

KARBOXAMID VEGYÜLETEK ÉS ALKALMAZÁSUK HUMÁN 11CBY RECEPTOR

ANTAGONISTÁKKÉNT, ELJÁRÁS AZ ELŐÁLLÍTÁSUKRA ÉS
EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁN

KIVONAT

A találmány (I) általános képletű humán 11CBy receptor antagonisták alkalmazására vonatkozik cukorbetegség, major depresszió, mániás depresszió, szorongás, skizofrénia és alvási rendellenességek kezelésére szánt gyógyászati készítmény előállítására.

A találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű vegyületeken belül maguk az új vegyületek is, valamint eljárás ezek előállítására. Az (I) általános képletben:

mindegyik A jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport, alkoxi-, alkenil- vagy acilcsoport, vagy halogénatom vagy hidroxilcsoport, CN vagy CF₃ képletű csoport;

R3 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport,

R4 jelentése aromás karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű,

Z jelentése oxigén- vagy kénatom, vagy egy NH vagy CH₂ csoport, vagy egyes kötés, az R4 3- vagy 4-helyzetében a karbonilcsoporthoz képest,

R5 jelentése aromás karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű, vagy egy telített vagy telítetlen, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrű,

Q jelentése -X-Y-NR₁R₂ általános képletű csoport.

Jelölés dőre: (I) dő. lepl.

PK

A találmány humán 11CBY receptor antagonistáinak alkalmazására vonatkozik; továbbá karboxamid vegyületek egy osztályának új terápiás alkalmazására, mely vegyületek humán 11CBY receptor antagonistái; valamint az ezen az osztályon belüli új vegyületekre és a vegyületek előállításai eljárásaira.

A WO 01/21577 számú nemzetközi közzétételi iratban (Takeda Chemical Industries Ltd.) bizonyos biszaril vegyületeket ismertetnek melamin koncentráló hormon antagonistákként.

A WO 98/00401 számú nemzetközi közzétételi iratban (Merck & Co. Inc.) benzamidszármazékokat ismertetnek fibrinogén receptor antagonista prodrugokként.

Az EP 0 358 118 számú európai szabadalmi iratban (Boehringer Mannheim GmbH) bizonyos biszaril vegyületeket ismertetnek eritrocita aggregáció inhibitoraikként, amelyek hasznosak szív- és keringési betegségek kezelésében.

Az EP 0 968 999 számú európai szabadalmi bejelentésben (Mitsui Chemical Inc.) bizonyos anilidszármazékokat ismertetnek, amelyek hasznosak aritmia kezelésében.

A WO 99/01127 számú iratban (SmithKline Beecham) bizonyos *N*-[(aminoalkoxi)fenil]benzamidokat ismertetnek, amelyek CCR5 receptor ligandumokként aktívak; ide tartoznak az alábbi vegyületek: *N*-[4-[2-[bisz(1-metiletil)amino]etoxi]-2-fluorfenil]-[1,1'-bifenil]-4-karboxamid és *N*-[4-[2-[bisz(1-metiletil)amino]-etoxi]-fenil]-[1,1'-bifenil]-4-

-karboxamid. Továbbá a WO 99/06146 számú nemzetközi közzétételi iratban (SmithKline Beecham) bizonyos szubsztituált anilidokat ismertetnek, amelyek CCR5 receptor antagonisták; ide tartoznak az alábbi vegyületek:

bifenil-4-karbonsav-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-amid,
bifenil-4-karbonsav-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-amid,

N-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-benzamid,

N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-benzamid,

N-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-3-fenoxi-benzamid,

N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-3-fenoxi-benzamid,

4-ciklohexil-N-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-benzamid,

4-ciklohexil-N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-benzamid,

4-benzil-N-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-benzamid,

4-benzil-N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-benzamid,

4'-etil-bifenil-4-karbonsav-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-amid és

4'-etil-bifenil-4-karbonsav-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-amid.

A találmány azon a felismerésen alapul, hogy karboxamidok egy osztálya, amely átfed a fent említett benzamidokkal és anilidekkel, meglepő módon antagonistája a Nature 400, 261-265 (1999) szakirodalmi helyen ismertetett humán 11CBy receptornak.

Ennek megfelelően ezekről a vegyületekről úgy gondoljuk, hogy szerepük van többek között, de nem kizárólag az alábbi rendellenességek vagy betegségek megelőzésében, ja-

vításában vagy helyreállításában: fertőzések, így például bakteriális, gombás, protozoás és vírusos fertőzések, különösen HIV-1 vagy HIV-2 által okozott fertőzések; fájdalom; rákos megbetegedések; cukorbetegség; elhízás; táplálkozási és ivási rendellenességek, így például anorexia és bulimia; asztma; Parkinson-kór; mind akut mind toluálós szívbénulás; alacsony vérnyomás; magas vérnyomás; vizeletmegrekedés a húgyhólyagban; csonttritkulás; angina pectoris; szívinfarktus; fekélyek; allergiák; jóindulatú prosztata hipertrofia; pszichotikus és neurológiai rendellenességek, ideértve a szorongást, skizofréniát, mániás depressziót, delíriumot, demenciát vagy súlyos szellemi visszamaradást; és mozgásszervi zavarok, mint például Huntington-kór vagy Gilles de la Tourette-féle szindróma, amelyeket az alábbiakban "a Rendellenességek"-nek nevezünk.

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik vagy szolvátjaik alkalmazása a Rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására, ahol az (I) általános képletben

mindegyik A jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben hidroxilcsoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkenil- vagy 1-6 szénatomos acilcsoport, vagy halogénatom vagy hidroxilcsoport, CN vagy CF₃ képletű csoport;

R3 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport, előnyösen R3 jelentése metilcsoport,

- R4 jelentése adott esetben helyettesített aromás karbo- ciklusos vagy heterociklusos gyűrű,
- Z jelentése oxigén- vagy kénatom, vagy egy NH vagy CH₂ csoport, vagy egyes kötés, az R4 3- vagy 4-helyzetében a karbonilcsoporthoz képest, előnyösen Z jelentése kémiai kötés, még előnyösebben Z jelentése kémiai kötés az R4 4- -helyzetében a karbonilcsoporthoz képest,
- R5 jelentése adott esetben helyettesített aromás karbo- ciklusos vagy heterociklusos gyűrű, vagy egy adott esetben helyettesített, telített vagy telítetlen, karbo- ciklusos vagy heterociklusos gyűrű, előnyösen, R5 jelentése fenilgyűrű,
- Q jelentése -X-Y-NR₁R₂ általános képletű csoport, (a) ahol X jelentése oxigén- vagy kénatom, előnyösen egy oxigénatom atom;
- Y jelentése adott esetben hidroxilcsoporttal helyettesí- tett egyenes vagy elágazó láncú 2-4 szénatomos alkilén- csoport, előnyösen 3 szénatomos alkilén- csoport, vagy pedig 5-6 szénatomos cikloalkilén- csoport,
- R1 és R2 jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy el- ágazó láncú 1-6 szénatomos alkil-, előnyösen etilcsoport; fenil(1-6 szénatomos alkil)csoport; vagy (b) ahol X jelentése oxigén- vagy kénatom;
- Y jelentése egyenes vagy elágazó láncú, adott esetben hidroxilcsoporttal helyettesített 2-4 szénatomos alki- léncsoport,

R1 és R2 egymással összekapcsolódik, így 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrűt képez, előnyösen 5-tagú gyűrűt, amely egy vagy több heteroatomot tartalmaz oxigén-, kén- vagy nitrogénatomok közül, ahol a gyűrűbeli nitrogén- vagy szénatomok adott esetben Ra, -CO-Ra, -CO-NH-Ra, vagy CO-O-Ra általános képletű csoporttal szubsztituáltak, ahol Ra jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil- vagy arilcsoport; és az 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrű adott esetben kondenzált egy adott esetben szubsztituált benzolgyűrűvel, vagy az 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrű egy egyűrűs atomja adott esetben egyes kötéson vagy metiléncsoporton keresztül Y-hoz kapcsolódik; vagy

(c) ahol X jelentése oxigén- vagy kénatom,

Y jelentése 2-4 szénatomos alkiléncsoport,

R1 jelentése 2-4 szénatomos alkiléncsoport, amely Y-hoz kapcsolódik, így 5- vagy 6-tagú gyűrűt képez, és R2 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy

(d) ahol X jelentése nitrogénatom,

Y jelentése 2-4 szénatomos alkiléncsoport,

R1 jelentése 2-4 szénatomos alkiléncsoport, amely X-hez kapcsolódik, így 5- vagy 6-tagú gyűrűt képez, és R2 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport.

Az alkilcsoportok, ideértve az alkoxi-, acilcsoport stb. részét képező alkilcsoportokat is, jellemzően 1-6 szénatomot tartalmaznak és lehetnek egyenes vagy elágazó

láncúak; idetartozik például a metil-, etil-, izo-propil- és terc-butil-csoport, és adott esetben hidroxilcsoporttal helyettesítettek. Az arilcsoportok jellemzően fenilcsoportok, de ide tartozhatnak biciklusos csoportok is, így például a naftilcsoport. A cikloalkilcsoportok jellemzően 3-7 szénatomot tartalmaznak. A heterociklusos csoportok lehetnek monociklusos 5-7 tagú gyűrűk, amelyek legfeljebb 3 heteroatomot tartalmaznak, így például piridil- vagy imidazolcsoport, vagy biciklusos, különösen heterociklusos gyűrűk, amelyek benzolgyűrűvel kondenzáltak, így például benzoxazol vagy benzimidazol. Az aril-, cikloalkil- és heterociklusos csoportok adott esetben szubsztituáltak lehetnek legfeljebb 3 szubsztituenssel, amelyeket alkalmasan aril-, alkil-, alkoxics csoportok, halogénatom, hidroxilcsoport és cianocsoport közül választunk, vagy kapcsolt szubsztituensekkel, így például dioximetilén-csoporttal.

Az R4-ként használható alkalmas aromás gyűrűk közé tartozik a fenil-, piridil-, tienil-, furanil- és pirazolil-csoport. Az R4 alkalmas opcionális szubsztituensei közé tartozik a halogénatom, CF_3 képletű csoport, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxics csoport. Az R4 tartalmazhat két vagy három szubsztituenst, de előnyösen csak egy szubsztituenst tartalmaz a Z-n kívül, vagy még előnyösebben a Z-n kívül nincs szubsztituense. Az R4 különösen alkalmas szubsztituensei közé tartozik a klóratom, fluoratom, trifluormetil-, metil- és a metoxics csoport.

R5 lehet monociklusos, így például tienil-, furanil-, imidazolil-, oxadiazolil-, fenil-, piridinil-, ciklohexil-,

piperidinil-, piperazinil-, pirazinil-, pirimidinilcsoport; vagy kondenzált biciklusos gyűrűrendszer, így például naftil-, 3,4-dioximetilén-fenil-, benzofuranil-, indolilcsoport; vagy biciklusos rendszer, amelyben egy monociklusos gyűrű egy ciklusos szubsztituenset hordoz, így például oxadiazolil- és benziloxics csoport. Az R5 alkalmas opcionális szubsztituensei közé tartozik a halogénatom, CF₃, CF₃O, CHF₂O, CN képletű csoport, amino-, mono- vagy di-(1-6 szénatomos alkil)amino-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos acil-, 1-6 szénatomos alkil-S-, 1-6 szénatomos alkil-SO₂-, 1-6 szénatomos alkenil-, fenil-(1-6 szénatomos alkil)-, fenil-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport. R5 tartalmazhat két vagy három szubsztituenset, de előnyösen csak egy szubsztituenset tartalmaz, különösen a Z-hez képest para helyzetben. Az R5 különösen alkalmas szubsztituensei közé tartozik a klór-, fluoratom, trifluormetil-, ciano-, amino-, metil-, etil-, terc-butyl-, metoxi-, acetil-, formil-, metiltio-, metánszulfonil-, vinil-, benzil-, benziloxics csoport, hidrogénatom,

Ami az A gyűrűszubsztituenseket illeti, mindegyik A szubsztituens lehet hidrogénatom, de előnyösen 3-nál nem több jelentése hidrogénatom. Az alkalmas A szubsztituensek közé tartozik a halogénatom, adott esetben hidroxilcsoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos acil- és 1-6 szénatomos alkenilcsoport. Különösen alkalmas A szubsztituensek közé tartozik az 1-2 szénatomos alkoxi-, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos acilcsoport. Előnyös A szubsztituensek közé

tartozik a klór-, fluoratom, metil-, etil-, hidroxietil-, metoxi-, formil-, acetil-, vinyl- és allilcsoport. Még előnyösebb A szubsztituensek közé tartozik a metoxicsoport. Alkalmas módon az A szubsztituens a Q csoporttal szomszédos.

A Q rendszerben az (a) csoportösszeállítás esetén különös alkalmas R1 és R2 szubsztituensek közé tartozik a metil-, etil-, izopropil-, benzil-, fenetilcsoport. Y jelentése különösen lehet $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$ képletű csoport. Ha Y hidroxilcsoporttal szubsztituált, akkor az lehet például $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ képletű csoport.

A Q rendszerben a (b) csoportösszeállítás esetén az R1 és R2 összekapcsolódásával képződött gyűrű lehet pirrolidinil-, piperidinil-, azepanil- vagy imidazolilcsoport. A kondenzált gyűrűk közé tartozik az indolinil-, tetrahydroizokinolinil-, tetrahydrokinolinil- és benzoazepinilcsoport. Ha egy második heteroatom is jelen van, akkor az alkalmas gyűrűk közé tartozik a tiazinil-, oxazinil- és piperazinilcsoport. Egy második nitrogénatom szubsztituált lehet például fenil-, metil-, etil-, izopropil- vagy acetylcsoporthal. Y jelentése jellemzően $-(CH_2)_2-$ képletű csoport. A gyűrű visszakapcsolódhat Y-hoz, így kvinuklidinilcsoportot képez.

A Q rendszerben a (c) csoportösszeállítás esetén az R1 Y-hoz való kapcsolódásával képződő gyűrű lehet pirrolidinil- vagy piperidinilgyűrű. Az Y-hoz való kapcsolódás lehet olyan, hogy egy gyűrűt képez, amely egy gyűrűs szénatomtól

egyes kötéssel közvetlenül vagy pedig egy metilén vagy etilén kapcsolócsoporton keresztül kapcsolódik X-hez. R2 jelentése jellemzően metilcsoport, így a gyűrű nitrogénatomja metilcsoporttal szubsztituált.

A Q rendszer (d) konfigurációjában az R1 nitrogénatomhoz történő kapcsolódásával képződő gyűrű alkalmasan 5- vagy 6-tagú gyűrű, így például diazinil- vagy piperazinilcsoport. Y jelentése jellemzően $-(CH_2)_2-$ képletű csoport. R2 jelentése jellemzően metilcsoport, így a gyűrű második (X-től eltérő) nitrogénatomja metilcsoporttal szubsztituált.

Az (I) általános képletű vegyületek körén belül található a (II) általános képletű vegyületek osztálya, ahol a képletben A jelentése hidrogénatom vagy OMe képletű csoport, R3 jelentése hidrogénatom, X jelentése oxigénatom, Y jelentése CH_2CH_2 , Z jelentése kémiai kötés, R4 jelentése Ph, R5 R4-en meta- vagy para-helyzetben van és R1, R2 és R5 jelentése az (I) képletnél megadott.

Szintén az (I) általános képletű vegyületek körén belül található a (III) általános képletű vegyületek osztálya, ahol a képletben A jelentése hidrogénatom vagy OMe képletű csoport, R3 jelentése hidrogénatom, X jelentése oxigénatom, Y jelentése CH_2-CH_2 , Z jelentése oxigénatom, CH_2 vagy NH és az R4-en vagy meta- vagy para-helyzetben van, R4 jelentése Ph, R5 jelentése Ph, és R1 és R2 jelentése az (I) általános képletnél megadott.

Szintén az (I) általános képletű vegyületek körén belül található a (IV) általános képletű vegyületek osztálya,

ahol A jelentése hidrogénatom vagy OMe képletű csoport, R1 és R2 jelentése iPr, R3 jelentése hidrogénatom, X jelentése oxigénatom, Y jelentése CH₂-CH₂, és R4 és R5 jelentése szubsztituált fenil- vagy heterociklusos csoport, ahogyan azt a fentiekben az (I) általános képletnél definiáltuk.

Szintén az (I) általános képletű vegyületek körén belül található az (V) általános képletű vegyületek osztálya, ahol R3 jelentése hidrogénatom, X jelentése oxigénatom, Y jelentése CH₂-CH₂, Z jelentése oxigénatom, CH₂, NH vagy kémiai kötés, R4 jelentése Ph, R5 jelentése Ph vagy ciklohexilcsoport (Cy), Z meta- vagy para-helyzetben van R4-en, A (R6, R7) és R1, R2 jelentése az (I) általános képletnél megadott.

Szintén az (I) általános képletű vegyületek körén belül található a (VI) általános képletű vegyületek osztálya, ahol X jelentése oxigénatom, Y jelentése CH₂-CH₂, R4 jelentése fenilcsoport, R5 jelentése fenil- vagy ciklohexilcsoport (Cy), Z jelentése oxigénatom, CH₂ vagy kémiai kötés, és A (R8, R9), R3 és R1, R2 jelentése az (I) általános képletnél megadott.

Szintén az (I) általános képletű vegyületek körén belül található a (VII) általános képletű vegyületek osztálya, ahol A jelentése hidrogénatom vagy OMe képletű csoport, X jelentése oxigénatom, R3 jelentése hidrogénatom, R4 jelentése 3-piridilcsoport (a karbonilcsoportéhoz képest), R5 jelentése fenilcsoport, Z jelentése para-helyzetben lévő kötés, és R1, R2 jelentése az (I) általános képletnél megadott.

Szintén az (I) általános képletű vegyületek körén belül található a (VIII) általános képletű vegyületek osztálya, ahol A jelentése hidrogénatom vagy OMe képletű csoport, R3 jelentése hidrogénatom, X jelentése oxigénatom, R4 jelentése fenilcsoport, Z jelentése oxigénatom, CH₂ vagy kémiai kötés, R5 jelentése Ph vagy ciklohexilcsoport (Cy), Y jelentése jelentése adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált 3 vagy 4 szénatomos lánc, és R1, R2 jelentése az (I) általános képletnél megadott.

