esetén a vér-glükózsztint növekedését figyeltük meg, ami konzisztens a diabétesz ezen egértörzsnél való gyors kifejlődésével, míg a hatóanyaggal kezelt egerek esetén a diabétesz kifejlődése jelentősen lelassult (47%-os csökkenés). Minden (vivőanyaggal és hatóanyaggal kezelt) csoportban 15 egér volt. Amint a 3. ábrán látható, a koplalás után mért vér-glükózsztint szignifikáns csökkenése volt megfigyelhető azon egereknél, amelyeket 4 hétig 4-[(N-ciklohexil-3,5-dimetil-piperazin-1-karboximidoil)amino]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]benzamiddal i.p. kezeltünk.

A 4-[(N-ciklohexil-3,5-dimetil-piperazin-1-karboximidoil)amino]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]benzamid vér-glükóz-

szintre gyakorolt hatását az orális glükóz-tolerancia
tesztben (OGTT) a 4. ábra mutatja. Az ábrán a vizsgálat vé-
gén, egy éjszakán át koplaltatott egereken végzett OGTT
eredménye látható. A vér-glükózszintet glükóz-mg/dl érté-
5 kekben kifejezve mutatjuk be. A glükózszintet a koplaltatás
utáni reggelen mértük: orális glükózterhelés (2 mg/kg)
előtt 90 perccel, majd utána 25, 60 és 120 perccel. Az orá-
lisan adagolt glükóz gyorsan emelte a vér-glükózszintet,
egy étkezéshez hasonlóan, és ezen exogén glükózra adott vá-
10 lasz jól mutatja, hogy a szervezet milyen jól szabályozza a
glükóz-homeosztázist. Amint a 4. ábrán látható, a vivő-
anyaggal kezelt egerek fokozott választ adtak a glükózra,
ami diabetikus állapotukkal konzisztens, míg a hatóanyaggal
kezelt egerek esetén jelentősen javult a glükóztól való
15 megszabadulás, amit a görbe alatti terület 45%-os csökkené-
se mutat. Minden (vivőanyaggal és hatóanyaggal kezelt) cso-
portban 15 egér volt.

A 4-[(N-ciklohexil-3,5-dimetil-piperazin-1-karboximi-
doil)amino]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]benzamid szabad
20 zsírsav (FFA) szintre gyakorolt hatását az 5. ábra mutatja.
Az ábrán a szabad zsírsavszintet mmol-FFA/l értékekben ki-
fejezve mutatjuk be. Az egereket egy éjszakán át koplaltat-
tuk, majd a következő reggel 8 órakor mértük a vér szabad
zsírsavszintjét. Amint az ábrán látható, a vivőanyaggal ke-
25 zelt egerek emelkedett FFA-szintet mutattak a vizsgálatban,
ami konzisztens elhízott állapotukkal, míg a hatóanyaggal
kezelt egerek drámaian, 50%-kal csökkent értéket mutattak.
Minden (vivőanyaggal és hatóanyaggal kezelt) csoportban 8
egér volt.

30 A 4-[(N-ciklohexil-3,5-dimetil-piperazin-1-karbox-
imidoil)amino]-N-[2-(2,4-diklórfenil)etil]benzamid inzulin-
szintre gyakorolt hatását a 6. ábra mutatja. A szérum inzu-
linszintjét egy éjszakán át koplaltatott ob/ob egereknél

egy órával az egyetlen 1 és 3 mg/kg i.p. dózis után mértük. A 6. ábrán a szérumszinteket ng-inzulin/ml-szérumszintekben mutatjuk be. Amint az ábrán látható, a hatóanyaggal kezelt egerek esetén dózistól függően 27%, illetve 55% csökkenést mutattak a vivőanyaggal kezeltékhez képest. Minden (vivőanyaggal és hatóanyaggal kezelt) csoportban 6 egér volt.

10 Szabadalmi igénypontok

1. (IA) és (IB) általános képletű vegyületek, a képletekben

R^1 jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy nem-szubsztituált arilalkil-, heteroarilalkil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkil-alkil-, alkenil-, alkinil- vagy alkilcsoport,

R^2 jelentése szubsztituált vagy nem-szubsztituált arilalkil-, heteroarilalkil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkil-alkil-, alkenil-, alkinil- vagy alkilcsoport,

R^3 jelentése szubsztituált vagy nem-szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, heteroaril-, heterociklil-, heterocikloalkil-, arilalkil-, heteroarilalkil- vagy cikloalkil-alkilcsoport,

R^4 jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy nem-szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, arilalkil-, heteroarilalkil- vagy cikloalkil-alkilcsoport,

R^5 jelentése szubsztituált vagy nem-szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, arilalkil-, heteroarilalkil- vagy cikloalkil-alkilcsoport, vagy

R^4 és R^5 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak egy szubsztituált vagy nem-szubsztituált heterociklil- vagy heteroarilcsoportot képeznek,

R^6 , R^7 , R^8 és R^9 jelentése azonos vagy eltérő, egymástól függetlenül hidrogén-, klór-, jód-, fluor-, brómatom, hidroxil-, amino-, ciano-, nitrocsoport vagy szubsztituált vagy nem-szubsztituált alkoxi-, amino-, alkil-, alkenil-, alkinil-, alkilamino-, dialkilamino-, cikloalkil-, heterociklilamino-, heteroarilamino-, aminokarbonil-, alkilaminokarbonil-, dialkilaminokarbonil-, cikloalkilaminokarbonil-, arilaminokarbonil-, heterociklilaminokarbonil- vagy heteroarilaminokarbonilcsoport, és R^{10} jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy nem-szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkilalkil-, aril- vagy arilalkilcsoport, valamint ezek előhatóanyagai, farmakológiailag elfogadható sói, sztereoizomerjei, tautomerjei, hidrátjai, hidridjei és szolvátjai.

2. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyületek, ahol R^2 jelentése szubsztituált vagy nem-szubsztituált arilalkil-, alkenil-, heteroarilalkil- vagy heterociklilalkilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyületek, ahol R^3 jelentése szubsztituált vagy nem-szubsztituált cikloalkil-, alkenil-, alkil- vagy arilcsoport.

4. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyületek, ahol R^4 és R^5 jelentése lehet azonos vagy különböző, és pedig egymástól függetlenül szubsztituált vagy nem-szubsztituált alkil-, arilalkil- vagy heteroarilalkilcsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti olyan vegyületek, ahol R^4 és R^5 jelentése a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak szubsztituált vagy nem-szubsztituált heterociklilcsoport.

6. Az 5. igénypont szerinti olyan vegyületek, ahol R^4 és R^5 jelentése a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak szubsztituált vagy nem-szubsztituált heterociklilcsoport, amely egy heteroatomot, és pedig oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot tartalmaz az R^4 és R^5 által közrezárt nitrogénatomon kívül.

7. (IIA) és (IIB) általános képletű vegyületek, a képletekben

W, X, Y és Z közül legalább egynek a jelentése nitrogénatom, amelyek így piridilcsoportot képeznek,

R^1 jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy nem-szubsztituált arilalkil-, heteroarilalkil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkil-alkil-, alkenil-, alkinil- vagy alkilcsoport,

R^2 jelentése szubsztituált vagy nem-szubsztituált arilalkil-, heteroarilalkil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkil-alkil-, alkenil-, alkinil- vagy alkilcsoport,

R^3 jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy nem-szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, heteroaril-, heterociklil-, heterocikloalkil-, arilalkil-, heteroarilalkil- vagy cikloalkil-alkilcsoport,

R^4 jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy nem-szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, arilalkil-, heteroarilalkil- vagy cikloalkil-alkilcsoport,

R^5 jelentése szubsztituált vagy nem-szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, arilalkil-, heteroarilalkil- vagy cikloalkil-alkilcsoport, vagy

R^4 és R^5 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak egy szubsztituált vagy nem-szubsztituált heterociklil- vagy heteroarilcsoportot képeznek,

- R^6 , R^7 , R^8 és R^9 jelentése azonos vagy eltérő, egymástól függetlenül hidrogén-, klór-, jód-, fluor-, brómatom, hidroxil-, amino-, ciano-, nitrocsoport vagy szubsztituált vagy nem-szubsztituált alkoxi-, amino-, alkil-, alkenil-, alkinil-, alkilamino-, dialkilamino-, cikloalkil-, heterociklilamino-, heteroarilamino-, aminokarbonil-, alkilaminokarbonil-, dialkilaminokarbonil-, cikloalkilaminokarbonil-, arilaminokarbonil-, heterociklilaminokarbonil- vagy heteroarilaminokarbonilcsoport, ahol
- 5 R^6 nincs jelen, ha W jelentése nitrogénatom,
 R^7 nincs jelen, ha X jelentése nitrogénatom,
 R^8 nincs jelen, ha Z jelentése nitrogénatom,
 R^9 nincs jelen, ha Y jelentése nitrogénatom,
 R^{10} jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy nem-szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkilalkil-, aril- vagy arilalkilcsoport,
- 10 valamint ezek előhatóanyagai, farmakológiailag elfogadható sói, sztereoizomerjei, tautomerjei, hidrátjai, hidridjei és szolvátjai.
- 20 8. A 7. igénypont szerinti olyan vegyületek, ahol R^2 jelentése szubsztituált vagy nem-szubsztituált arilalkil-, alkenil-, heteroarilalkil- vagy heterociklilalkilcsoport.
9. A 7. igénypont szerinti olyan vegyületek, ahol R^3 jelentése szubsztituált vagy nem-szubsztituált cikloalkil-,
- 25 alkenil-, alkil- vagy arilcsoport.
10. A 7. igénypont szerinti olyan vegyületek, ahol R^4 és R^5 jelentése lehet azonos vagy különböző, és pedig egymástól függetlenül szubsztituált vagy nem-szubsztituált alkil-, arilalkil- vagy heteroarilalkilcsoport.
- 30 11. A 7. igénypont szerinti olyan vegyületek, ahol R^4 és R^5 jelentése a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak szubsztituált vagy nem-szubsztituált heterociklilcsoport.

12. A 11. igénypont szerinti olyan vegyületek, ahol R^4 és R^5 jelentése a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak szubsztituált vagy nem-szubsztituált heterociklilcsoport, amely egy heteroatomot, és pedig oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot tartalmaz az R^4 és R^5 által közrezárt nitrogénatomon kívül.

13. Kompozíció, amely valamely, 1. igénypont szerinti vegyületet és farmakológiailag elfogadható vivőanyagot tartalmaz.

10 14. Az 1. igénypont szerinti (IA) és (IB) általános képletű vegyületek alkalmazása MC4-R által közvetített betegségek gyógyítására szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

15 15. A 14. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a betegség elhízottság vagy II-típusú diabétesz.

16. Kompozíció, amely valamely, 7. igénypont szerinti vegyületet és farmakológiailag elfogadható vivőanyagot tartalmaz.

20 17. A 7. igénypont szerinti (IIA) és (IIB) általános képletű vegyületek alkalmazása MC4-R által közvetített betegségek gyógyítására szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

18. A 17. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a betegség elhízottság vagy II-típusú diabétesz.

25 19. (IA) és (IB) általános képletű vegyületek, a képletekben

R^1 jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy nem-szubsztituált arilalkil-, heteroarilalkil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkil-alkil-, alkenil-, alkinil- vagy alkilcsoport,