Szintén az (I) általános képletű vegyületek körén belül található a (IX) általános képletű vegyületek osztálya, ahol A jelentése hidrogénatom vagy OMe képletű csoport, R3 jelentése hidrogénatom, X jelentése nitrogénatom, R4 jelentése fenilcsoport, Z jelentése para-helyzetben levő kémiai kötés, R5 jelentése Ph vagy ciklohexilcsoport (Cy), Y és R2 piperazinilgyűrűt képez X és N között, és R1 jelentése az (I) általános képletnél megadott.

A találmány szerinti alkalmazásra szánt vegyületek egy előnyösen alosztályát képezik azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R3 jelentése metilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületeken belül a vegyületek egy új csoportját képezik azok, amelyekben R3 jelentése metil- vagy etilcsoport. Az új vegyületek és ezek sói és szolvátjai a találmány további tárgyát képezik.

Az új vegyületek egy különleges csoportját képezik a (VI) általános képletű vegyületek, ahol R8 és R9 jelentése az (I) általános képletben az A jelentésére megadott cso-

portok, R1, R2 és R5 jelentése az (I) általános képletnél megadott és R3 jelentése metil- vagy etilcsoport.

Alkalmas módon R5 jelentése fenil- vagy ciklohexilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, halogénalkil-, alkil- vagy alkoxicssoporttal szubsztituált; Z jelentése oxigénatom, CH₂ jelentése egyes kötés; R8 és R9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, alkil- vagy alkoxicssoport; R1 és R2 jelentése alkilcsoport vagy pedig együtt összekapcsolódva gyűrűt képeznek és R3 jelentése etil- vagy metilcsoport.

A találmány egy további tárgyát képezi az új vegyületek egy osztálya, ezek sói vagy szolvátjai, amelyek az (I) általános képletű vegyületek az alábbi vegyületek kivételével:

N-[4-[2-[bisz(1-metiletil)amino]etoxi]-2-fluorfenil]-[1,1'-bifenil]-4-karboxamid,

N-[4-[2-[bisz(1-metiletil)amino]etoxi]fenil]-[1,1'-bifenil]-4-karboxamid,

bifenil-4-karbonsav-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-amid,

N-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-benzamid,

N-[4-(2-diethylamino-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-benzamid,

N-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-3-fenoxi-benzamid,

N-[4-(2-diethylamino-etoxi)-fenil]-3-fenoxi-benzamid,

4-ciklohexil-N-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-benzamid,

4-ciklohexil-*N*-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-benzamid,

4-benzil-*N*-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-benzamid,

4-benzil-*N*-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-benzamid,

4'-etil-bifenil-4-karbonsav-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-amid, és

4'-etil-bifenil-4-karbonsav-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-amid.

A találmány további tárgyát képezik azok a példák szerinti vegyületek, amelyek újak.

Az (I)-(IX) általános képletű vegyületek vagy sóik vagy szolvájtaik előnyösen gyógyászatilag elfogadható vagy lényegében véve tiszta formában vannak. A gyógyászatilag elfogadható formák többek között a tisztaság egy gyógyászatilag elfogadható szintjét értjük a szokásos gyógyászati segédanyagok, így például hígítószeres vagy hordozóanyagok nélkül, és azt, hogy nem tartalmazzanak a szokásos dózisszinteken toxikusnak tartott anyagokat.

Az alkalmas sók és szolvátok közé tartoznak gyógyászatilag elfogadható sók és gyógyászatilag elfogadható szolvátok.

Alkalmas gyógyászatilag elfogadható sók közé tartoznak fémsók, így például alumínium-, alkálifém-, így például lítium-, nátrium- vagy káliumsók, alkáliföldfémsók, így például kalcium- vagy magnéziumsók és ammónium- vagy szubsztituált ammóniumsók, így például rövid szénláncú alkilaminokkal képzett sók, mint például a trietil-amin, hidroxial-

kil-aminok, így például 2-hidroxietyl-amin, bisz-(2-hidroxietyl)-amin vagy tri-(2-hidroxietyl)-amin, cikloalkil-aminok, így biciklohexil-amin, vagy prokainnal, dibenzilpiperidinnel, N-benzil-p-fenetyl-aminnal, dehidroabietil-aminnal, N,N'-biszdehidroabietil-aminnal, glükaminnal, N-metilglükaminnal vagy piridinbázissal, így például pirdinnel, kollidinnel, kininnel vagy kinolinnal képzett sók.

A gyógyászatilag elfogadható sók közé tartoznak gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sók is, így például gyógyászatilag elfogadható szervetlen savakkal vagy szerves savakkal képzett sók.

A gyógyászatilag elfogadható szervetlen savakkal képzett gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sók közé tartozik a szulfát, nitrát, foszfát, borát, hidroklorid és hidrobromid és hidrojodid.

A gyógyászatilag elfogadható szerves savakkal képzett gyógyászatilag elfogadható sók közé tartozik az acetát, tartrát, maleát, fumarát, malonát, citrát, szukcinát, laktát, oxalát, benzoát, aszkorbát, metánszulfonát, a-ketoglutarát és α -glicerofoszfát.

A gyógyászatilag elfogadható szolvátok közé tartoznak a hidrátok.

A gyógyászatilag elfogadható forma általában legalább 50% (a szokásos gyógyászati adalékanyagok nélkül) előnyösen 75%, még előnyösebben 90% és még annál is előnyösebben 95% arányban tartalmazzák az (I)-(IX) általános képletű vegyületeket vagy sóikat vagy szolvátjaikat.

Egy előnyös gyógyászatilag elfogadható forma a kristályos forma, és ideértjük az ilyen formát egy gyógyászati készítményben is. Sók és szolvátok esetén a hozzáadott ionos vagy oldószer részeknek szintén nemtoxikusaknak kell lenniük.

Az (I)-(IX) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói közé tartoznak a szokásos gyógyászati savakkal képzett savaddíciós sók, így például a maleinsavval, hidrogén-kloriddal, hidrogénbromiddal, foszfor-, ecet-, fumár-, szalicil-, citrom-, tej-, mandula-, borkő-, borostyánkő-, benzoe-, aszkorbin- és metánszulfonsavval képzett sók.

Az (I)-(IX) általános képletű vegyületek létezhetnek egy vagy több sztereoizomer formában és a találmány kiterjed az összes ilyen formára valamint ezek keverékére, ideértve a racemátokat.

Az (I)-(IX) általános képletű vegyületeket vagy sóikat vagy szolvátjaikat előállíthatjuk az alábbi általános reakcióvázlatokon ilusztrált eljárásokkal vagy ezek módosított változataival, könnyen beszerezhető kiindulási anyagok, ragensek és szokásos szintetikus eljárások alkalmazásával. Ha a találmány szerinti vegyület egy adott enantiomerjét kívánjuk előállítani, akkor ezt megtehetjük a kiindulási anyag kívánt enantiomerjéből kiindulva és olyan reakciókat végrehajtva, amelyek nem járnak racemizálási folyamattal, vagy előállíthatjuk királis szintézissel vagy királis segédanyaggal végzett származékképzéssel, ahol a kapott diasztereomer elegyet elválasztjuk, és a segédcsoporthoz leha-

sítjuk a kívánt tiszta enantiomert kapva. Ezenkívül, ha a molekula bázikus funkciós csoportot, például aminocsoportot vagy pedig savas funkciós csoportot, így például karboxilcsoportot tartalmaz, diasztereomer sókat képezhetünk megfelelő optikailag aktív savval vagy bázissal, majd ezt követően a diasztereomer sót frakcionált kristályosítással rezolválhatjuk, és így a tiszta enantiomereket nyerjük.

Az (I)-(IX) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk alkalmasan szubsztituált aril- vagy heteroaril-karbonsavak és alkalmasan szubsztituált anilinek kondenzálásával, amelyek kereskedelmi forgalomban kaphatók vagy előállíthatók a szakterületen ismert eljárásokkal, kereskedelmi forgalomban kapható kiindulási anyagokból, a szakterületen ismert eljárások alkalmazásával. Például alkalmasan szubsztituált aril- vagy heteroarilkarbonsavakat kezelünk aktiválószerrel, így például tionil-kloriddal alkalmas hőmérsékleten, így például a visszafolytatás hőmérsékletén, így aril- vagy heteroarilkarbonil-kloridokat kapunk, és az aril- vagy heteroarilkarbonil-kloridokat alkalmasan szubsztituált anilinekkel kondenzáljuk alkalmas bázis jelenlétében, így például diizopropiletíl-amin jelenlétében alkalmas oldószerben, így például diklórmétánban, így (I) általános képletű vegyületeket kapunk.

Közelebbről bizonyos (I) általános képletű vegyületek előállítását, amelyekben R3 jelentése hidrogénatom, a fent említett WO 99/01127 és WO 99/06146 számú nemzetközi közzétételi iratban ismertetik, és ezekkel analóg előállítási eljárásokat használhatunk a találmányban. Számos további

eljárás ismert egy karbonsav amiddá történő átalakítására, és ezeket megtalálhatjuk standard referencia művekben, mint például a "Compendium of Organic Synthetic Methods" I-VI. kötet (kiadó: Wiley-Interscience).

Például az (I) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk úgy, hogy egy (X) általános képletű vegyületet, ahol L jelentése távozócsoport, így például halogénatom, különösen klór- vagy brómatom, egy (XI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol A, Z, R₃, R₄, R₅ és Q jelentése a fentiekben az (I) általános képletnél megadott.

Ebben az eljárásban az R₁, R₂, R₃, R₄ és R₅ csoporttá átalakítható csoportok jelen lehetnek a kapcsolás során és átalakíthatók R₁, R₂, R₃, R₄ és R₅ csoportokká a kapcsolás után. Ezenkívül alkalmas lehet R₁, R₂, R₃, R₄ és R₅ egyikét átalakítani egy másik R₁, R₂, R₃, R₄ és R₅ csoporttá a kapcsolás után. Közelebbről az R₁, X, Y, R₂ csoportok közötti gyűrűképzés vagy az R₁, X, Y, R₂ csoportokat megtestesítő alkalmas gyűrűs csoportok addíciója végrehajtható a kapcsolás után.

Ennek megfelelően a találmány tárgyát képezi egy eljárás az (I) általános képletű vegyület, ennek sója vagy szolvátja előállítására, ahol a képletben R₃ jelentése metil- vagy etilcsoport, melynek értelmében egy fentiekben definiált (X) általános képletű vegyületet reagáltatunk egy (XI) általános képletű vegyülettel, ahol A és Q jelentése a fentiekben megadott és R₃ jelentése metil- vagy etilcsoport.

A találmány tárgyát képezi tehát egy eljárás az (I) általános képletű vegyület, annak sója vagy szolvátja előállítására az alábbi vegyületek kivételével:

N-[4-[2-[bisz(1-metiletil)amino]etoxi]-2-fluorfenil]-[1,1'-bifenil]-4-karboxamid,

N-[4-[2-[bisz(1-metiletil)amino]etoxi]fenil]-[1,1'-bifenil]-4-karboxamid,

bifenil-4-karbonsav-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-amid,

N-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-benzamid,

N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-benzamid,

N-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-3-fenoxi-benzamid,

N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-3-fenoxi-benzamid,

4-ciklohexil-*N*-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-benzamid,

4-ciklohexil-*N*-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-benzamid,

4-benzil-*N*-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-benzamid,

4-benzil-*N*-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-benzamid,

4'-etil-bifenil-4-karbonsav-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-amid és

4'-etil-bifenil-4-karbonsav-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-amid,

melynek értelmében egy fenti definíciós szerinti (X) általános képletű vegyületet, egy (XI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk a fentiek szerint.

A (XI) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk számos úton, például ha X jelentése oxigénatom vagy kénatom, akkor egy megfelelően szubsztituált nitrobenzol ve-

gyület és egy dialkilaminoalkohol vagy tiol kapcsolásával és az NO_2 csoport NH_2 csoporttá történő átalakításával hidrogénezéssel palládium katalizátor jelenlétében (vagy vas/ammónium-kloriddal) egy savkloriddal történő kapcsolat előtt, például ahogyan ezt az 1. reakcióvázlaton bemutatjuk.

A (X) általános képletű savkloridokat előállíthatjuk a megfelelő kereskedelmi forgalomban kapható, vagy a szakirodalomban ismertetett savakból, vagy előállíthatjuk a szakirodalomból ismertekkel analóg eljárásokkal.

Ezenkívül a (X) általános képletű savakat előállíthatjuk úgy, hogy az R5 és R4 csoportokat tartalmazó részeket egy Z csoporton keresztül összekapcsoljuk.

Ezt kényelmesen elérhetjük úgy is, hogy először egy R4-CO-L általános képletű vegyületet kapcsolunk össze egy (XI) általános képletű vegyülettel, majd azt követően R5-Z-L általános képletű vegyülettel reagáltatjuk (vagy L-R4-CO-L-et reagáltatjuk R5-Z-vel). Például egy (XI) általános képletű amint reagáltathatunk egy megfelelően szubsztituált brómbenzoil-kloriddal, ezután a kapott vegyületet reagáltathatjuk például egy megfelelően szubsztituált fenilrésszel, egy távozócsoporttal vagy egy gyűrűs aminnal a 2. reakcióvázlat szerint. (A reakcióvázlaton BINAP jelentése (S)-(+)-2,2'-bisz(difenilfoszfino)-1,1'-binaftil.)

Az (I) általános képletű szerkezetet felépítő hasonló reakciókat hajthatunk végre (X) általános képletű vegyületekből kiindulva, ekvimoláris mennyiségű (XI) általános képletű vegyület hozzáadásával részletekben, ahogyan azt a

3. reakcióvázlaton bemutatjuk, ahol a Q-n levő N-védőcsoport – itt egy piperazingyűrű – eltávolítható az (I) általános képletű vegyület összetevőinek összekapcsolása után, és helyettesíthető egy kívánt szubsztituenssel.

Egy másik stratégia szerint a (XI) általános képletű vegyületnek a kapcsolás előtt az Y csoportba hidroxilcsoport bevezetésével végzett felépítésére, egy alkalmasan szubsztituált tiofenolt kapcsolunk egy epoxivegyülettel, ezt ezután aminnal reagáltatjuk Q csoportot képezve (ami-O-Y(OH)-NR₁R₂), majd R₅-Z-R₄-CO-L képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahogyan azt a 4. reakcióvázlaton bemutatjuk. (A reakcióvázlaton Nos jelentése p-nitrobenzolszulfonilcsoport).

Az új (I) általános képletű vegyületeket, ahol az amid nitrogénatom alkilezett (R₃ jelentése metil- vagy etilcsoport) előállíthatjuk úgy, hogy egy (XI) általános képletű anilidet alkilezünk egy (X) általános képletű savkloriddal történő kapcsolás előtt, például az 5. reakcióvázlaton bemutatott reduktív aminálási eljárás alkalmazásával.

Az (I) általános képletű vegyületeket átalakíthatjuk gyógyászatilag elfogadható sóikká a megfelelő szerves vagy ásványi savakkal történő reagáltatásával.

Az (I) általános képletű vegyületek szolvátjait előállíthatjuk a megfelelő oldószerből történő kristályosítással vagy átkristályosítással. Például hidrátokat előállíthatunk úgy, hogy vizes oldatból vagy vizet tartalmazó szerves oldószerekből végzünk kristályosítást vagy átkristályosítást.

Az (I) általános képletű vegyületek olyan sói és szolvátjai, amelyek gyógyászatilag nem elfogadhatóak, hasznosak lehetnek köztitermékeként a gyógyászatilag elfogadható sók vagy szolvátok előállításánál. Ennek megfelelően az ilyen sók és szolvátok szintén a találmány tárgyát képezik.

A fentiekben felsorolt vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, különösen a hidrokloridjaik, és gyógyászatilag elfogadható szolvátjaik, különösen hidrátjaik a találmány előnyös megvalósítási módját képezik.

Ezeknek a vegyületeknek a humán 11CBy receptor antagonistá aktivitásuk révén az (I) általános képletű vegyületekről azt gondoljuk, hogy szerepet játszanak rendellenességek és betegségek, többek között de nem kizárólag a korábban említett "Rendellenességek" megelőzésében, javításában, helyreállításában.

Úgy gondoljuk továbbá, hogy a fent említett Rendellenességek közül bizonyosak kezelése egy humán 11CBy receptor antagonistával új. Ennek megfelelően a találmány lehetővé teszi cukorbetegség, major depresszió, mániás depresszió, szorongás, skizofrénia és alvási rendellenességek kezelését embereken vagy más emlősökben azáltal, hogy terápiásan hatásos mennyiségben egy humán 11CBy receptor antagonistát adunk be. A találmány közelebbről különösen lehetővé teszi cukorbetegség kezelését embereken vagy más emlősökben úgy, hogy terápiásan hatásos mennyiségben humán 11CBy receptor antagonistát adunk be. A találmány közelebbről különösen lehetővé teszi major depresszió kezelését embereken vagy

más emlősökben úgy, hogy terápiásan hatásos mennyiségben humán 11CBy receptor antagonistát adunk be. A találmány közelebbről különösen lehetővé teszi mániás depresszió kezelését emberekben vagy más emlősökben úgy, hogy terápiásan hatásos mennyiségben humán 11CBy receptor antagonistát adunk be. A találmány közelebbről különösen lehetővé teszi szorongás kezelését emberekben vagy más emlősökben úgy, hogy terápiásan hatásos mennyiségben humán 11CBy receptor antagonistát adunk be. A találmány közelebbről különösen lehetővé teszi skizofrénia kezelését emberekben vagy más emlősökben úgy, hogy terápiásan hatásos mennyiségben humán 11CBy receptor antagonistát adunk be. A találmány közelebbről különösen lehetővé teszi alvási rendellenességek kezelését emberekben vagy más emlősökben úgy, hogy terápiásan hatásos mennyiségben humán 11CBy receptor antagonistát adunk be.