30 R^2 jelentése szubsztituált vagy nem-szubsztituált arilalkil-, heteroarilalkil-, aril-, heteroaril-, heterocik-

- lil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkil-alkil-,
alkenil- vagy alkinilcsoport,
- 5 R^3 jelentése szubsztituált vagy nem-szubsztituált alkil-,
alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, heteroaril-, heterocik-
lil-, heterocikloalkil-, arilalkil-, heteroarilalkil-
vagy cikloalkil-alkilcsoport,
- 10 R^4 jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy nem-szubszti-
tuált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, aril-,
heteroaril-, heterociklil-, arilalkil-, heteroarilalkil-
vagy cikloalkil-alkilcsoport,
- R^5 jelentése szubsztituált vagy nem-szubsztituált alkil-,
alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, aril-, heteroaril-, he-
terociklil-, arilalkil-, heteroarilalkil- vagy ciklo-
alkil-alkilcsoport, vagy
- 15 R^4 és R^5 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak
egy szubsztituált vagy nem-szubsztituált heterociklil-
vagy heteroarilcsoportot képeznek,
- 20 R^6 , R^7 , R^8 és R^9 jelentése azonos vagy eltérő, egymástól
függetlenül hidrogén-, klór-, jód-, fluor-, brómatom,
hidroxil-, amino-, ciano-, nitrocsoport vagy szubszti-
tuált vagy nem-szubsztituált alkoxi-, amino-, alkil-,
alkenil-, alkinil-, alkilamino-, dialkilamino-, cikloal-
kil-, heterociklilamino-, heteroarilamino-, aminokarbo-
nil-, alkilaminokarbonil-, dialkilaminokarbonil-, ciklo-
25 alkilaminokarbonil-, arilaminokarbonil-, heterociklil-
aminokarbonil- vagy heteroarilaminokarbonilcsoport, és
- R^{10} jelentése hidrogénatom, szubsztituált vagy nem-szub-
sztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkilalkil-,
aril- vagy arilalkilcsoport,
- 30 valamint ezek előhatóanyagai, farmakológiailag elfogadható
sói, sztereoizomerjei, tautomerjei, hidrátjai, hidridjei és
szolvátjai.

20. A 19. igénypont szerinti olyan vegyületek, ahol R^2 jelentése szubsztituált vagy nem-szubsztituált arilalkil-, alkenil-, heteroarilalkil- vagy heterociklilalkilcsoport.

5 21. A 19. igénypont szerinti olyan vegyületek, ahol R^3 jelentése szubsztituált vagy nem-szubsztituált cikloalkil-, alkenil-, alkil- vagy arilcsoport.

22. A 19. igénypont szerinti olyan vegyületek, ahol R^4 és R^5 jelentése lehet azonos vagy különböző, és pedig
10 egymástól függetlenül szubsztituált vagy nem-szubsztituált alkil-, arilalkil- vagy heteroarilalkilcsoport.

23. A 19. igénypont szerinti olyan vegyületek, ahol R^4 és R^5 jelentése a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak szubsztituált vagy nem-szubsztituált heterocik-
15 lilcsoport.

24. A 23. igénypont szerinti olyan vegyületek, ahol R^4 és R^5 jelentése a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak szubsztituált vagy nem-szubsztituált heterociklilcsoport, amely egy heteroatomot, és pedig oxigén-, kén-
20 vagy nitrogénatomot tartalmaz az R^4 és R^5 által közrezárt nitrogénatomon kívül.

25. Kompozíció, amely valamely, 19. igénypont szerinti vegyületet és farmakológiailag elfogadható vivőanyagot tartalmaz.

26. A 19. igénypont szerinti (IA) és (IB) általános képletű vegyületek alkalmazása MC4-R által közvetített betegségek gyógyítására szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