Ezeket a vegyületeket az emlősöknek beadhatjuk orális úton (ide értve a szublingvális beadást is), parenterális, nazális, rektális vagy transzdermális beadási úton.

A fent említett Rendellenességek kezelésére a hatásos mennyiség a szokásos tényezőktől függ, így például a kezelendő rendellenesség természetétől és súlyosságától és az emlős testtömegétől. Azonban egy egységdózis általában 1-1000 mg, alkalmasan 1-500 mg, például 2-400 mg tartományon belüli mennyiségű, így például 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300 vagy 400 mg hatóanyagot tartalmaz. Az egységdózisokat általában egyszer vagy többször adjuk be naponta, például 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 alkalommal naponta, még álta-

lánosabban naponta 1-4 alkalommal úgy, hogy a napi
összdózis általában egy 70 kg testtömegű felnőtt esetén az
1-1000 mg tartományba, például az 1-500 mg tartományba es-
sen, azaz a 0,01-15 mg/kg/nap, még gyakrabban a 0,1-
-6 mg/kg/nap, például 1-6 mg/kg/nap tartományban.

Nagyon előnyös, ha az (I) általános képletű vegyületet
egységdózis készítményként adjuk be, így például egységdó-
zisú orális (többek között szublingvális), nazális, rektá-
lis, topikális vagy parenterális (különösen intravénás) ké-
szítményként.

Az ilyen készítményeket keveréssel állítjuk elő és al-
kalmasan adaptáljuk orális vagy parenterális beadáshoz, így
például lehetnek tabletták, kapszulák, orális folyékony ké-
szítmények, porok, granulátumok, szögletes tabletták, fel-
oldható porok, injektálható és infúzióban alkalmazható ol-
datok vagy szuszpenziók vagy kúpok formájában. Előnyösek az
orálisan beadható készítmények, különösen a formázott orá-
lis készítmények, mivel ezeket általában kényelmesebb hasz-
nálni.

Az orális beadásra szánt tabletták és kapszulák általá-
ban egységdózis formájában vannak és tartalmaznak bizonyos
segédanyagokat, így például kötőanyagokat, töltőanyagokat,
hígítószereket, tablettázószereket, síkosítószereket, szét-
esést elősegítő szereket, színezékeket, aromaanyagokat és
nedvesítőszereket. A tablettákat bevonhatjuk a szakterüle-
ten jól ismert eljárások szerint.

Az alkalmas töltőanyagok közé tartozik a cellulóz, man-
nit, laktóz és más hasonló anyagok. Az alkalmas szétesést

elősegítő szerek közé tartozik a keményítő, a polivinil-pirrolidon és a keményítőszármazékok, mint például a nátrium-keményítő-glikolát. Az alkalmas síkosítószerrek közé tartozik például a magnézium-sztearát. Az alkalmas gyógyászatilag elfogadható nedvesítőszerrek közé tartozik a nátrium-lauril-szulfát.

Ezeket a szilárd orális készítményeket előállíthatjuk szokásos keverési, töltési, tablettázó vagy más hasonló eljárásokkal. Ismételt keverési műveleteket alkalmazhatunk, hogy a hatóanyagot eloszlassuk az olyan készítmények egészében, amelyekben töltőanyagok nagy mennyiségét alkalmazzuk. Az ilyen műveletek természetesen a szakterületen szokásosak.

Az orális folyékony készítmények lehetnek például vizes vagy olajos szuszpenziók, oldatok, emulziók, szirupok vagy elixírek formájában vagy pedig előállíthatjuk száraz terméként, amelyet vízben vagy más megfelelő oldószerben fel kell oldani a használat előtt. Az ilyen folyékony készítmények tartalmazhatnak szokásos segédanyagokat, így például szuszpendálószereket, például szorbitot, szirupot, metil-cellulózt, zselatint, hidroxietil-cellulózt, karboximetil-cellulózt, alumínium-sztearát gélt vagy hidrogénezett táplálkozásra alkalmas olajokat; emulgeálószerket, például lecitint, szorbitán-monooleátot vagy akáciát; nem-vizes hordozóanyagokat (amelyek közé tartoznak a táplálkozásra alkalmas olajok), például mandulaolajat, frakcionált kókuszolajat, olajésztereket, így például a glicerint, propilénglikol vagy etil-alkohol észtereit; tartósítósze-

reket, például metil- vagy propil-p-hidroxibenzoátot vagy szorbinsavat; és kívánt esetben szokásos aromaanyagokat és színezékeket.

Az orális készítmények közé tartoznak továbbá szokásos nyújtott felszabadulású készítmények, így például enterikus bevonattal rendelkező tabletták vagy granulátumok.

Parenterális beadáshoz folyékony egységdózis formákat állítunk elő, amelyek a vegyületet és egy steril hordozót tartalmaznak. A vegyület a hordozótól és a koncentrációtól függően lehet szuszpendálva vagy oldva. A parenterális készítményeket általában úgy állítjuk elő, hogy a vegyületet egy hordozóban feloldjuk és steril szűrést végzünk mielőtt egy alkalmas fiolába vagy ampullába töltjük és lezárjuk. Előnyösen adjuvánsokat, így például helyi érzéstelenítőket, tartósítószereket és pufferolószereket is feloldunk a hordozóban. A stabilitás fokozása céljából a készítményt megfagyaszthatjuk, miután a fiolába töltöttük és a vizet vákuum alatt eltávolíthatjuk.

A parenterális szuszpenziókat lényegében véve ugyanilyen módon állítjuk elő azzal a különbséggel, hogy a vegyületet a hordozóban szuszpendáljuk ahelyett, hogy oldanánk, és úgy sterilizáljuk, hogy etilén-oxid hatásának tesszük ki mielőtt a steril hordozóban szuszpendálnánk. Előnyösen egy felületaktív anyagot vagy nedvesítőszeret is belefoglalunk a készítménybe a találmány szerinti vegyület egységes eloszlásának megkönnyítése céljából.

A szokásos gyakorlat szerint a készítményeket általában írásos vagy nyomtatott használati utasítások kísérik a szóban forgó gyógyászati kezelésre vonatkozóan.

A találmány szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk önmagukban vagy más vegyületekkel, például gyógyhatású vegyületekkel együtt.

A találmány szerinti vegyületeknél nem várunk káros toxikológiai hatásokat, ha azokat a találmánnyal összhangban adjuk be.

Ennek megfelelően a találmány további tárgyát képezi egy gyógyászati készítmény egy vagy több Rendellenesség kezelésében és/vagy megelőzésében történő alkalmazásra, mely készítmény egy találmány szerinti vegyületet vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját vagy szolvátját és egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot tartalmaz.

A találmány tehát lehetővé teszi egy vagy több Rendellenesség kezelését és/vagy megelőzését úgy, hogy az arra szoruló egyénnek hatásos vagy megelőző mennyiségben egy találmány szerinti vegyületet, annak gyógyászatilag elfogadható sóját vagy szolvátját beadjuk.

A találmány továbbá a találmány szerinti vegyület vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója vagy szolvátja alkalmazására vonatkozik egy vagy több Rendellenesség kezelésére és/vagy megelőzésére szánt gyógyászati készítmény előállítására.

A találmány továbbá a találmány szerinti új vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik vagy szolvátjaik al-

kalmazására vonatkozik terápiás szerként, különösen egy vagy több Rendellenesség kezelésére és/vagy megelőzésére.

A találmány szerinti alkalmazásra szánt vegyületeket és azok előállítását az alábbi példákban és táblázatokban szemléltetjük.

Ezek a példák általános eljárásokat és vegyszerforrásokat illusztrálnak, amelyeket a példákat követő adattáblázatokban bemutatott szerkezetű vegyületek előállítására használunk. Azoknak a példáknak az esetén, amelyeket egy kapcsolt sorrend tagjaiként állítunk elő, a sorrend mindegyik kiindulási összetevőjének szintetikus eredetét feltüntetjük a példákban. Ahelyett, hogy minden egyes esetben részleteznénk a kísérleti eljárást, azt az eljárást, amellyel a sorozat egyes tagjait előállítottuk, a táblázatban a megfelelő példára történő hivatkozással jelezzük. Mindegyik példánál tömegspektrometriás jellemzést adunk meg az adat táblázatban. További jellemzést mutatunk be kiválasztott példákra teljes kísérleti eljárásokkal.

A1 példa (WO 00/06146)

Az A7 példában ismertetett eljárást használjuk és 4-bifenilkarbonsavat (gyártó cég: Aldrich) használunk 2'-metil-4-bifenilkarbonsav helyett.

A2 példa

Az A7 példa szerint járunk el 4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoesav [*J. Org. Chem.* **50**; 8; 1182 (1985)] alkalmazásával.

A3 példa

Az A7 példa szerint járunk el 4-pirazol-1-il-benzoészav [Can. J. Chem.; **41**; 1540 (1963)] alkalmazásával.

A4 példa

Az A7 példa szerint járunk el 3-bifenilkarbonsav [Med. Chem. Res.; **6**; 2; (1996)] alkalmazásával.

A5 példa

Az A7 példa szerint járunk el 4-(2-piridil)-benzoészav [J. Chem. Soc.; 355, 356 (1940)] alkalmazásával.

A6 példa

Az A7 példa szerint járunk el 3'-acetyl-bifenil-4-karbonsav [WO 97/43262 számú nemzetközi közzétételi irat] alkalmazásával.

A7 példa

2-metilfenil-4-fenilkarbonsav-[3-metoxi-4-(2-bisz-(2-metiletil)amino)etoxi)fenilamid

Savként 55 mg (0,26 mmol) 2'-metil-bifenil-4-karbonsav [WO 9901127 számú nemzetközi közzétételi irat] dimetilformamiddal készült oldatához hozzáadtunk 50 mg 0,26 mmol [1-(3-dimetilaminopropil)-3]-etilkarbodiimid-hidrokloridot (gyártó cég: Aldrich) és 35 mg (0,26 mmol) 1-hidroxil-7-azabenzotriazol (gyártó cég: Aldrich), majd ezt követően 0,04 ml (0,25 mmol) diizopropil-etyl-amint és anilinként 69 mg (0,22 mmol) 4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil-amint [előállítás az A51 példában a 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil-amin előállítására használt eljárással, de 2-diizopropilaminoetanol alkalmazásával 1-(2-hidroxietil)-pirrolidin helyett]. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órában át kevertük. Az oldószert elpá-

rologtattuk és a maradékot 10 ml diklórmétánban újraoldottuk, SAX (Varian) oszlopon (2 g) keresztül szűrtük és a szűrletet ezután 100 mg (0,38 mmol) PS-izocianát gyantával (gyártó cég: Argonaut Technologies) kevertük 16 órán át. Az elegyet szűrtük, bepároltuk és az elegyet gyorskromatográfiás eljárással tisztítottuk szilikagélen diklórmétán, vizes ammónia és metanol elegyének alkalmazásával eluensként, így a cím szerinti vegyületet kaptuk olajként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1,04 (12H, d), 2,28 (3H, s), 2,90 (2H, t), 3,05 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,95 (2H, t), 6,88 (1H, d), 7,03 (1H, dd), 7,27-7,32 (4H, m), 7,44, (2H, d), 7,53 (1H, d), 7,94 (2H, d) és 8,01 (1H, bs); MS (AP+ve): m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

A8 példa

Az A7 példa szerint járunk el ciklohexil-4-benzoésav alkalmazásával (gyártó cég: Aldrich) (2'-metil-bifenil-4-karbonsav) helyett.

A9 példa

Az A7 példa szerint járunk el 4-(2-tienil)-benzoésav [*J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1*; 17; 2203 (1992)] alkalmazásával.

A10 példa

Az A7 példa szerint járunk el 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzoésav [WO 99/06409 számú nemzetközi közzétételi irat] alkalmazásával.

A11 példa

Az A7 példa szerint járunk el 4'-(5-metil-[1,2,4]oxa-

diazol-3-il)-bifenil-4-karbonsav [WO 97/43262 számú nemzetközi közzétételi irat] alkalmazásával.

A12 példa

Az A7 példa szerint járunk el 4-benzil-karbonsav (gyártó cég: Apin) alkalmazásával.

A13 példa

Az A7 példa szerint járunk el 3'-ciano-bifenil-3-karbonsav [J. Chem. Soc. Perlcin Trans, **2**; 1; 35-38 (1984)] alkalmazásával.

A14 példa

Az A7 példa szerint járunk el 3'-metánszulfonil-bifenil-4-karbonsav [Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk SSSR Ser, Khim, Nauk; **11**; 62 (1966)] alkalmazásával.

A15 példa

Az A7 példa szerint járunk el 3-tiofén-2-il-benzoesav [Tetrahedron Lett,; 39; 24; 4175 (1998)] alkalmazásával.

A16 példa

Az A7 példa szerint járunk el 3-tiofén-3-il-benzoesav [J. Chem. Soc. B; 1595 (1970)] alkalmazásával.

A17 példa

Az A7 példa szerint járunk el 4-acetil-4-bifenilkarbonsav (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával.

A18 példa

Az A7 példa szerint járunk el 4'-ciano-3'-metilbifenil-4-karbonsav [WO 98/50358 számú nemzetközi közzétételi irat] alkalmazásával.

A19 példa

Az A7 példa szerint járunk el 4'-(5-metil-[1,3,4]oxadi-

azol-2-il)-bifenil-4-karbonsav [WO 97/43262 számú nemzetközi közzétételi irat] alkalmazásával.

A20 példa

Az A7 példa szerint járunk el 4-tiofén-3-il-benzoészav [J. Chem. Soc. B; 1595 (1970)] alkalmazásával.

A21 példa

Az A7 példa szerint járunk el 4-pirazin-2-il-benzoészav [WO 98/54164 számú nemzetközi közzétételi irat] alkalmazásával.

A22 példa

Az A93 példában ismertetett eljárást használjuk és 2-metoxifenilbórsavat (gyártó cég: Aldrich) használunk 4-metilfenilbórsav helyett, valamint az A51 példa szerint járunk el, de 2-(diizopropilamino)etanolt használunk 1-(2-hidroxietil)-pirrolidin helyett.

A23 példa

Az A22 példa szerint járunk el 4-trifluormetilfenilbórsav (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával 2-metoxifenilbórsav (gyártó cég: Aldrich) helyett.

A24 példa

Az A23 példa szerint járunk el 3-aminofenilbórsav (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával.

A25 példa

Az A23 példa szerint járunk el 4-benziloxifenilbórsav (gyártó cég: Lancaster) alkalmazásával.

A26 példa

Az A23 példa szerint járunk el 2-naftilbórsav (gyártó cég: Lancaster) alkalmazásával.

A27 példa

Az A23 példa szerint járunk el 3-naftilbórsav (gyártó cég: Lancaster) alkalmazásával.

A28 példa

Az A23 példa szerint járunk el 4-metilfenilbórsav (gyártó cég: Lancaster) alkalmazásával.

A29 példa

Az A23 példa szerint járunk el 4-metiltiofenilbórsav (gyártó cég: Lancaster) alkalmazásával.

A30 példa

Az A23 példa szerint járunk el 3-trifluormetilfenilbórsav (gyártó cég: Lancaster) alkalmazásával.

A31 példa

Az A23 példa szerint járunk el 4-karbonilfenilbórsav (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával.

A32 példa

Az A23 példa szerint járunk el 3,4-(metiléndioxi)fenilbórsav (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával.

A33 példa

Az A23 példa szerint járunk el 4-vinilfenilbórsav (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával.

A34 példa

Az A23 példa szerint járunk el 3-metoxifenilbórsav (gyártó cég: Lancaster) alkalmazásával.

A35 példa

Az A51 példa szerint járunk el és 1-(2-hidroxietil)morfolint (gyártó cég: Aldrich) használunk 1-(2-hidroxietil)-pirrolidin helyett.

A36 példa

Az A35 példa szerint járunk el és 4-ciklohexilbenzoesavat (gyártó cég: Aldrich) használunk 4-bifenilkarbonsav helyett.

A37 példa

Az A51 példa szerint járunk el és 2-dimetilaminoetanol (gyártó cég: Aldrich) használunk 1-(2-hidroxietyl)pirrolidin helyett.

A39 példa

Az A51 példa szerint járunk el (*R*)-(+) -1-metil-2-pirrolidinmetanol (WO 99/32480 számú nemzetközi közzétételeli irat) alkalmazásával.

A41 példa

Az A51 példa szerint járunk el 3-hidroxi-1-metilpiperidin (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával.

A43 példa

Az A51 példa szerint járunk el 2-dimetilamino-1-propanol (gyártó cég: ICN-RF) alkalmazásával.

A45 példa

Az A51 példa szerint járunk el 2-(diethylamino)-etanol (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával.

A47 példa

Az A51 példa szerint járunk el (*S*)-(-)-1-metil-2-pirrolidinmetanol (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával.

A49 példa

Az A51 példa szerint járunk el *N*-benzil-*N*-metiletanolamin (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával.