27. A 26. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a betegség elhízottság vagy II-típusú diabétesz.
30

4 9 10 10 2

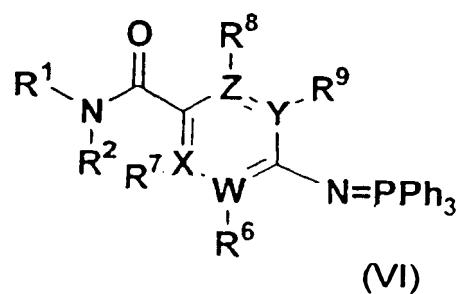
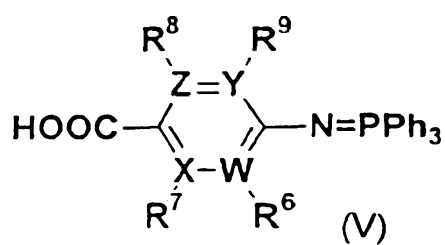
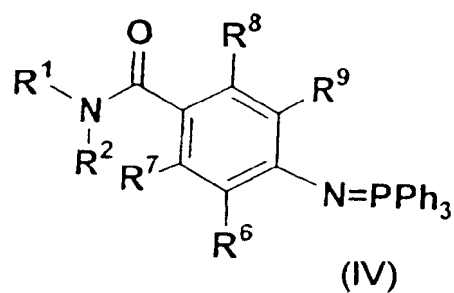
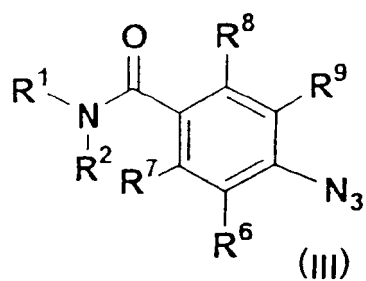
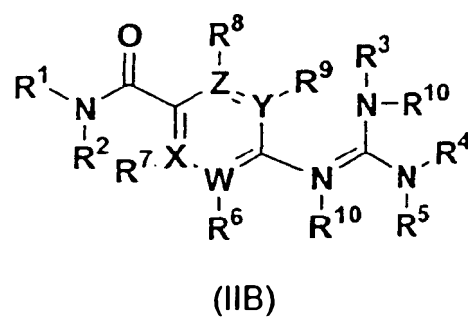
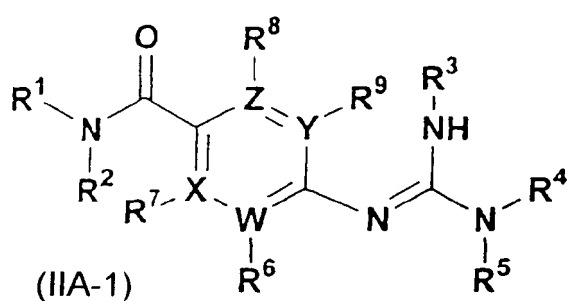
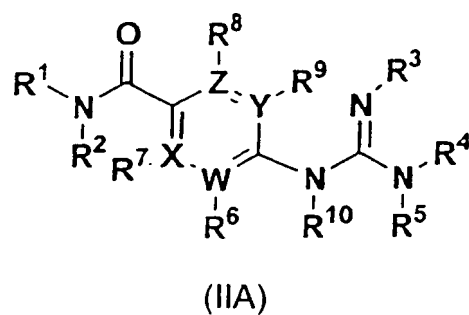
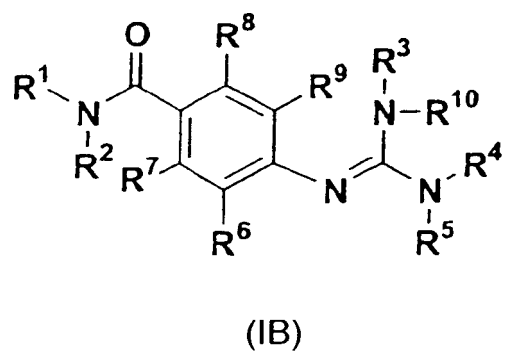
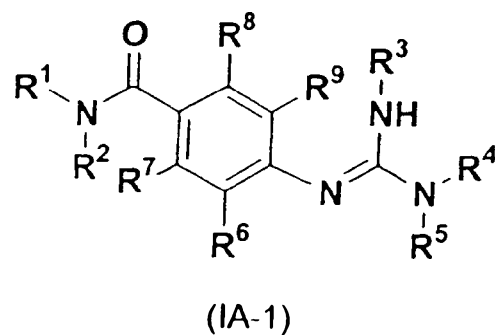
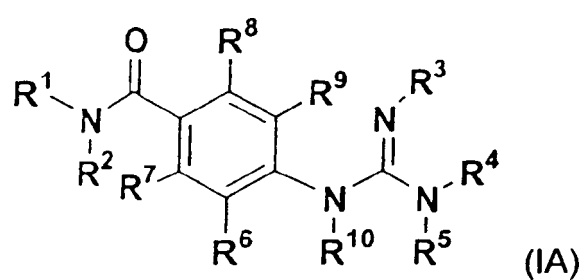
Dr. Gárdonyi Zoltánné

A meghatalmazott:

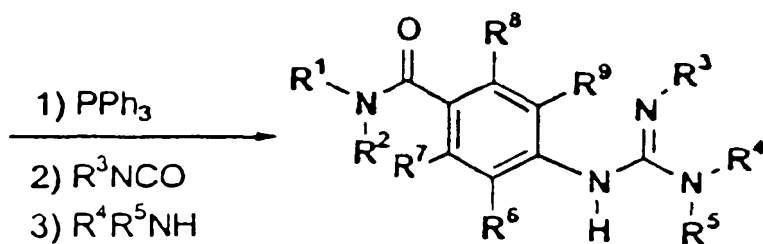
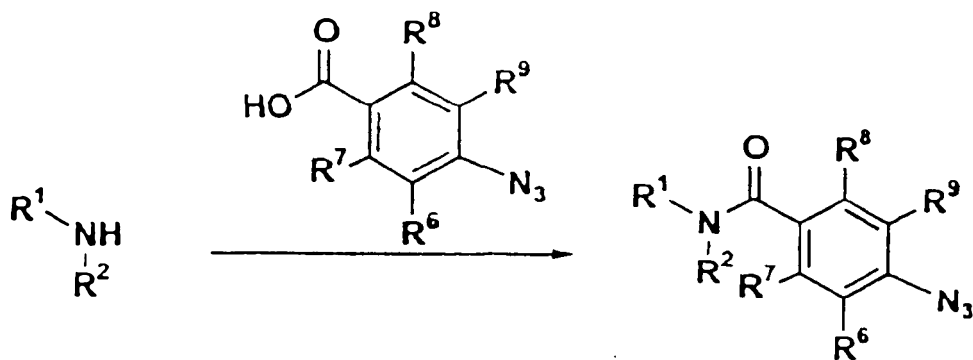
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Dr. Gárdonyi Zoltánné
szabadalmi ügyvivő

P0302067

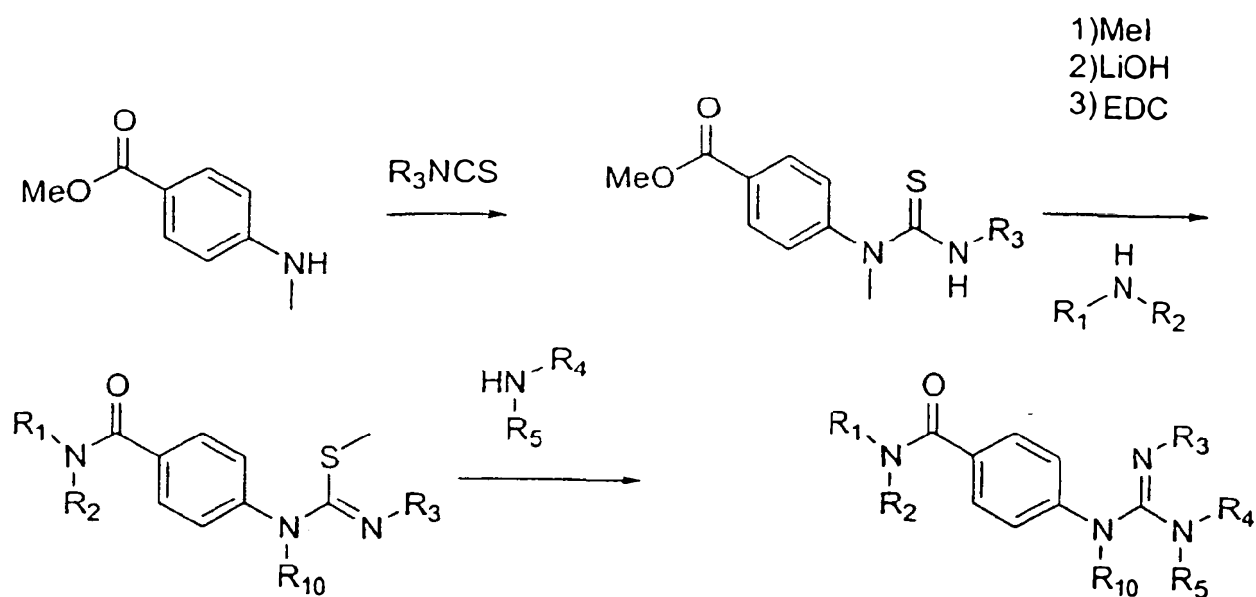
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