A51 példa**Bifenil-4-karbonsav-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-
-etoxi)-fenil-amid**

Hidroxilaminként 1,87 ml (16 mmol) 1-(2-hidroxietyl)-
-pirrolidin (gyártó cég: Aldrich) dimetilformamiddal ké-
szült oldatához cseppenként hozzáadtunk 544 mg (16 mmol)
nátrium-hidridet olajjal készült 60%-os diszperzióként.
Szobahőmérsékleten 10 percig kevertük, majd cseppenként
hozzáadtuk halonitrobenzolként 3 g (16 mmol) 1-klór-2-meto-
xi-4-nitro-benzol (gyártó cég: Avocado) 10 ml dimetilforma-
middal készült oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten
16 órán át kevertük, majd bepároltuk. A maradékot 200 ml
etil-acetátban feloldottuk és 3 x 50 ml vízzel mostuk. A
szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, bepároltuk
és a maradékot gyorskromatográfiás eljárással tisztítottuk
szilikagélen diklórmétán, vizes ammónia és metanol elegyé-
nek alkalmazásával eluensként, így 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-
-fenoxi)-etyl]-pirrolidint kaptunk barna olajként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1,82 (4H, m), 2,65 (4H, m), 3,01 (2H,
t), 3,94 (3H, s), 4,24 (2H, t), 6,92 (1H, d), 7,74 (1H, d),
és 7,89 (1H, dd); MS (AP +ve): m/z 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Aminként 2,3 g (8,6 mmol) 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-feno-
xi)-etyl]-pirrolidin 100 ml etanollal készült oldatához
hozzáadtunk 50 mg 10%-os szénhordozós palládiumot. Az ele-
gyet szobahőmérsékleten hidrogéngáz atmoszférában kevertük
atmoszférikus nyomáson 16 órán át, majd celiten keresztül
szűrtük és a szűrletet bepároltuk, így a megfelelő anilint,

a 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil-amint kaptuk barna szilárd anyagként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,80 (4H, m), 2,62 (4H, m), 2,89 (2H, t), 3,80 (3H, s), 4,06 (2H, t), 6,20 (1H, dd), 6,29 (1H, d) és 6,75 (1H, d); MS (AP +ve) : m/z 237 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

47,5 mg (0,24 mmol) 4-bifenil-karbonsav (gyártó cég: Aldrich) mint karbonsav 1 ml diklórmétánnal készült szuszpenziójához hozzáadtunk 0,06 ml (0,72 mmol) oxalil-kloridot (gyártó cég: Aldrich), majd egy csepp dimetilformamidot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át kevertük, bepároltuk, majd háromszor diklórmétánnal együtt bepároltuk, így 4-fenilbenzoil-kloridot kaptunk. Ezt 1 ml diklórmétánban feloldottuk és hozzáadtuk aminként 47 mg (0,2 mmol) 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil-amint, 0,14 ml (1 mmol) trietil-amint és 1 ml diklórmétánt tartalmazó oldathoz. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten kevertük, bepároltuk, 10 ml diklórmétánban újraoldottuk, 2 g tömegű SAX-oszlopon (Varian) keresztül szűrtük és 100 mg (0,38 mmol) PS-izocianát gyantával (gyártó cég: Argonaut Technologies) 16 órán át kevertük. Az elegyet szűrtük, bepároltuk, majd gyorskromatográfiás eljárással tisztítottuk szilikagélen diklórmétán, vizes ammónia és metanol elegyének alkalmazásával eluensként, így a cím szerinti vegyületet kaptuk olajként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1,88 (4H, m), 2,90 (4H, m), 3,08 (2H, t), 3,84 (3H, s), 4,21 (2H, t), 6,83 (1H, d), 7,03 (1H, dd), 7,27-7,70 (8H, m) és 8,01 (2H, d); MS (AP+ve): m/z 417 $[\text{M}+\text{H}]$.

A54 példa

Az A51 példa szerint járunk el és 1-dimetilamino-2-propanolt (gyártó cég: Aldrich) használunk 1-(2-hidroxietyl)-pirrolidin helyett.

A56 példa

Az A51 példa szerint járunk el 1-(2-hidroxietyl)-piperidin (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával.

A58 példa

Az A51 példa szerint járunk el 2-(hexametilénamino)-etanol (gyártó cég: Lancaster) alkalmazásával.

A60 példa

Az A93 példa szerinti eljárást követtük és 3-aminofenilbórsavat használtunk 2-metoxifenilbórsav helyett, valamint az A51 példa szerinti eljárást követtük és 2-dimetilaminoetanolt használtunk 1-(2-hidroxietyl)pirrolidin helyett.

A63 példa

Az A60 példa szerint járunk el és 4-karboxifenilbórsavat használunk (gyártó cég: Aldrich) 3-aminofenilbórsav helyett.

A70 példa

Az A63 példa szerint járunk el (3,4-metiléndioxifenil)bórsav (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával.

A72 példa

Az A51 példa szerint járunk el és N-(2-fenil)-etil-N-metil-etanolamint [*J. Org. Chem.* **50** (22), 4359 (1985)] használunk 1-(2-hidroxietyl)-pirrolidin helyett.

A74 példa

Az A51 példa szerint járunk el 2-dimetilaminociklohexanol [*J. Chem. Soc. C.* (2), 248-52, (1969)] alkalmazásával.

A76 példa

Az A51 példa szerint járunk el 2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanol [US-394682 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat] alkalmazásával.

A78 példa

Az A51 példa szerint járunk el 2-(3,4-dihidro-1H-izokinolin-2-il)-etanol [WO 97/19926 számú nemzetközi közzétételi irat] alkalmazásával.

A80 példa

Az A51 példa szerint járunk el 2-(4-fenil-piperazin-1-il)-etanol [*J. Med, Chem.* **37** (13), 1964, (1994)] alkalmazásával.

A82 példa

Az A51 példa szerint járunk el 1-metil-3-pirrolidinol (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával.

A84 példa

Az A93 példa szerint járunk el és 4-metoxi-fenilbórsavat (gyártó cég: Aldrich) használunk 2-metoxifenilbórsav helyett, valamint az A51 példa szerinti eljárást alkalmazzuk és 2-dietilaminoetanolt használunk 1-(2-hidroxietil)-pirrolidin helyett.

A88 példa

Az A84 példa szerinti eljárást alkalmazzuk és 4-metoxi-3-piridilbórsavat [WO 99/24440 számú nemzetközi közzétételi irat] használtunk 4-metoxi-fenilbórsav helyett.

A89 példa

Az A88 példa szerinti eljárást követtük 2-metoxi-3-piridilbórsav [WO 99/10331 számú nemzetközi közzétételi irat] alkalmazásával.

A90 példa

Az A88 példa szerinti eljárást követtük és benzo-[b]-furán-2-bórsav (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával.

A91 példa

Az A88 példa szerinti eljárást követtük tiofén-3-bórsav (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával.

A92 példa

Az A88 példa szerinti eljárást alkalmaztuk indol-5-bórsav (gyártó cég: Frontier) alkalmazásával.

A93 példa

4'-Metil-bifenil-4-karbonsav-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amid

1,1 g (4,7 mM) 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil-amin [A51 példa] és 14 mmol trietil-amin elegyét 4-brómbenzoil-klorid (gyártó cég: Aldrich) 20 ml diklórmetánnal készült oldatával kezeltük és szobahőmérsékleten tartottuk 16 órán át. Az oldószert elpárologtattuk és a nyers terméket kromatográfiás eljárással tisztítottuk szilikagélen diklórmetán, metanol és vizes ammónia elegyének alkalmazásával, így 4-brom-N-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamidot kaptunk fehér színű szilárd anyagként 72%-os hozammal.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,91 (2H, dd), 7,73 (2H, dd), 7,50 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 6,94 (1H, d), 4,02 (2H, t), 3,76

(3H, s), 2,77 (2H, t), 2,51 (4H, m a DMSO-d-5 jele alatt) és 1,67 (4H, m); MS: (ES+ve) m/z 419,421 [M+H]⁺.

42 mg (0,1 mM) 4-bróm-N-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etlioxi)-fenil]-benzamid mint amid és 14 mg (0,1 mM) 4-metil-benzolbórsav (gyártó cég: Aldrich) elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával forraltuk 16 órán át 8 ml benzol, 2 ml etanol és 2 ml 2M vizes nátrium-karbonát elegyében 5 mg tetrakis-(trifenilfoszfin)-palládium[0] jelenlétében argongázatmoszféra alatt. Az elegyet lehűtöttük, a felső réteget dekantáltuk és ezt az oldatot kromatográfiás eljárással tisztítottuk szilikagélen diklórmétán és metanol 10:1 arányú elegyének, majd acetonitril és telített vizes ammóniaoldat 25:1 arányú elegyének alkalmazásával eluensként, így a cím szerinti vegyületet kaptuk fehér színű szilárd anyagként.

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7,92 (2H, dd), 7,68 (2H, dd), 7,50 (2H, dd), 7,26 (3H, dddd), 6,96 (1H, dd), 6,88 (1H, d), 4,13 (1H, t), 3,87 (3H, s), 2,92 (2H, t), 2,60 (4H, m), 2,41 (3H, s) és 1,80 (4H, m); MS: (AP-ve) m/z 429 [M-H]⁻; (AP+ve) m/z 431 [M+H]⁺.

A100 példa

Az A93 példa szerinti eljárást alkalmaztuk és 4-(2,6-dimetoxipirimidinil)-bórsavat használtunk (gyártó cég: Frontier) 4-metil-benzol-bórsav helyett.

A103 példa

Az A93 példa szerinti eljárást használtuk furán-3-bórsav (gyártó cég: Frontier) alkalmazásával.

A104 példa

Az A93 példa szerinti eljárást használtuk mezitil-bórsav (gyártó cég: Frontier) alkalmazásával.

A105 példa

Az A51 példa szerinti eljárást alkalmaztuk és 3-kvínuklidinolt (gyártó cég: Aldrich) használtuk 1-(2-hidroxietilpirrolidin) helyett.

A107 példa

A B37 példa szerinti eljárást alkalmaztunk és piperidint használtunk anilin helyett.

B1 példa

Az A7 példa szerinti eljárást alkalmaztuk és 3-fenoxibenzoésavat (gyártó cég: Aldrich) használtunk 2'-metil-bifenil-4-karbonsav helyett.

B2 példa

Az B1 példa szerinti eljárást használtuk 4-benzilbenzoésav (gyártó cég: Apin) alkalmazásával.

B34 példa

Az B1 példa szerinti eljárást használtuk 3-benzilbenzoésav [WO 98/28268 számú nemzetközi közzétételi irat] alkalmazásával.

B35 példa

Az B1 példa szerinti eljárást használtuk 4-fenoxibenzoésav (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával.

B37 példa

N-[-[3-Metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fenilamino-benzamid

49 mg (0,15 mM) száraz cézium-karbonátot, 9 mg (0,015 mM) (*S*)-BINAP-ot (gyártó cég: Aldrich) és 2 mg (0,0075 mM) palládium-acetátot ultrahangos kezelésnek vettünk alá 15 ml vízmentes etilén-glikol-dimetil-éterben 40 percig argongáz atmoszféra alatt. Ezt a szuszpenziót 42 mg (0,1 mM) 4-bróm-*N*-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamiddal (A93 példa) és 10 mg (0,10 mM) anilinnal kezeltük, majd 40 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraltuk. A szuszpenziót hidrofób membránon keresztül szűrtük, bepároltuk, majd C18 fordított fázisú szilika oszlopon tisztítottuk acetonitril és víz elegyének alkalmazásával, így a cím szerinti vegyületet kaptuk fehér színű szilárd anyagként.

¹H-NMR (MeOH-d₄) : δ 7,96 (2H, dd) 7,92 (1H, d), 3,1 (2H, dd), 7,20 (1H, dd), 7,04 (1H, d), 4,28 (2H, t), 3,92 (3H, s), 3,78 (2H, m), 3,60 (2H, t), 3,58-3,13 (6H, m) és 2,261,47 (10H, m); MS: (ES+ve) m/z 424 [M+H]⁺

C1 példa

Az A7 példa szerinti eljárást használtuk és 2-metilbifenil-4-karbonsavat [WO 96/06079 számú nemzetközi közzétételi irat] alkalmaztunk 2'-metil-bifenil-4-karbonsav helyett.

C2 példa

A C1 példa szerint járunk el 3-metoxibifenil-4-karbonsav [WO 95/34540 számú nemzetközi közzétételi irat] alkalmazásával.

C3 példa

A C1 példa szerint járunk el 3-metilbifenil-4-karbonsav

[WO 95/34540 számú nemzetközi közzétételi irat] alkalmazásával.

C4 példa

A C1 példa szerint járunk el 4-feniltiofén-2-karbonsav (gyártó cég: Specs) alkalmazásával.

C5 példa

A C1 példa szerint járunk el 4-(3,5-diklórfenoxi)-furan-2-karbonsav (gyártó cég: Maybridge) alkalmazásával.

C6 példa

A C1 példa szerint járunk el 5-metil-1-fenilpirazol-4-karbonsav (gyártó cég: Maybridge) alkalmazásával.

C7 példa

A C1 példa szerint járunk el 6-fenil-nikotinsav [WO 00/06085 számú nemzetközi közzétételi irat] alkalmazásával.

C8 példa

A C1 példa szerint járunk el 3-klór-bifenil-4-karbonsav [JP 09221476 számú japán szabadalmi irat] alkalmazásával.

C9 példa

A C1 példa szerint járunk el 5-(4-klórfenil)-2-trifluormetil-furan-3-karbonsav (gyártó cég: Maybridge) alkalmazásával.

C10 példa

A C1 példa szerint járunk el 2-(4-klórfenil)-3-(trifluormetil)-pirazol-4-karbonsav (gyártó cég: Maybridge) alkalmazásával.

C11 példa

A C1 példa szerint járunk el 5-(2-piridil)-tiofén-2-karbonsav (gyártó cég: Maybridge) alkalmazásával.

C12 példa

A C1 példa szerint járunk el 5-(metil-trifluormetil-2-*H*-pirazol-3-il)tiofén-2-karbonsav (gyártó cég: Maybridge) alkalmazásával.

D1 példa

A D5 példa szerint járunk el és 3,4-diklórnitrobenzolt (gyártó cég: Aldrich) használunk 2,4-diklórnitrobenzol helyett.

D5 példa

Bifenil-4-karbonsav-[2-klór-4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-amid

Egy visszafolyató hűtővel, csepegtetőtölcsérrel és hőmérővel felszerelt háromnyakú lombikhoz, amely tartalmazott 938 mg (16,8 mmol) vasport 28 mmol ammónium-klorid 28 ml vízzel készült oldatával elegyítve, cseppenként 10 perc leforgása alatt hozzáadtunk aminként [2-(3-klór-4-nitro-fenoxi)-etil]-diizopropil-amint [előállítás az A51 példában az 1-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etil]-pirrolidin előállítására használt eljárás szerint, de 2,4-diklórnitrobenzol (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával 4-klór-3-metoxinitrobenzol helyett és 2-diizopropilaminoetanol alkalmazásával 1-(2-hidroxiletal)-pirrolidin helyett]. A reakcióelegyet óvatosan forraltuk, amíg a vékonyréteg kromatográfiás elemzés már nem mutatott kiindulási anyagot. Az elegyet még melegen szűrtük, és a szervetlen maradékokat metanollal mostuk. Az egyesített szűrletet 5 ml víz és három-

szor 10 ml etil-acetát között megosztásnak vetettük alá, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A vizes fázist 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal kezeltük, háromszor 10 ml etil-acetáttal extraháltuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk. A két extrakcióból származó maradékokat egyesítettük és gyorskromatográfiás eljárással tisztítottuk szilikagélen, diklórmétán, metanol és vizes ammónia elegyének alkalmazásával eluensként, így 2-klór-4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil-amint kaptunk barna olajként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1,02 (12H, d), 2,77 (2H, t), 3,03 (2H, sept,), 3,72 (2H, bs), 3,80 (2H, t), 6,68 (2H, m) és 6,85 (1H, m); MS (AP+ve): m/z 271,273 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ezt az anyagot használtuk 3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil-amin helyett az A51 példa szerinti eljárásban, így a cím szerinti vegyületet kaptuk tiszta olajként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1,26 (12H, d), 3,07 (2H, m), 3,35 (2H, m), 4,22 (2H, m), 6,89 (1H, dd), 7,01 (1H, m), 7,44 (3H, q), 7,62 (2H, d), 7,71 (2H, d), 7,97 (2H, d) és 8,34 (1H, d); MS (AP+ve): m/z 452,454 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

D9 példa

Az A51 példa szerint járunk el és 2,4-difluornitrobenzolt (gyártó cég: Aldrich) használunk 4-klór-3-metoxinitrobenzol helyett.

D12 példa [WO 00/06146 számú nemzetközi közzétételi irat]

Az A51 példa szerint járunk el és 3,4-difluornitrobenzolt (gyártó cég: Aldrich) használunk 4-klór-3-metoxinitrobenzol helyett.

D16 példa

Az A51 példa szerint járunk el és 2-metil-4-fluornitrobenzolt (gyártó cég: Aldrich) alkalmazunk 4-klór-3-metoxinitrobenzol helyett.

D20 példa

Az A51 példa szerint járunk el 3-metil-4-fluornitrobenzolt (gyártó cég: Aldrich) alkalmazva 4-klór-3-metoxinitrobenzol helyett.

D24 példa

Az A51 példa szerint járunk el és 3-acetil-4-fluornitrobenzolt (gyártó cég: Aldrich) használunk 4-klór-3-metoxinitrobenzol helyett.