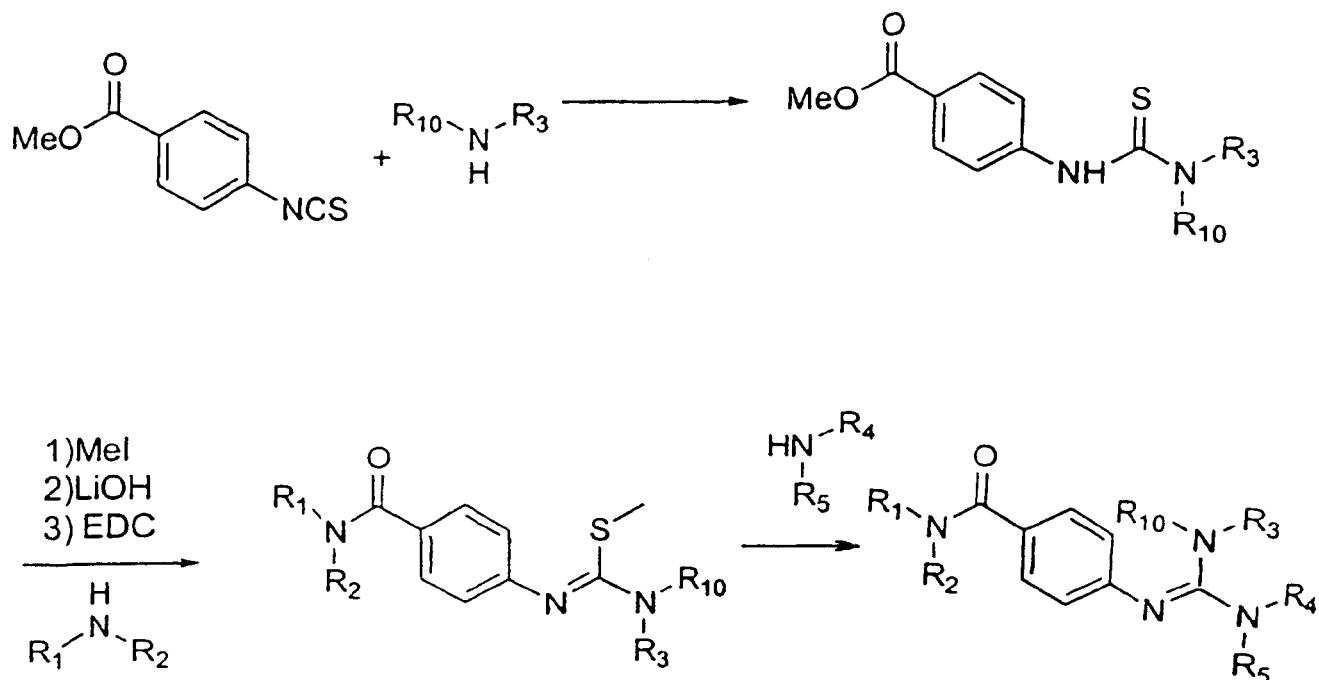
1. reakcióvázlat

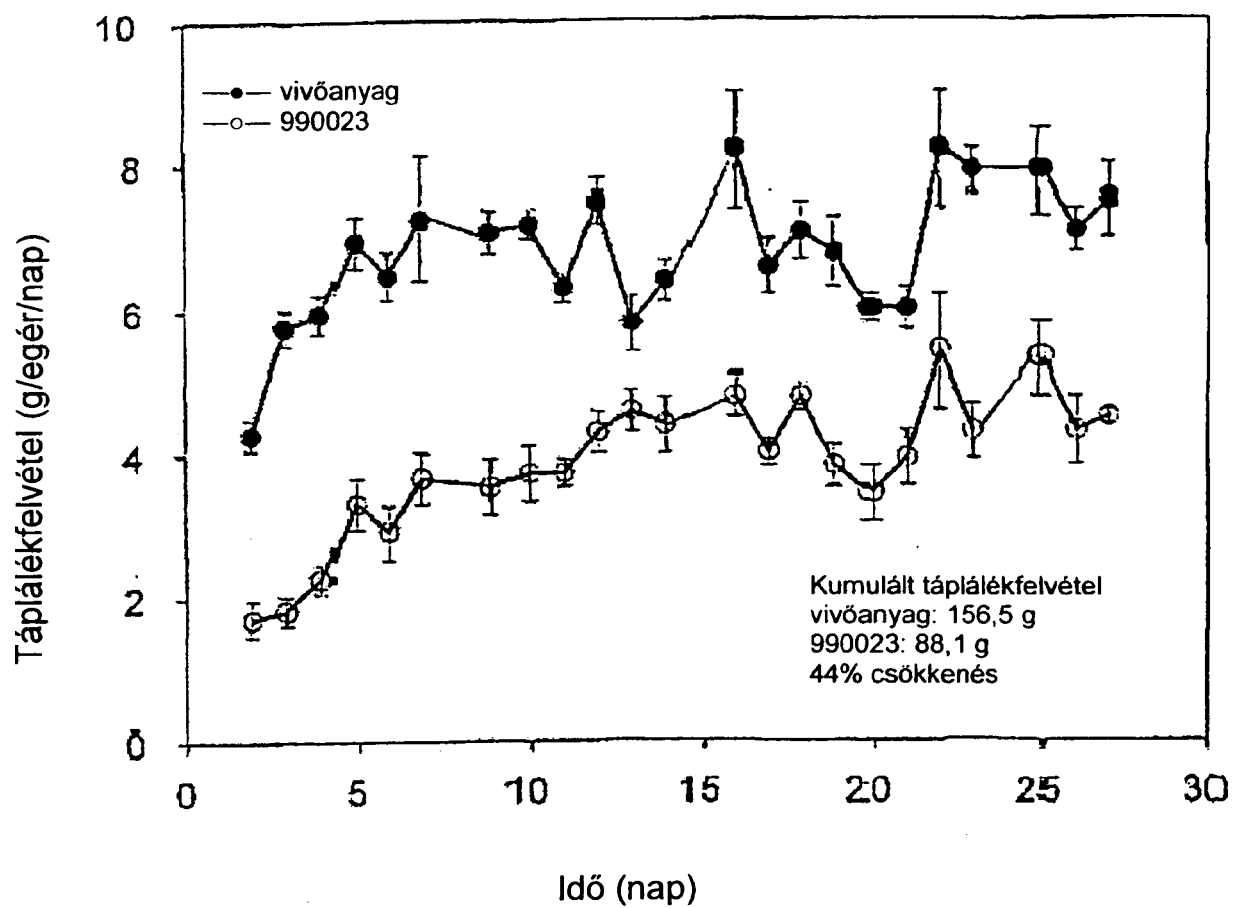


2. reakcióvázlat