D25 példa

Bifenil-4-karbonsav-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-2-formil-5-metoxifenil]-amid

223 mg (0,5 mmol) bifenil-4-karbonsav-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-amidot [WO 99/01127 számú nemzetközi közzétételi irat] 1 ml glioxilsav-trihidrátval, 5 ml diklórmetánnal és 0,5 ml metánszulfonsavval kezeltünk. Az elegyet 24 órán át erőteljesen kevertük, majd 30 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal kezeltük és háromszor 20 ml diklórmetánnal extraháltuk. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk, majd gyorskromatográfiás eljárással tisztítottuk szilikagélen kloroform, metanol és vizes ecet-

sav elegyének alkalmazásával, így a cím szerinti vegyületet kaptuk acetátsóként, fehér színű szilárd anyagként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1,13 (12H, d), 2,04 (3H, s), 3,02 (2H, t), 3,20 (2H, hept.), 4,05 (3H, s), 4,10 (2H, t), 5,0 (1H, bs), 7,22 (1H, s), 7,40 (1H, t), 7,48 (2H, d), 7,65 (2H, d), 7,76 (2H, d), 8,14 (2H, d), 8,72 (1H, s) és 9,34 (1H, s); MS (AP+ve): m/z 475 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

D26 példa

Bifenil-4-karbonsav-[4-(2-dietilamino-etoxi)-3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-amid

Tetrahidrofuran és etanol 1:1 arányú elegyből 3 ml-ben oldott 20 mg (0,05 mmol) bifenil-4-karbonsav-[3-acetil-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-amidhoz (D24 példa) hozzáadtunk 6 mg (0,15 mmol) nátrium-bórhidridet (gyártó cég: Aldrich). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át kevertük. Az oldószert elpárologtattuk és a maradékot gyorskromatográfiás eljárással tisztítottuk szilikagélen diklórmétán, vizes ammónia és metanol elegyének alkalmazásával eluensként, így a cím szerinti vegyületet kaptuk fehér színű szilárd anyagként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1,09 (6H, t), 1,49 (3H, d), 2,75 (4H, q), 2,95 (2H, t), 4,15 (2H, t), 5,01 (1H, q), 6,84 (1H, d), 7,45-7,67 (9H, m) és 7,95 (2H, d). MS (AP+ve): m/z 433 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

D27 példa

Bifenil-4-karbonsav-[4-(2-dietilamino-etoxi)-3-etil-fenil]-amid

1,5 ml diklórmétánban oldott 25 mg (0,06 mol) bifenil-4-karbonsav-[3-acetil-4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-amid-hoz (D24 példa) hozzáadtunk 0,5 ml trietil-szilánt és 0,25 ml trifluorecetsavat. A kapott sárga oldatot szobahőmérsékleten kevertük 120 órán át. Az oldószereket elpárologtattuk és a maradékot gyorskromatográfiás eljárással tisztítottuk szilikagélen diklórmétán, vizes ammónia és metanol alkalmazásával eluensként, így a cím szerinti vegyületet kaptuk fehér színű szilárd anyagként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1,17 (6H, m), 2,64 (2H, q), 2,8 (4H, q), 3,06 (2H, t), 4,15 (2H, t), 6,82 (1H, d), 7,35-7,71 (9H, m) és 7,96 (2H, d) MS (AP+ve): m/z 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

D28 példa [WO 99/01127 számú nemzetközi közzétételi irat]

Az A51 példa szerint járunk el 4-fluornitrobenzol (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával 4-klór-3-metoxinitrobenzol helyett, és 2-diizopropilaminoetanol alkalmazásával 1-(2-hidroxietil)pirrolidin helyett.

D30 példa [WO 99/01127 számú nemzetközi közzétételi irat]

A D28 példa szerint járunk el 2-dimetilaminoetanol (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával 2-diizopropilaminoetanol helyett.

D32 példa [WO 99/01127 számú nemzetközi közzétételi irat]

A D28 példa szerint járunk el 2-dietilaminoetanol (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával 2-diizopropilaminoetanol helyett.

D38 példa [WO 99/01127 számú nemzetközi közzétételi irat]

Az A22 példa szerint járunk el 4-fluornitrobenzol (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával 4-klór-3-metoxinitrobenzol helyett, és 4-etilfenilbórsav alkalmazásával 4-metoxifenilbórsav helyett.

D39 példa [WO 99/01127 számú nemzetközi közzétételi irat]

Az A84 példa szerint járunk el 4-fluornitrobenzol (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával 4-klór-3-metoxinitrobenzol helyett, és 4-etilfenilbórsav alkalmazásával 4-metoxifenilbórsav helyett.

E1 példa

Bifenil-4-karbonsav-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-metil-amid

1 mmol 4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil-aminhoz (A7 példa) hozzáadtunk 8 ml trietil-ortoformiátot és 0,15 ml trifluorecetsavat. A kapott oldatot 90 °C hőmérsékleten melegítettük 4 órán át. Az oldatot bepároltuk, majd etanolban újra oldottuk és mintegy 8-10 °C hőmérsékletre hűtöttük. Részletekben hozzáadtunk 190 mg (5 mmol) nátrium-bórhidridet 10 perc leforgása alatt, majd az elegyet hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Az oldatot szobahőmérsékleten 16 órán át kevertük, majd pH=1 értékig savanyítottuk 2M sósavval. Az elegyet mintegy 10 ml térfogatra töményítettük, majd etil-acetát és víz között megosztásnak vetettük alá. A vizes fázis pH-értékét 14-re állítottuk be 2M vizes nátrium-hidroxid oldat alkalmazásával

és diklórmétánnal háromszor extraháltuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, majd bepároltuk. A maradékot gyorskromatográfiás eljárással tisztítottuk szilikagélen diklórmétán, vizes ammónia és metanol alkalmazásával eluensként, így [4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-metil-amint kaptunk olajként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1,03 (12H, d), 2,80 (3H, s), 2,85 (2H, t), 3,02 (2H, q), 3,80 (3H, s), 3,86 (2H, t), 6,13 (1H, dd), 6,23 (1H, d) és 6,80 (1H, d); MS (AP+ve): m/z 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

0,2 mmol 4-fenilbenzoesav diklórmétánnal készült szuszpenziójához hozzáadtunk 0,6 mmol oxalil-kloridot, majd 1 csepp dimetilformamidot. A reakcióelegyet 1 órán át kevertük, bepároltuk, diklórmétánnal háromszor együttes bepárlásnak vetettük alá, majd 1 ml diklórmétánban oldottuk. Hozzáadtunk egy oldatot, amely aminként 0,2 mmol [4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metiloxi-fenil]-metil-amint és 140 mg (1 mmol) trietil-amint tartalmazott 1 ml diklórmétánban oldva. Ezt az oldatot szobahőmérsékleten 14 órán át kevertük, bepároltuk, 1 ml diklórmétánban oldottuk és 150 mg PS-izocianát gyantával (gyártó cég: Argonaut Technologies) kezeltük. Szobahőmérsékleten további 18 órán át ráztuk, majd az elegyet szűrtük, 1 g tömegű SAX oszlopon (Varian) keresztül hajtottuk, bepároltuk és a maradékot kromatográfiásan tisztítottuk szilikagélen diklórmétán, vizes ammónia és metanol alkalmazásával eluensként, így a cím szerinti vegyületet kaptuk olajként.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,21 (12H, bd), 2,88-3,24 (4H, m), 3,32 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,11 (2H, m), 6,82-6,91 (3H, m) és 7,26-7,56 (9H, m); MS (AP+ve): m/z 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

E5 példa

Az E1 példa szerint járunk el trietil-ortoacetát (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával trietil-ortoformiát helyett.

E12 példa

Bifenil-4-karbonsav-[2-klór-4-(2-diizopropilamino- -etoxi)-5-metoxi-fenil]-amid

45 mg (0,1 mmol) bifenil-4-karbonsav-[4-(2-dietilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-metil-amidot (E9 példa) feloldotunk 1 ml kloroformban és 12 mg (0,1 mmol) benzotriazollal (gyártó cég: Aldrich) és 13 mg (0,11 mmol) *N*-klór-szukcinimiddel kezeltük. Az elegyet szobahőmérsékleten 16 órán át kevertük, majd bepároltuk és gyorskromatográfiás eljárással tisztítottuk szilikagélen diklórmetán, metanol és vizes ammónia alkalmazásával, így a cím szerinti vegyületet kaptuk olajként.

^1H NMR (CDCl_3) : δ 1,06 (6H, t), 2,63 (4H, q), 2,90 (2H, t), 3,39 (3H, s), 3,67 (3H, s), 4,03 (2H, t), 6,57 (1H, s), 6,84 (1H, s) és 7,31-7,53 (9H, m); MS (AP+ve): m/z 467, 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

E13 példa

Az A93 példa szerint járunk el [4-(2-dietilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-metil-amin (E9 példa) alkalmazásával 4-(2-dietilamino-etoxi)-3-metoxifenil-amin helyett, és 2-fluormetilfenilbórsav (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásá-

val 4-metoxifenilbórsav helyett, valamint az A51 példa szerint járunk el (*N*-dietil)etanolamin alkalmazásával 1-(2-hidroxietil)pirrolidin helyett.

E14 példa

Az E13 példa szerint járunk el 2-metilfenilbórsav (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával 4-klórfenilbórsav helyett.

E16 példa

Az E14 példa szerint járunk el 2-klórmetilfenilbórsav (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával.

E17 példa

Az E14 példa szerint járunk el 4-fluormetilfenilbórsav (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával.

E21 példa

Az E14 példa szerint járunk el 4-klórmetilfenilbórsav (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával.

E22 példa

Az E14 példa szerint járunk el 4-etilfenilbórsav (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával.

E23 példa

Az E14 példa szerint járunk el 4-*terc*-butilfenilbórsav (gyártó cég: Aldrich) alkalmazásával.

E24 példa

45 mg (0,1 mmol) 4-bifenilkarbonsav-[4-(2-dietilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-metil-amidot (E9 példa) feloldotunk 1 ml acetonitrilben, és 43 mg (0,12 mmol) *N*-fluor-*N'*-klórmetil-trietiléndiamin-bisz(tetrafluorborát)-tal kezeltük és 80 °C hőmérsékleten melegítettük 6 órán át. Az

oldószerrel elpárologtattuk és a maradékot gyorskromatográfiás eljárással tisztítottuk szilikagélen diklórmetán, metanol és vizes ammónia alkalmazásával, így a cím szerinti vegyületet kaptuk olajként.

MS (AP+ve): m/z 451 $[M+H]^+$.

E25 példa

Az E1 példa szerint járunk el 4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metil-fenil-amin (D20 példa) alkalmazásával 4-(2-diizopropilamino-etoxi)-3-metoxifenil-amin helyett és trietil-ortoacetát alkalmazásával trietil-ortoformiát helyett.

F1 példa

Az A7 példa szerint járunk el 6-fenil-nikotinsav (WO 00/06085 számú nemzetközi közzétételi irat) alkalmazásával 2'-metil-4-bifenilkarbonsav helyett, és *N*-dimetiletanolamin alkalmazásával 2-(diizopropilamino)etanol helyett.

G1 példa

Bifenil-4-karbonsav-[4-((*R*)-dietilamino-hidroxi-propoxi)-3-metoxi-fenil]-amid

845 mg (5 mmol) 4-nitro-2-metoxifenolt (gyártó cég: Aldrich) feloldottunk 25 ml DMF-ben és 200 mg nátrium-hidriddel kezeltük 60%-os olajos diszperzióként. Amikor a pezsgés befejeződött, az elegyet (*R*)-*p*-nitrofenilszulfonil-glicidollal (gyártó cég: Aldrich) kezeltük és 50 °C hőmérsékleten melegítettük keverés közben. 16 óra elteltével az elegyet hűtöttük, bepároltuk, 20 ml víz és háromszor 25 ml diklórmetán között megosztásnak vetettük alá, magné-

zium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A maradékot gyorskromatográfiás eljárással tisztítottuk szilikagélen, hexán és éter elegyének alkalmazásával, így (R)-2-(2-metoxi-4-nitro-fenoximetil)-oxiránt kaptunk halványbarna szilárd anyagként 80% hozammal.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2,79 (1H, dd), 2,95 (1H, dd), 3,41 (1H, dddd), 3,96 (3H, s), 4,06 (1H, dd), 4,43 (1H, dd), 6,98 (1H, d), 7,75 (1H, d) és 7,87 (1H, dd).

113 mg (0,5 mmol) (R)-2-(2-metoxi-4-nitro-fenoximetil)-oxirán 3 ml diklórmétánnal készült oldatát aminként 110 mg (1,5 mmol) dietil-aminnal (gyártó cég: Aldrich) és 50 μl titán-tetraizopropoxiddal (gyártó cég: Aldrich) kezeltük. Az oldatot szobahőmérsékleten 24 órán át kevertük, 1 ml vízzel kezeltük és 10 percig erőteljesen ráztuk. A kapott szuszpenziót 5 ml térfogatú hidroximátrix cartridge-on (Varian ChemElut) keresztül hajtottuk eluensként 10 ml diklórmétán alkalmazásával, így (R)-dietilamino-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-propán-2-olt kaptunk sárga olajként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1,07 (6H, t), 2,55-2,72 (7H, m), 3,94 (3H, s), 4,09-4,13 (3H, m), 6,97 (1H, d), 7,74 (1H, d) és 7,89 (1H, dd); MS (AP+ve) : m/z 299 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ezt az anyagot 5 ml etanolban oldottuk és 0,1 ml, dietil-éterrel készült 2M hidrogén-kloriddal, majd 20 mg 10%-os szénhordozós palládiummal kezeltük, és atmoszférikus nyomáson hidrogéneztek 24 órán át. Az oldaton argongázt fúvattunk át, majd celiten keresztül szűrtük és bepároltuk, így (R)-(4-amino-2-metoxi-fenoxi)-dietilamino-

-propán-2-ol-hidrokloridot kaptunk fehér kristályos szilárd anyagként.

^1H NMR (CD_3OD): δ 1,19 (6H, t), 3,36-3,45 (6H, m), 3,88 (s, 3H), 4,02-4,11 (2H, m), 4,03 (1H, m), 6,95-7,03 (2H, m) és 7,13 (1H, d).

Ennek az anyagnak 2 ml diklórmétánnal készült oldatát 280 μl (2 mmol) trietil-aminnal és 264 mg (1 mmol) trietilszilil-trifluormetánszulfonáttal kevertük. 30 perc elteltével hozzáadtunk 217 mg (1 mmol) 4-bifenilkarbonsav-kloridot (1. példa) és az elegyet 12 órán át kevertük. Az oldószerrel elpárologtattuk és a maradékot 100 ml metanolban oldottuk és 2 g kálium-karbonáttal kezeltük. 6 órán át kevertük, majd a szuszpenziót bepároltuk, 20 ml diklórmétánnal zagyot képeztünk, szűrtük és a szűrletet bepároltuk, és a maradékot gyorskromatográfiás eljárással tisztítottuk diklórmétán, metanol és vizes ammónia alkalmazásával, így a cím szerinti vegyületet kaptuk fehér színű szilárd anyagként.

^1H -NMR (CDCl_3) : δ 1,11 (6H, t), 2,61-2,78 (6H, m), 3,88 (3H, s), 3,5-4,5 (1H, vbs), 3,99-4,13 (3H, m), 6,92 (1H, d), 6,99 (1H, dd), 7,41-7,49 (3H, m), 7,56 (1H, d), 7,63 (2H, d), 7,69 (2H, d) és 7,97 (3H, d); MS (AP+ve) m/z 449 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

G5 példa

Az (R)-dietilamino-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)-propán-2-ol (G1 példa) előállítására használt eljárást követtük, de diklórmétán helyett 1,2-diklóretánt, és dietil-amin helyett diizopropil-amint használtunk. Ezenkívül az amin és az

epoxid keverékét 80 °C hőmérsékleten melegítettük 12 órán át ahelyett, hogy szobahőmérsékleten tartottuk volna 24 órán át.

G8 példa

A G1 példa szerint jártunk el (S)-p-nitrofenilszulfonil-glicidol alkalmazásával (R)-p-nitrofenilszulfonil-glicidol helyett, és pirrolidin alkalmazásával dietil-amin helyett.

G22 példa

Az A51 példa szerint jártunk el 4-dimetilamino-1-butanol [ICN-RF] alkalmazásával 1-(2-hidroxietyl)-pirrolidin helyett.

H1 példa

4-Ciklohexil-N-[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-benzamid

2,37 g (10 mmol) 1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-piperazin (WO 99/06382 számú nemzetközi közzétételi irat) 50 ml di-klórmetánnal készült oldatát 2,18 g (10 mmol) di-terc-butil-dikarbonáttal kezeltük keverés közben. Erőteljes gázfejlődés lépett fel, ami 1 óra elteltével szűnt meg. Az oldatot ezután bepároltuk, így sárga szilárd anyagként 4-(2-metoxi-4-nitrofenil)-piperazin-1-karbonsav-terc-butil-észtert kaptunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1,50 (9H, s), 3,16 (4H, t), 3,61 (4H, t), 3,96 (3H, s), 6,88 (1H, d), 7,72 (1H, d) és 7,86 (1H, dd).

Ezt az anyagot 50 ml etanolban oldottuk és 100 mg 10% fémtartalmú szénhordozós palládiummal kezeltük. A szuszpen-

ziót 1 atmoszféra nyomáson hidrogéneztek 2 órán át, majd celiten keresztül szűrtük és bepároltuk, így 4-(4-amino-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-karbonsav-*terc*-butil-észtert kaptunk barna olajként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1,48 (9H, s), 2,86-2,91 (4H, t), 3,52-3,60 (4H, t), 3,81 (3H, s), 6,226,27 (2H, m) és 6,73 (1H, d).

Ezt az anilint (61 mg, 0,2 mmol) 1 ml diklórmétánban oldottuk, és egymás után 0,5 g DIEA gyantával (gyártó cég: Argonaut Technologies) és 4-ciklohexilbenzoil-kloriddal [A36 példa] kezeltük. Az elegyet óvatosan ráztuk 12 órán át, majd szűrtük, bepároltuk, és a maradékot gyorskromatográfiás eljárással tisztítottuk szilikagélen diklórmétán, metanol és vizes ammónia alkalmazásával, így 4-(4-{[1-(4-ciklohexil-fenil)-metanoil]-amino}-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-karbonsav-*terc*-butil-észtert kaptunk fehér kristályos szilárd anyagként.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1,25-1,47 (5H, m), 1,54 (9H, s), 1,75-1,88 (5H, m), 2,56 (1H, m), 2,98 (4H, t), 3,61 (4H, t), 3,91 (3H, s), 6,87 (1H, d), 6,93 (1H, dd), 7,32 (2H, d), 7,54 (1H, s), 7,77, (1H, s) és 7,78 (2H, d); MS (AP+ve): m/z 493 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Ezt az anyagot 5 ml diklórmétánban oldottuk és 1 ml anizollal és 5 ml trifluorecetsavval kezeltük. 2 óra elteltével az oldatot bepároltuk, majd toluollal kétszer együttes bepárlásnak vetettük alá. A maradékot 10 ml diklórmétánban oldottuk, 2 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mostuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szá-

rítottuk, szűrtük és bepároltuk, így barna olajként 4-ciklohexil-*N*-(3-metoxi-4-piperazin-1-il-fenil)-benzamidot kaptunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1,22-1,87 (10, m), 2,57 (1, m), 3,04-3,12 (8H, m), 3,91 (3H, s), 6,95 (2H, bs), 7,32 (2H, d), 7,54 (1H, m), 7,77 (1H, s) és 7,78 (2H, d); MS (AP+ve): m/z 394 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

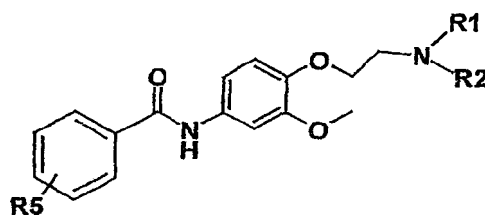
Ezt az amint (39 mg, 0,1 mmol) 3 ml etanolban oldottuk és 100 mg metaformaldehiddel, 100 mg Amberlyst cianobór-hidrid gyantával (gyártó cég: Novabiochem) és 50 μl ecetsavval kezeltük. Az elegyet szobahőmérsékleten 3 órán át kevertük, majd szűrtük, bepároltuk, és a maradékot gyors-kromatográfiás eljárással tisztítottuk szilikagélen diklórmetán, metanol és vizes ammónia alkalmazásával, így a címszerinti vegyületet kaptuk halványbarna olajként. Ezt híg ecetsavból bepároltuk, így a monoacetátsó-hidrátot kaptuk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1,22-1,45 (5H, m), 1,76-1,87 (5H, m), 2,02 (6H, 2xs), 2,56 (1H, m), 3,22-3,23 (4H, t), 3,29-3,30 (4H, t), 3,88 (3H, s), 6,86 (1H, d), 6,94 (1H, dd), 7,30 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,79 (2H, d), 7,98 (1H, s) és 8,54 (4H, bs); MS (AP+ve): m/z 408 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Az alábbi táblázatokban példákat mutatunk be, amelyek a találmányt illusztrálják, de semmiképpen sem korlátozzák.

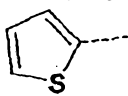
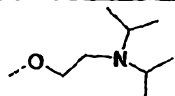
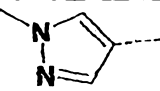
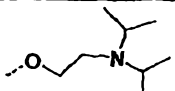
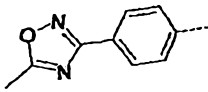
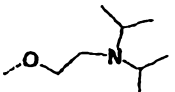
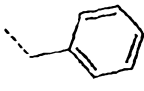
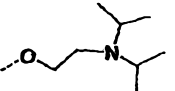
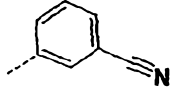
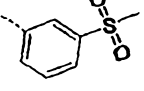
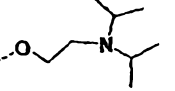
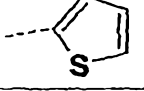
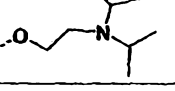
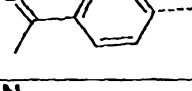
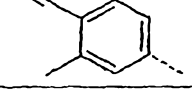
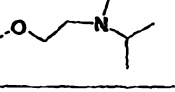
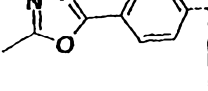
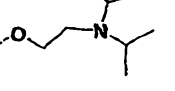
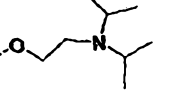
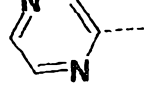
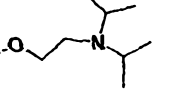
A táblázat

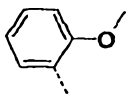
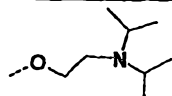
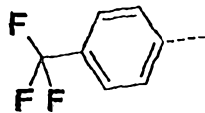
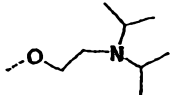
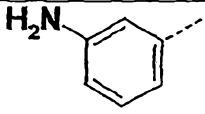
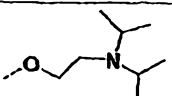
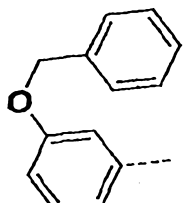
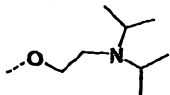
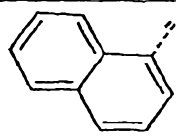
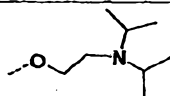
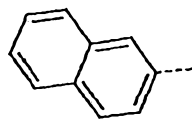
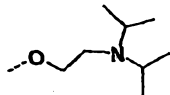
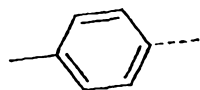
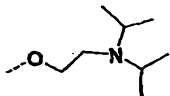
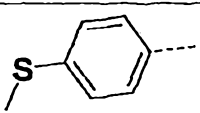
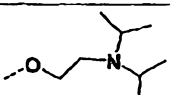
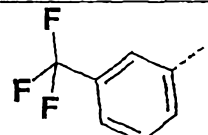
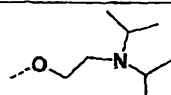
Az (I) általános képletű vegyületek részhalmazát képező (II) általános képletű vegyületek, ahol A jelentése hidrogénatom és OMe képletű csoport, R3 jelentése hidrogénatom, X jelentése oxigénatom, Y jelentése CH₂CH₂, Z jelentése kötés, R4 jelentése Ph és R5 vagy meta- vagy para-helyzetben van az R4-en

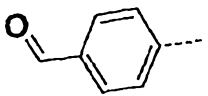
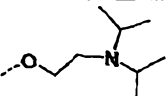
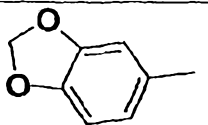
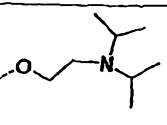
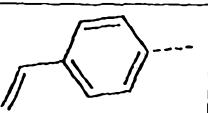
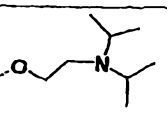
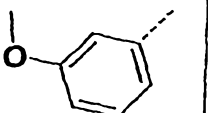
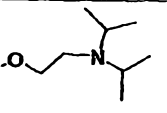
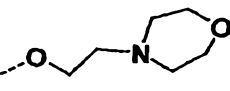
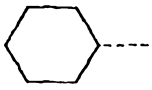
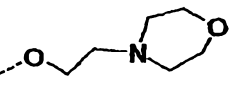
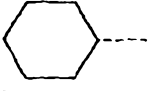
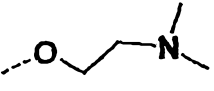
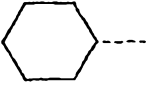
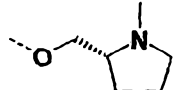
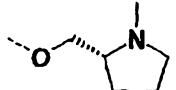
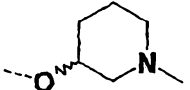
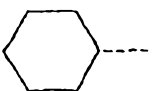
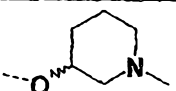


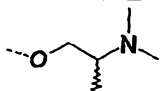
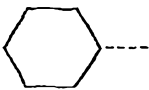
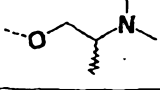
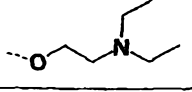
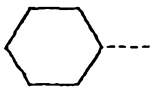
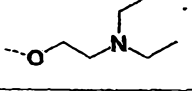
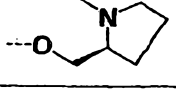
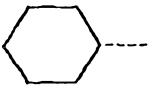
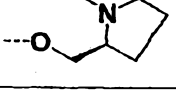
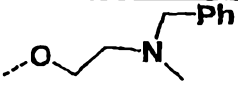
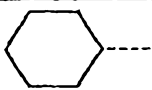
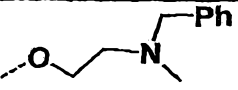
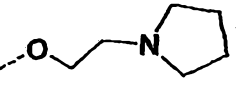
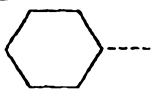
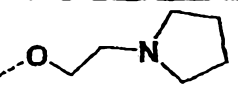
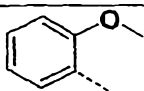
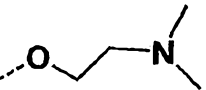
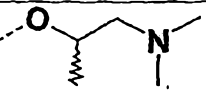
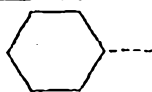
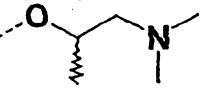
(II)

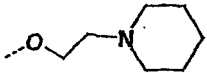
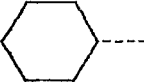
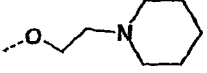
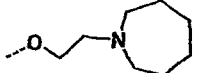
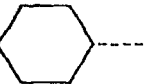
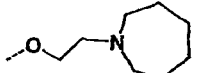
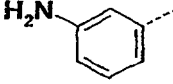
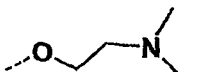
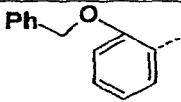
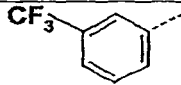
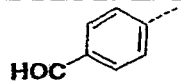
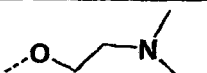
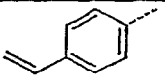
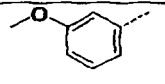
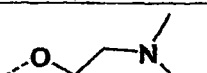
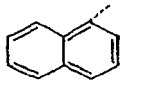
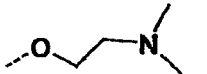
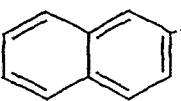
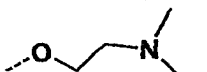
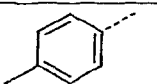
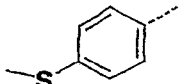
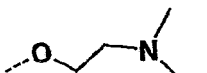
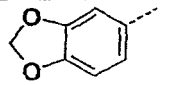
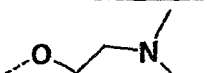
Példa száma	R5		meta / para	[M+H] ⁺	Eljárás
A1	Ph		p	447	A7
A2			p	453	A7
A3			p	437	A7
A4	Ph		m	447	A7
A5			p	448	A7
A6			p	489	A7
A7			p	461	A7
A8			p	453	A7

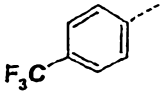
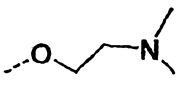
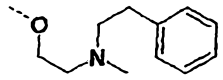
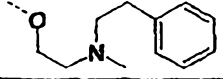
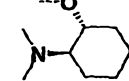
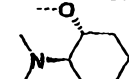
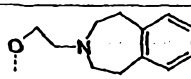
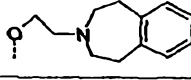
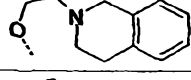
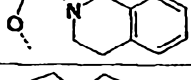
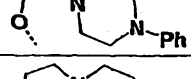
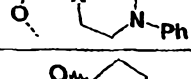
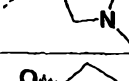
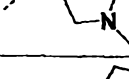
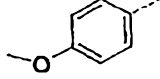
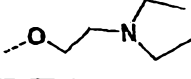
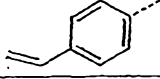
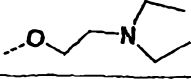
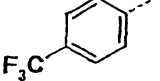
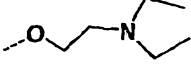
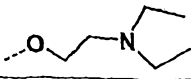
A9			p	453	A7
A10			p	451	A7
A11			p	529	A7
A12			p	461	A7
A13			m	472	A7
A14			p	525	A7
A15			m	453	A7
A16			m	453	A7
A17			p	489	A7
A18			p	486	A7
A19			p	529	A7
A20			p	453	A7
A21			p	449	A7

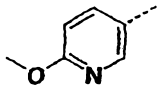
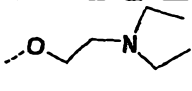
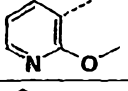
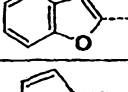
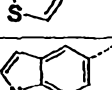
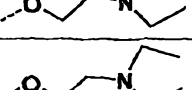
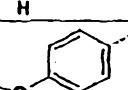
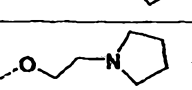
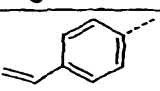
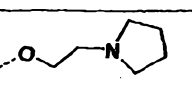
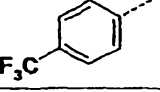
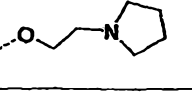
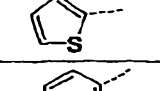
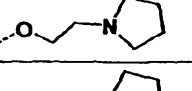
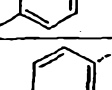
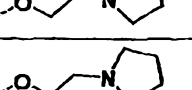
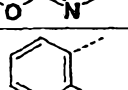
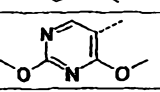
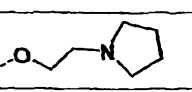
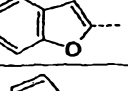
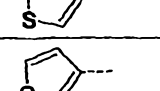
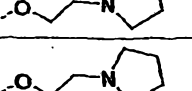
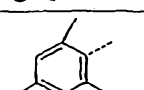
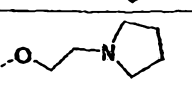
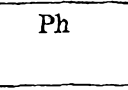
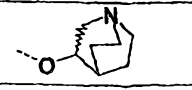
A22			p	477	A22
A23			p	515	A22
A24			p	462	A22
A25			p	553	A22
A26			p	497	A22
A27			p	497	A22
A28			p	461	A22
A29			p	493	A22
A30			p	515	A22

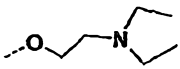
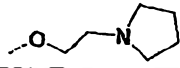
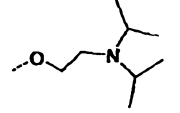
A31			p	475	A22
A32			p	491	A22
A33			p	473	A22
A34			p	477	A22
A35	Ph		p	433	A51
A36			p	439	A51
A37	Ph		p	397	A51
A38			p	391	A51
A39			p	423	A51
A40	Ph		p	417	A51
A41	Ph		p	417	A51
A42			p	423	A51

A43	Ph		p	405	A51
A44			p	411	A51
A45	Ph		p	419	A51
A46			p	425	A51
A47	Ph		p	417	A51
A48			p	423	A51
A49	Ph		p	467	A51
A50			p	473	A51
A51	Ph		p	417	A51
A52			p	423	A51
A53			p	421	A22
A54	Ph		p	405	A51
A55			p	411	A51

A56	Ph		p	431	A51
A57			p	437	A51
A58	Ph		P	445	A51
A59			P	451	A51
A60			p	406	A60
A61			p	497	A63
A62			p	459	A63
A63			p	419	A63
A64			p	417	A63
A65			p	421	A63
A66			p	441	A63
A67			p	441	A63
A68			p	404	A63
A69			p	437	A63
A70			p	434	A63

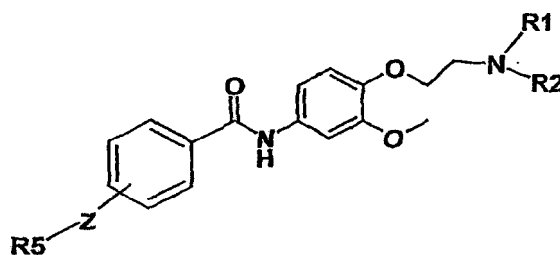
A71			p	459	A63
A72	Ph		p	481	A51
A73			p	487	A51
A74	Ph		p	445	A51
A75			p	451	A51
A76	Ph		p	493	A51
A77			p	499	A51
A78	Ph		p	479	A51
A79			p	485	A51
A80	Ph		p	508	A51
A81			p	514	A51
A82	Ph		p	403	A51
A83			p	409	A51
A84			p	449	A84
A85			p	445	A88
A86			p	487	A88
A87			p	425	A88

A88			p	450	A88
A89			p	450	A88
A90			p	459	A88
A91			p	425	A88
A92			p	458	A88
A93			p	447	A93
A94			p	443	A93
A95			P	485	A93
A96			p	423	A93
A97			p	431	A93
A98			p	448	A93
A99			p	431	A93
A100			p	479	A93
A101			p	457	A93
A102			p	423	A93
A103			p	407	A93
A104			p	459	A93
A105	Ph		p	429	A105

A106			p	426	A107
A107			p	424	A107
A108			p	454	A107

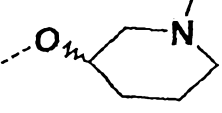
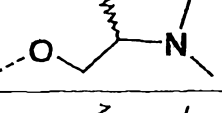
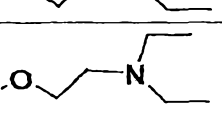
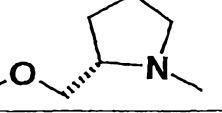
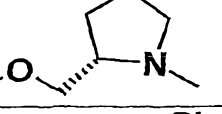
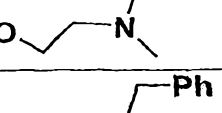
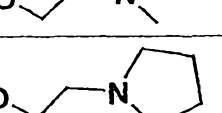
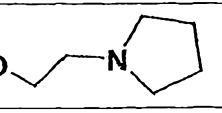
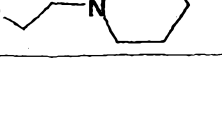
B táblázat

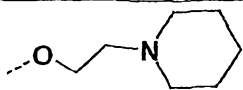
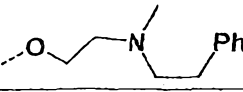
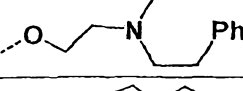
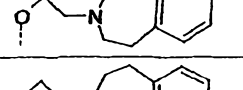
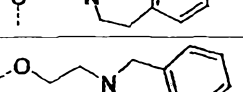
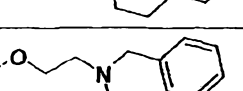
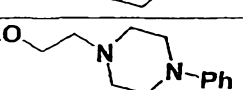
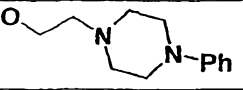
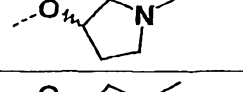
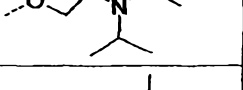
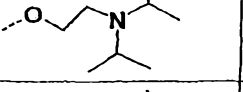
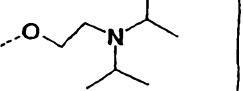
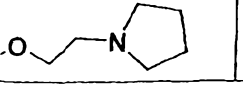
Az (I) általános képletű vegyületek részhalmazát képező (III) általános képletű vegyületek, ahol A jelentése hidrogénatom és OMe képletű csoport, R1 és R2 jelentése Me₂, R3 jelentése hidrogénatom, X jelentése oxigénatom, Y jelentése CH₂CH₂, Z jelentése oxigénatom, CH₂ vagy NH képletű csoport; R4 jelentése Ph, R5 jelentése Ph és Z meta- vagy para-helyzetben van az R4-en