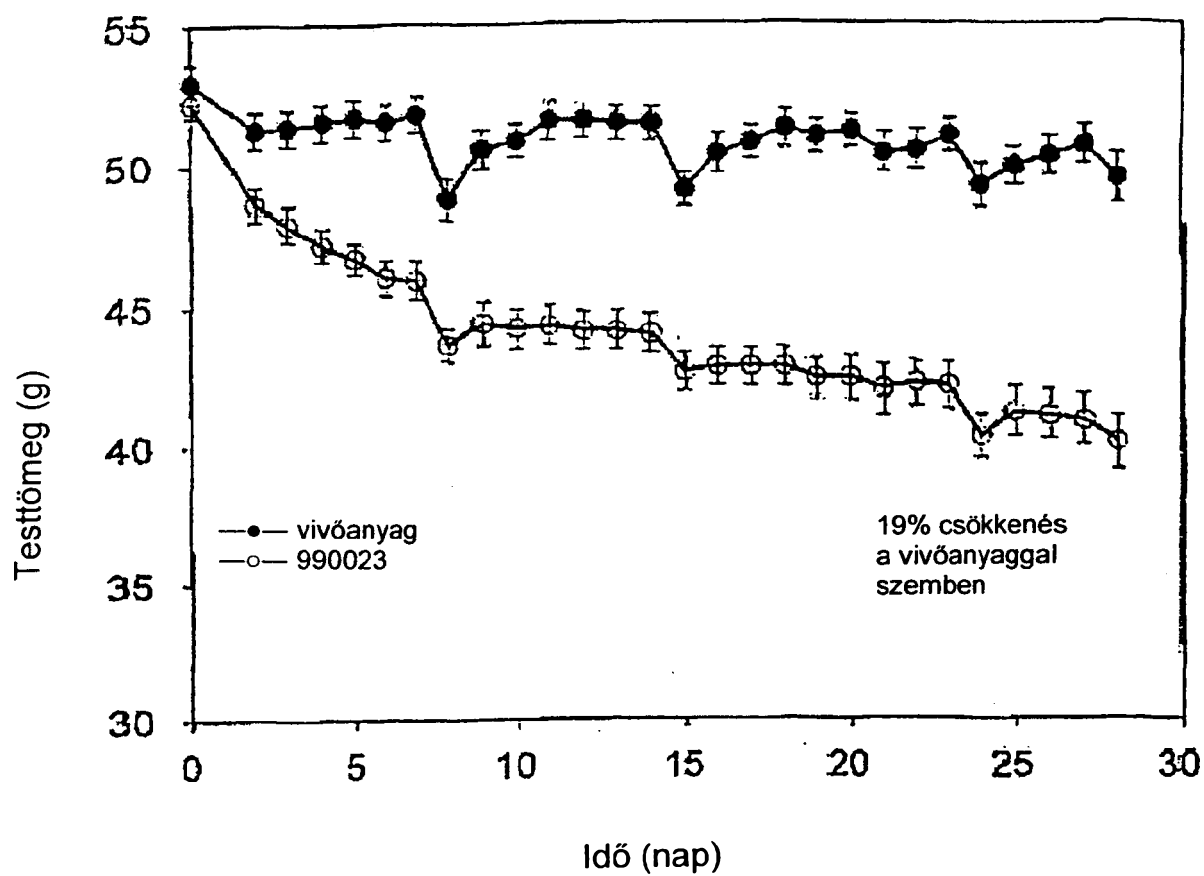


3. reakcióvázlat



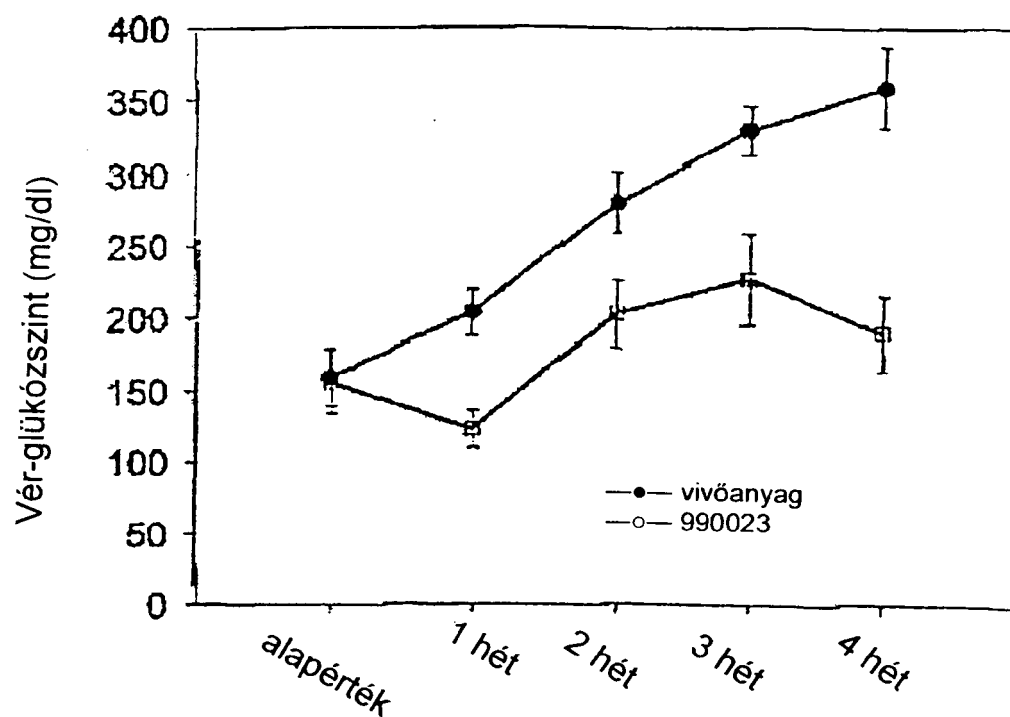


1. ábra

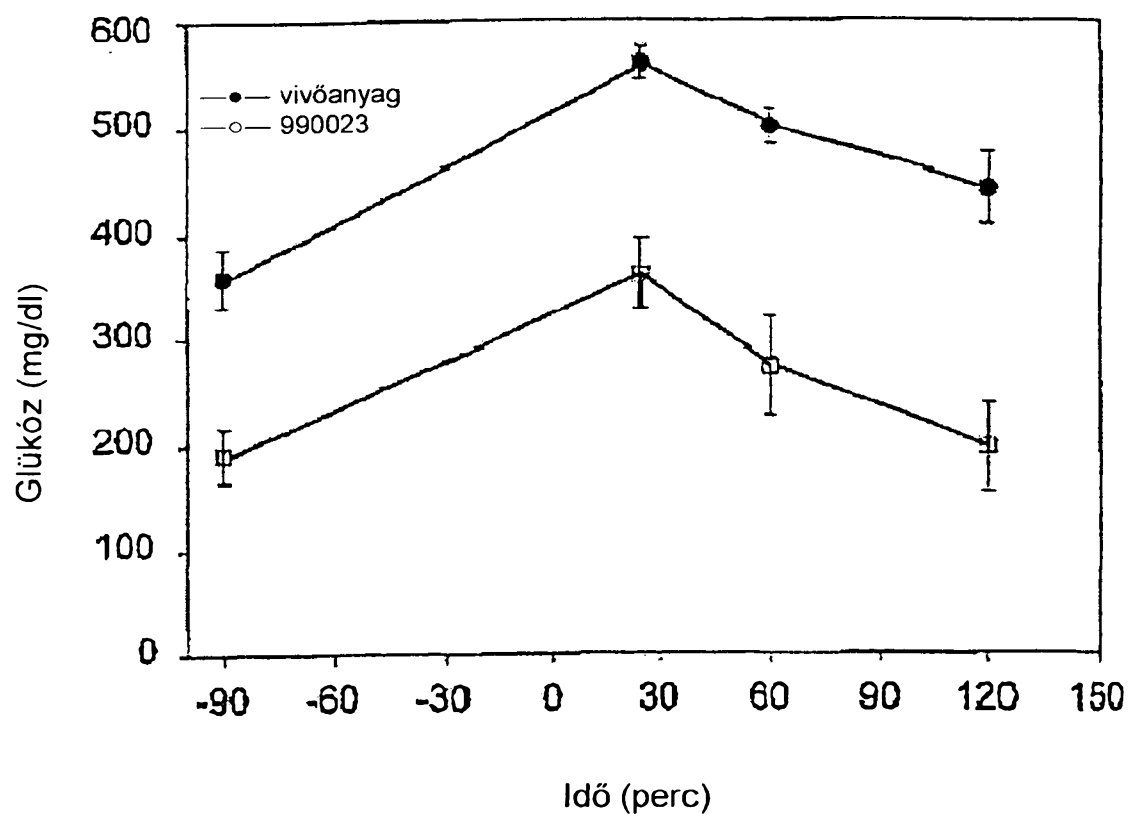


2. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

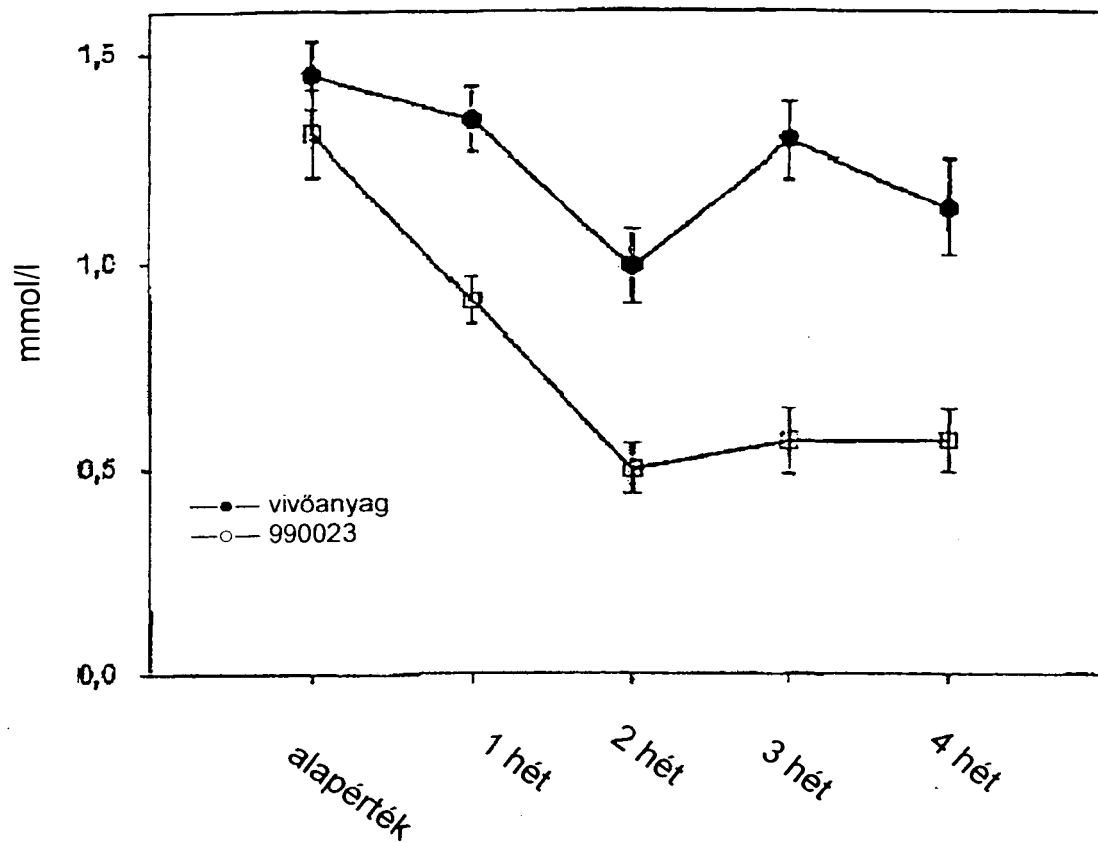


3. ábra



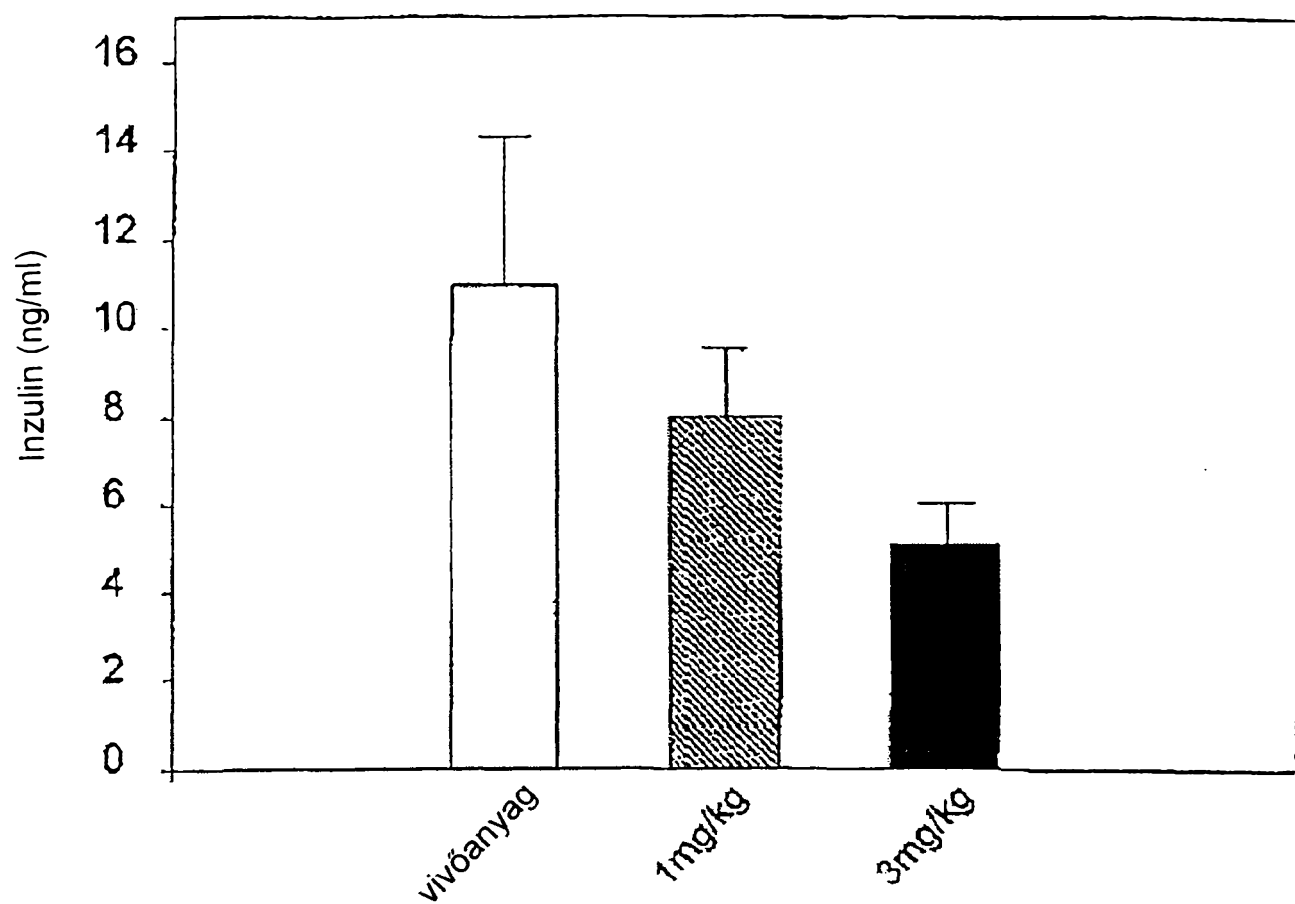
4. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



5. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



6. ábra