(III)

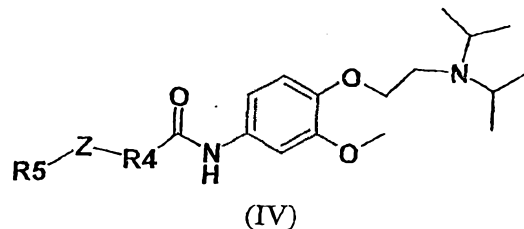
Példa száma	Z	meta / para		[M+H] ⁺	Eljárás
B1	O	m		463	B1
B2	CH ₂	p		461	B1
B3	O	m		229	A51
B4	CH ₂	p		4447	A51
B5	O	m		407	A51
B6	CH ₂	p		405	A51
B7	O	m		433	A51
B8	CH ₂	p		431	A51

B9	O	m		433	A51
B10	CH ₂	p		431	A51
B11	O	m		421	A51
B12	CH ₂	p		419	A51
B13	O	m		435	A51
B14	CH ₂	p		433	A51
B15	O	m		433	A51
B16	CH ₂	p		431	A51
B17	O	m		483	A51
B18	CH ₂	p		481	A51
B19	O	m		433	A51
B20	CH ₂	p		431	A51
B21	CH ₂	p		419	A51
B22	O	m		447	A51

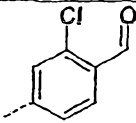
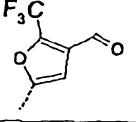
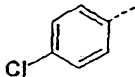
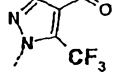
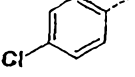
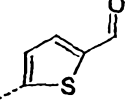
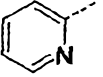
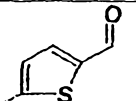
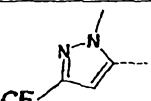
B23	CH ₂	p		445	A51
B24	O	m		497	A51
B25	CH ₂	p		495	A51
B26	O	m		509	A51
B27	CH ₂	p		507	A51
B28	O	m		495	A51
B29	CH ₂	p		493	A51
B30	O	m		524	A51
B31	CH ₂	p		522	A51
B32	O	m		419	A51
B33	CH ₂	p		417	A51
B34	CH ₂	m		461	B1
B35	O	p		463	B1
B36	NH	p		462	B37
B37	NH	p		432	B37

C táblázat

Az (I) általános képletű vegyületek részhalmazát képező (IV) általános képletű vegyületek, ahol A jelentése hidrogénatom és OMe képletű csoport, R1 és R2 jelentése Me₂, R3 jelentése hidrogénatom, X jelentése oxigénatom, Y jelentése CH₂CH₂, R4, R5 jelentése helyettesített fenil- vagy heterociklusos csoport

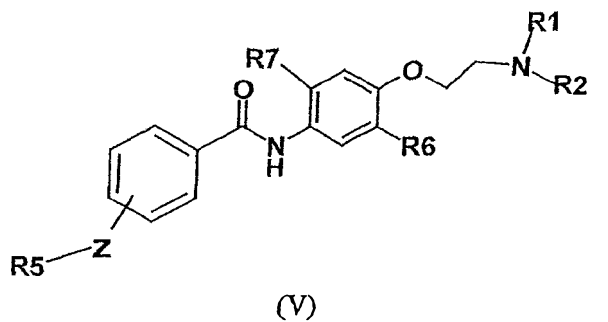


Példa száma	Z	3/4 szubsztitúció a C=O ₁ -hoz képest	R4	R5	[M+H] ⁺	Eljárás
C1	kötés	4		Ph	461	C1
C2	kötés	4		Ph	477	C1
C3	kötés	4		Ph	461	C1
C4	kötés	3		Ph	453	C1
C5	O	3			521, 523, 525	C1
C6	kötés	3		Ph	451	C1
C7	kötés	4		Ph	448	C1

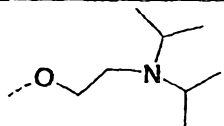
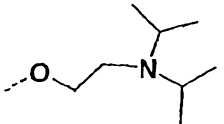
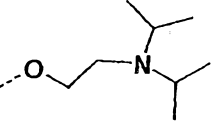
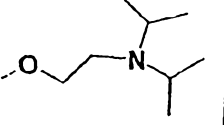
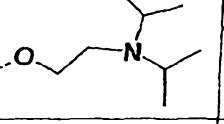
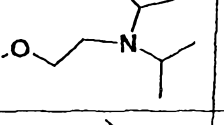
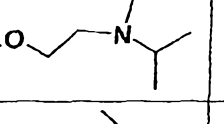
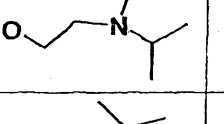
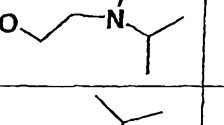
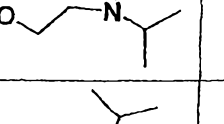
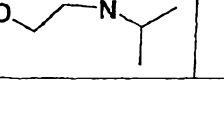
C8	kötés	4		Ph	481, 483	C1
C9	kötés	3			539, 541	C1
C10	kötés	3			539	C1
C11	kötés	3			453	C1
C12	kötés	3			525	C1

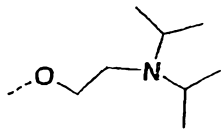
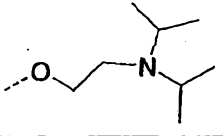
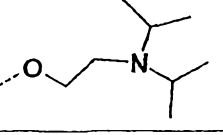
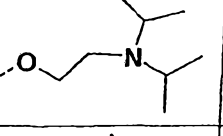
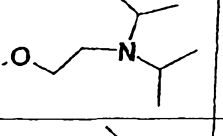
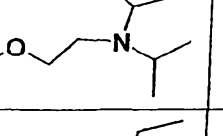
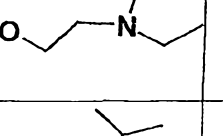
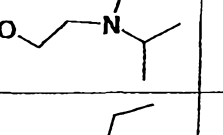
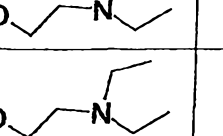
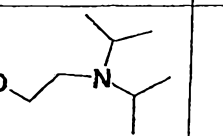
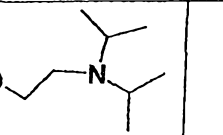
D táblázat

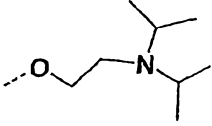
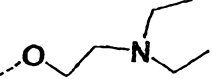
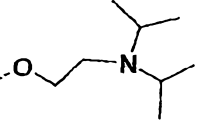
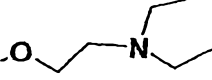
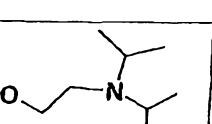
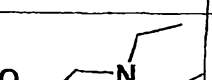
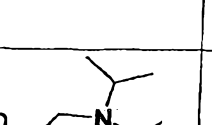
Az (I) általános képletű vegyületek részhalmazát képező (V) általános képletű vegyületek, ahol R3 jelentése hidrogénatom, X jelentése oxigénatom, Y jelentése CH₂CH₂, Z jelentése oxigénatom, CH₂, NH képletű csoport vagy kötés; R4 jelentése Ph, R5 jelentése Ph vagy ciklohexilcsoport (Cy), és Z meta- vagy para-helyzetben van az R4-en



Példa száma	Z	R6	R7	R5	meta / para		[M+H] +	Eljárás
D1	kötés	Cl	H	Ph	p		452, 454	D1
D2	O	Cl	H	Ph	m		468, 470	D1
D3	CH ₂	Cl	H	Ph	p		466, 468	D1
D4	kötés	Cl	H	Cy	p		458, 460	D1
D5	kötés	H	Cl	Ph	p		452, 454	D5
D6	O	H	Cl	Ph	m		468, 470	D5

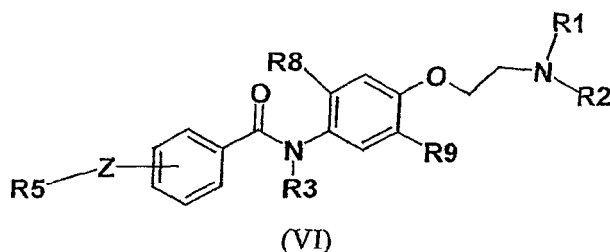
D7	CH ₂	H	Cl	Ph	p		466, 468	D5
D8	kötés	H	Cl	Cy	p		458, 460	D5
D9	kötés	F	H	Ph	p		435	D9
D10	CH ₂	F	H	Ph	p		449	D9
D11	kötés	F	H	Ph	p		441	D9
D12	kötés	H	F	Ph	p		435	D12
D13	O	H	F	Ph	m		451	D12
D14	CH ₂	H	F	Ph	p		449	D12
D15	kötés	H	F	Cy	p		441	D12
D16	kötés	Me	H	Ph	p		431	D16
D17	O	Me	H	Ph	m		447	D16

D18	CH ₂	Me	H	Ph	p		445	D16
D19	kötés	Me	H	Cy	p		437	D16
D20	kötés	H	Me	Ph	p		431	D20
D21	O	H	Me	Ph	m		447	D20
D22	CH ₂	H	Me	Ph	p		445	D20
D23	kötés	H	Me	Cy	p		437	D20
D24	kötés	COCH ₃	H	Ph	p		431	D24
D25	kötés	OMe	CHO	Ph	p		475	D25
D26	kötés	CH(OH)CH ₃	H	Ph	p		433	D26
D27	kötés	Et	H	Ph	p		417	D27
D28	kötés	H	H	Ph	p		417	D28
D29	O	H	H	Ph	m		433	D28

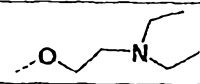
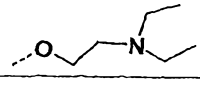
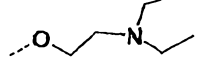
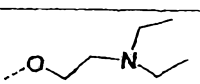
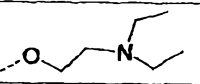
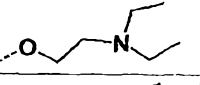
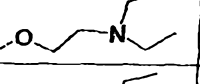
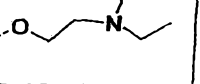
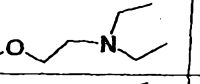
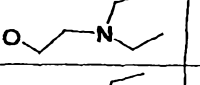
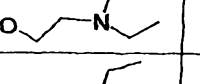
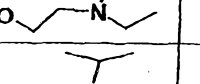
D30	kötés	H	H	Ph	p		361	D30
D31	O	H	H	Ph	p		433	D28
D32	O	H	H	Ph	p		405	D32
D33	O	H	H	Ph	m		405	D32
D34	kötés	H	H	Cy	p		423	D28
D35	kötés	H	H	Cy	p		395	D32
D36	CH ₂	H	H	Ph	p		431	D28
D37	CH ₂	H	H	Ph	p		403	D32
D38	kötés	H	H	p-EtPh	p		445	D38
D39	kötés	H	H	p-EtPh	p		417	D39

E táblázat

Az (I) általános képletű vegyületek részalmazát képező (VI) általános képletű vegyületek, ahol A jelentése hidrogénatom, klór-, fluoratom és OMe képletű csoport, X jelentése oxigénatom, Y jelentése CH_2CH_2 , R4 jelentése fenilcsoport, R5 jelentése fenil- vagy ciklohexilcsoport (Cy), Z jelentése oxigénatom, CH_2 csoport vagy kémiai kötés

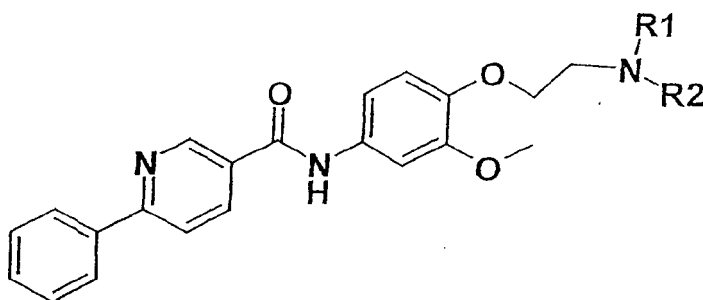


Példa száma	Z	o/p	R3	R8	R9	R5		[M+H] +	Eljárás
E1	kötés	p	Me	H	MeO	Ph		461	E1
E2	O	m	Me	H	MeO	Ph		477	E1
E4	CH_2	p	Me	H	MeO	Ph		475	E1
E5	kötés	p	Me	H	MeO	Cy		467	E1
E6	kötés	p	Et	H	MeO	Ph		447	E1
E7	kötés	p	Et	H	MeO	Ph		445	E1
E8	kötés	p	Me	H	MeO	Ph		431	E1
E9	kötés	p	Me	H	MeO	Ph		433	E1
E10	kötés	p	Et	H	MeO	Cy		453	E1
E11	kötés	p	Et	H	MeO	Cy		451	E1
E12	kötés	p	Me	Cl	MeO	Ph		468, 470	E12

E13	kötés	P	Me	H	MeO	2-F-Ph		451	E13
E14	kötés	p	Me	H	MeO	2-Me-Ph		447	E14
E15	kötés	p	Me	H	MeO	2-MeO-Ph		463	E14
E16	kötés	p	Me	H	MeO	2-Cl-Ph		468, 470	E14
E17	kötés	p	Me	H	MeO	4-F-Ph		451	E14
E18	kötés	p	Me	H	MeO	4-F ₃ C-Ph		501	E14
E19	kötés	p	Me	H	MeO	4-Me-Ph		447	E14
E20	kötés	p	Me	H	MeO	4-MeO-Ph		463	E14
E21	kötés	p	Me	H	MeO	4-Cl-Ph		468, 470	E14
E22	kötés	p	Me	H	MeO	4-Et-Ph		461	E14
E23	kötés	p	Me	H	MeO	4tBu-Ph		489	E14
E24	kötés	p	Me	F	MeO	Ph		451	E24
E25	kötés	p	Et	H	Me	Ph		459	E25
E26	kötés	p	Et	H	Me	Cy		465	E25
E27	CH ₂	P	Et	H	Me	Ph		473	E25

F táblázat

Az (I) általános képletű vegyületek részhalmazát képező (VII) általános képletű vegyületek, ahol A jelentése hidrogénatom és OMe képletű csoport, X jelentése oxigénatom, R4 jelentése 3-piridilcsoport, R5 jelentése fenilcsoport, Z jelentése para-helyzetű kötés

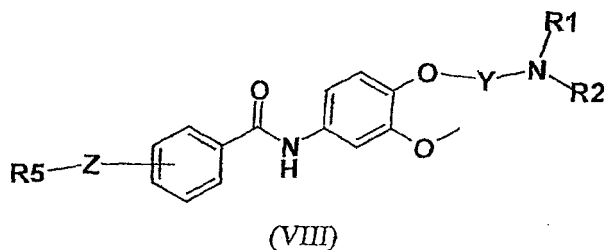


(VII)

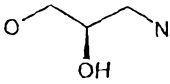
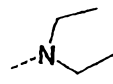
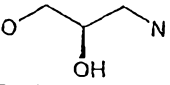
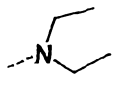
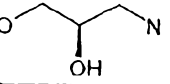
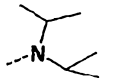
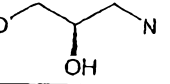
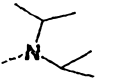
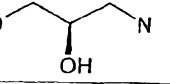
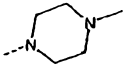
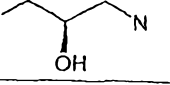
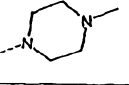
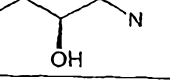
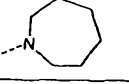
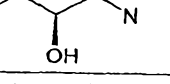
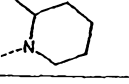
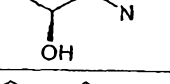
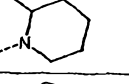
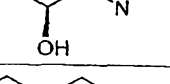
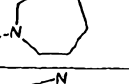
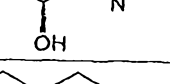
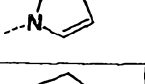
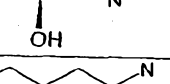
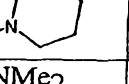
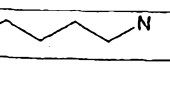
Példa száma		[M+H] ⁺	Eljárás
F1	R1 = R2 = Me	392	F1
F2		418	F1
F3		418	F1
F4		448	F1

G táblázat

Az (I) általános képletű vegyületek részhalmazát képező (VIII) általános képletű vegyületek, ahol A jelentése hidrogénatom és OMe képletű csoport, R3 jelentése hidrogénatom, X jelentése oxigénatom, R4 jelentése fenilcsoport, Z jelentése oxigénatom, CH₂ csoport vagy egy kémiai kötés és R5 jelentése Ph vagy ciklohexilcsoport (Cy), Y jelentése adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált 3- vagy 4-szénatomos lánc.

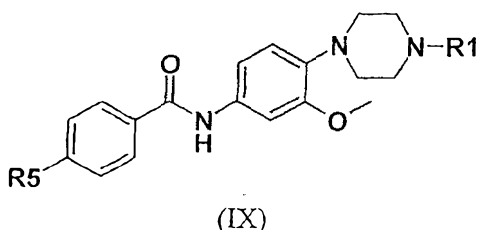


Példa száma	Z	m/p	R5	XYN		[M+H] ⁺	Eljárás
G1	kötés	p	Ph			449	G1
G2	kötés	p	Ph			461	G1
G3	kötés	p	Ph			476	G1
G4	kötés	p	Ph			476	G1
G5	kötés	p	Ph			465	G5
G6	kötés	p	Ph			475	G1
G7	kötés	p	Ph			475	G1
G8	kötés	p	Cy			453	G8
G9	kötés	p	Ph			447	G8

G10	kötés	p	Cy			455	G8
G11	kötés	p	Ph			449	G8
G12	kötés	p	Cy			483	G5,G8
G13	kötés	p	Ph			477	G5,G8
G14	kötés	p	Cy			482	G8
G15	kötés	p	Ph			476	G8
G16	kötés	p	Cy			481	G8
G17	kötés	p	Cy			481	G8
G18	kötés	p	Ph			475	G8
G19	kötés	p	Ph			475	G8
G20	kötés	p	Ph			444	G8,G5
G21	kötés	p	Ph			461	G8
G22	kötés	P	Ph		NMe ₂	419	G22
G23	O	m	Ph		NMe ₂	435	G22
G24	CH ₂	p	Ph		NMe ₂	433	G22
G25	kötés	p	Cy		NMe ₂	425	G22

H táblázat

Az (I) általános képletű vegyületek részhalmazát képező (IX) általános képletű vegyületek, ahol A jelentése hidrogénatom és OMe képletű csoport, R3 jelentése hidrogénatom, X jelentése nitrogénatom, R4 jelentése fenilcsoport, Z jelentése egy para-helyzetű kötés és R5 jelentése Ph vagy ciklohexilcsoport (Cy), Y és R2 piperaznil gyűrűt képez X és N között



Példa száma	R5	R1	[M+H] ⁺	Eljárás
H1	Cy	Me	408	H1
H2	Cy	Et	436	H1
H3	Cy	iPr	422	H1

A találmány szerinti vegyületek aktivitása megállapítható a 11CBy receptorokhoz történő kompetitív kötődési vizsgálatokkal az alábbiak szerint.

Radioligandum kötődési vizsgálatok

A radioligandum kötődési vizsgálatokat alaposan mosott, a 11CBy receptorokat stabilan expresszáló HEK293 sejtekből származó membránokon végeztük. A membránokat (5-15 mg fehérje) 0,22 nM [125I]-melanin-koncentráló hormonnal (az NEN-től) inkubáltuk a versentő vizsgálandó vegyületek jelenlétében vagy távollétében 45 percig 37 °C hőmérsékleten pH=7,4 pufferben, amely 50 mM triszt és 0,2% BSA-t tartalmazott. A nem specifikus kötődést 0,1 mM melanin-koncentrá-

ló hormon (a Bachem cégtől) alkalmazásával határoztuk meg. A vizsgálandó vegyületeket 10 M és 10 pM közötti koncentrációkban adtuk hozzá 10 koncentrációlépésben. Az inkubálást követően a reakciót GF/B szűrőkön keresztül való szűréssel megállítottuk, és négyszer 1 ml jéghideg 50 mM trisz-pufferrel mosást végeztünk. A szűrlethez Microscing 20-at (Packard) adtunk, és a radioaktivitást Packard TopCount típusú számlálóval mértük.

A vizsgálandó vegyület jelenlétében mért megkötött beütésszám/perc (cpm) értéket a vizsgálandó vegyület távollétében mért megkötött cpm hányadaként fejeztük ki, és a vegyület koncentrációjának függvényében ábrázoltuk. Ebből IC₅₀-et határoztunk meg, amelyből kiszámoltuk a pKi értéket.

A találmány szerinti vegyületek közül a leghatékonyabbak pKi értékei a 7,1-7,8 tartományban vannak, ezekre adunk példát az alábbi táblázatban.

Példa száma	pKi tartomány
A48	7,5-7,8
B2	7,1-7,4
C8	7,1-7,4
D15	7,5-7,8
E9	7,5-7,8
F4	7,1-7,4
G1	7,1-7,4
H1	7,1-7,4

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászati lag elfogadható sóik vagy szolvátjaik, ahol a képletben mindegyik A jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben hidroxilcsoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkenil- vagy 1-6 szénatomos acilcsoport, vagy halogénatom vagy hidroxilcsoport, CN vagy CF₃ képletű csoport;
- R3 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport,
- R4 jelentése adott esetben helyettesített aromás karbo-ciklusos vagy heterociklusos gyűrű,
- Z jelentése oxigén- vagy kénatom, vagy egy NH vagy CH₂ csoport, vagy egyes kötés, az R4 3- vagy 4-helyzetében a karbonilcsoporthoz képest,
- R5 jelentése adott esetben helyettesített aromás karbo-ciklusos vagy heterociklusos gyűrű, vagy egy adott esetben helyettesített, telített vagy telítetlen, karbo-ciklusos vagy heterociklusos gyűrű,
- Q jelentése -X-Y-NR₁R₂ általános képletű csoport,
- (a) ahol X jelentése oxigén- vagy kénatom;
- Y jelentése adott esetben hidroxilcsoporttal helyettesített egyenes vagy elágazó láncú 2-4 szénatomos alkilén-csoport vagy pedig 5-6 szénatomos cikloalkilén-csoport,
- R1 és R2 jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil-, fenil(1-6 szénatomos alkil)csoport; vagy

(b) ahol X jelentése oxigén- vagy kénatom;

Y jelentése egyenes vagy elágazó láncú, adott esetben hidroxilcsoporttal helyettesített 2-4 szénatomos alkilénecsoporthoz,

R1 és R2 egymással összekapcsolódik, így 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrűt képez, amely egy vagy több heteroatomot tartalmaz oxigén-, kén- vagy nitrogénatomok közül, ahol a gyűrűbeli nitrogén- vagy szénatomok adott esetben Ra, -CO-Ra, -CO-NH-Ra, vagy CO-O-Ra általános képletű csoporttal szubsztituáltak, ahol Ra jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil- vagy arilcsoport; és az 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrű adott esetben kondenzált egy adott esetben szubsztituált benzolgyűrűvel, vagy az 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrű egy egyűrűs atomja adott esetben egyes kötésen vagy metilénecsoporthoz keresztül Y-hoz kapcsolódik; vagy

(c) ahol X jelentése oxigén- vagy kénatom,

Y jelentése 2-4 szénatomos alkilénecsoporthoz,

R1 jelentése 2-4 szénatomos alkilénecsoporthoz, amely Y-hoz kapcsolódik, így 5- vagy 6-tagú gyűrűt képez, és R2 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy

(d) ahol X jelentése nitrogénatom,

Y jelentése 2-4 szénatomos alkilénecsoporthoz,

R1 jelentése 2-4 szénatomos alkilénecsoporthoz, amely X-hez kapcsolódik, így 5- vagy 6-tagú gyűrűt képez, és R2 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport;

alkalmazása emlősökben a Rendellenességek kezelésére szánt gyógyászati készítmény előállítására.

2. Az 1. igénypontban definiált (I) általános képletű vegyület vagy annak sója vagy szolvátja, ahol a képletben R3 jelentése metil- vagy etilcsoport.

3. A 2. igénypont szerinti vegyület, amely az E táblázatban felsorolt vegyületek egyike.

4. Az 1. igénypontban definiált (I) általános képletű vegyületek, sóik vagy szolvátjaik az alábbi vegyületek kivételével:

N-[4-[2-[bisz(1-metiletil)amino]etoxi]-2-fluorfenil]-[1,1'-bifenil]-4-karboxamid,

N-[4-[2-[bisz(1-metiletil)amino]etoxi]fenil]-[1,1'-bifenil]-4-karboxamid,

bifenil-4-karbonsav-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-amid,

N-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-benzamid,

N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-benzamid,

N-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-3-fenoxi-benzamid,

N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-3-fenoxi-benzamid,

4-ciklohexil-N-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-benzamid,

4-ciklohexil-N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-benzamid,

4-benzil-N-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-benzamid,

4-benzil-N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-benzamid,

4'-etil-bifenil-4-karbonsav-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-amid és

4'-etil-bifenil-4-karbonsav-[4-(2-dietilamino-etoxi)-
-fenil]-amid.

5. Eljárás a 2. igénypontban definiált (I) általános képletű vegyület, annak sója vagy szolvátja előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (X) általános képletű vegyület, ahol R5, Z és R4 jelentése az 1. igénypontban az (I) általános képletnél megadott és L jelentése távozó csoport, egy (XI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol Q és A jelentése az 1. igénypontban a (I) általános képletnél megadott és R3 jelentése metil- vagy etilcsoport.

6. Eljárás az 1. igénypontban definiált (I) általános képletű vegyület, annak sója vagy szolvátja előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (X) általános képletű vegyület, ahol R5, Z és R4 jelentése az 1. igénypontban az (I) általános képletnél megadott, egy (XI) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol Q, A és R3 jelentése az 1. igénypontban megadott, azzal a megkötéssel, hogy az alábbi vegyületek előállítási eljárása ki van zárva:

N-[4-[2-[bisz(1-metiletil)amino]etoxi]-2-fluorfenil]-[1,1'-
-bifenil]-4-karboxamid,

N-[4-[2-[bisz(1-metiletil)amino]etoxi]fenil]-[1,1'-bife-
nil]-4-karboxamid,

bifenil-4-karbonsav-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-
-amid,

N-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-benzamid,

N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-4-fenoxi-benzamid,

N-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-3-fenoxi-benzamid,

N-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-3-fenoxi-benzamid,
4-ciklohexil-*N*-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-benzamid,
4-ciklohexil-*N*-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-benzamid,
4-benzil-*N*-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-benzamid,
4-benzil-*N*-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-benzamid,
4'-etil-bifenil-4-karbonsav-[4-(2-diizopropilamino-etoxi)-fenil]-amid és
4'-etil-bifenil-4-karbonsav-[4-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-amid.

7. Gyógyászati készítmény a Rendellenességek közül egy vagy több kezelésére és/vagy megelőzésére, amely egy találmány szerinti vegyületet vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját vagy szolvátját és gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot tartalmaz.

8. A találmány szerinti vegyület, annak gyógyászatilag elfogadható sója vagy szolvátja alkalmazása egy vagy több Rendellenesség kezelésére és/vagy megelőzésére szánt gyógyászati készítmény előállítására.

9. A találmány szerinti új vegyület, annak gyógyászatilag elfogadható sója vagy szolvátja terápiás alkalmazásra különösen egy vagy több Rendellenesség kezelésére és/vagy megelőzésére történő alkalmazásra.

10. Humán 11CBy receptor antagonistá alkalmazása cukorbetegség, major depresszió, mániás depresszió, szorongás,

skizofrénia és alvási rendellenességek kezelésére szánt
gyógyászati készítmény előállítására.

SmithKline Beecham P.L.C.

helyett meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Kmethy,

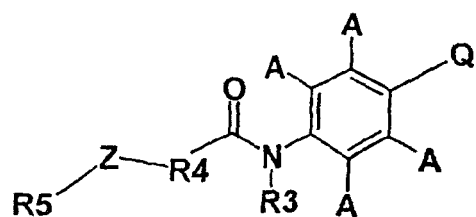
Kmethy Boglárka

szabadalmi ügyvivőjelölt

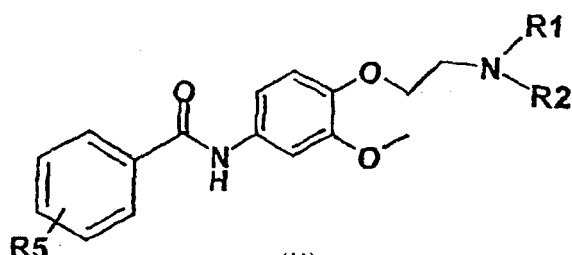
Holdat nyzzal

2005. 10. 07.

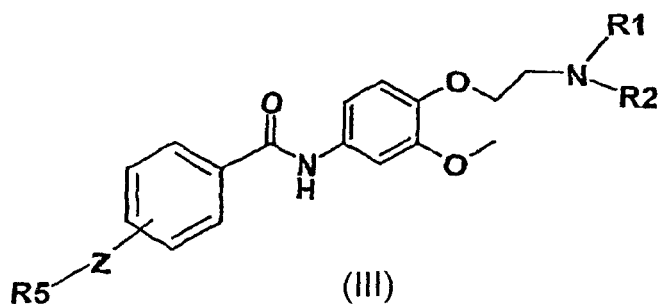
PK



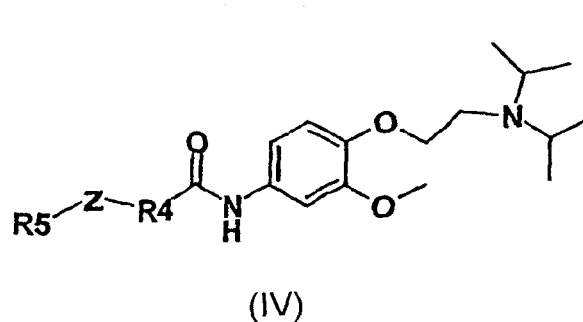
(I)



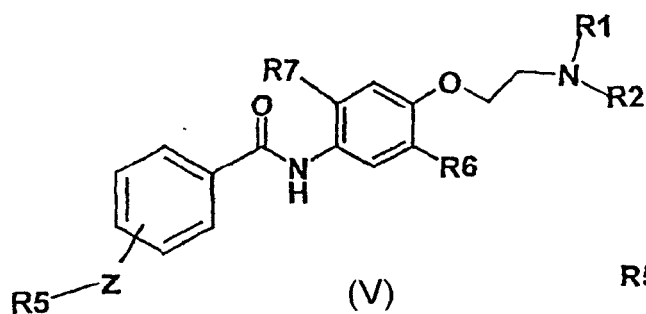
(II)



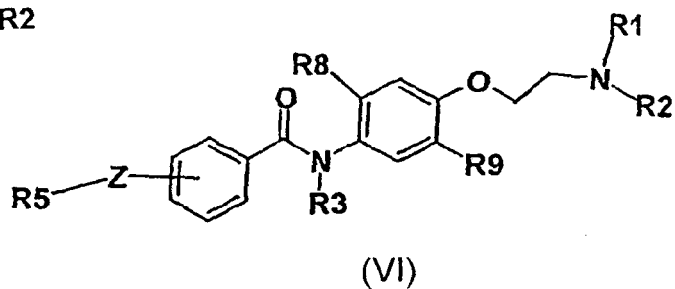
(III)



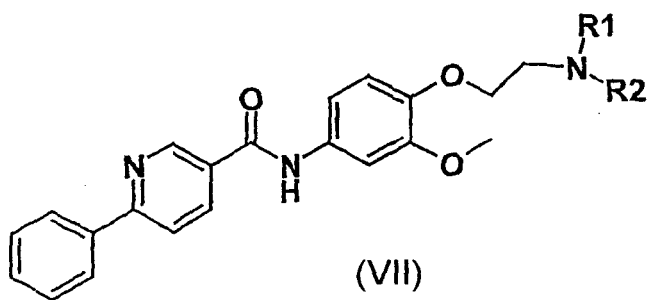
(IV)



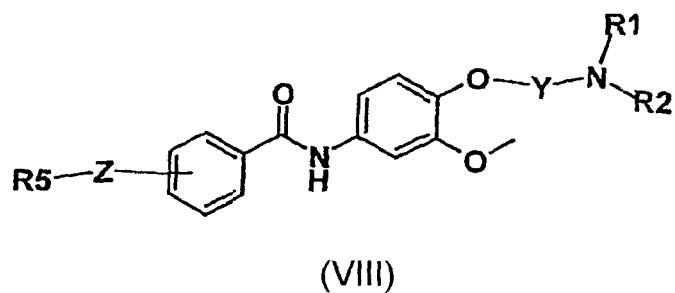
(V)



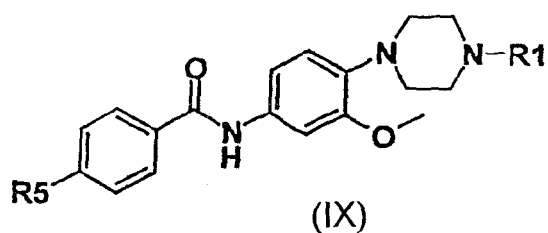
(VI)



(VII)



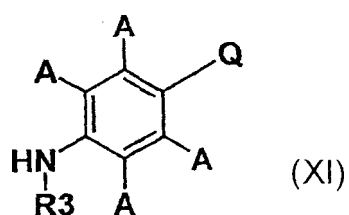
(VIII)



(IX)

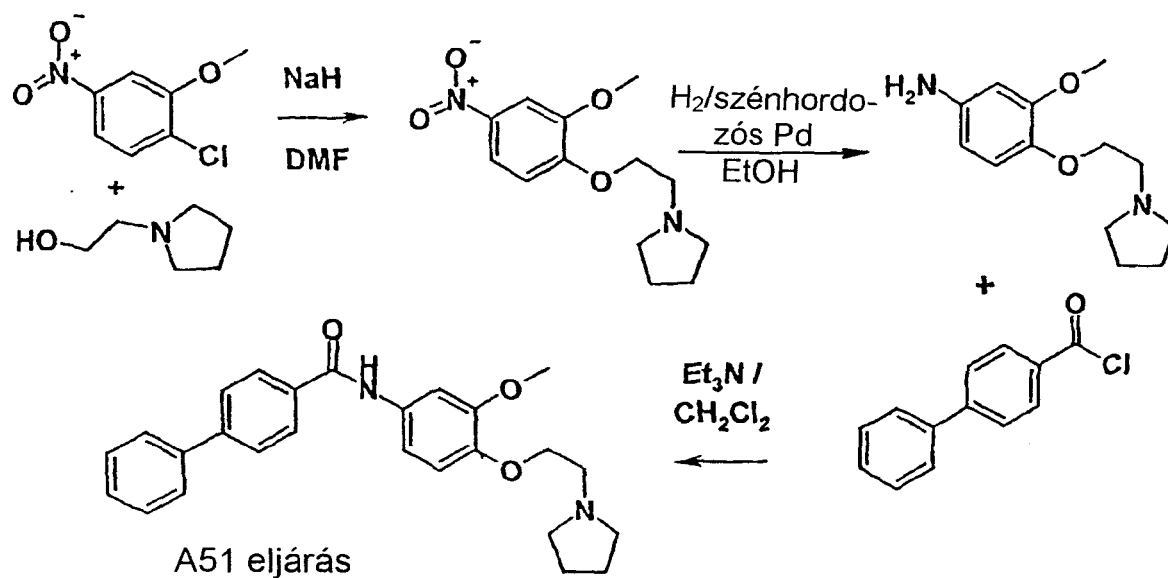
R5-Z-R4-COL

(X)

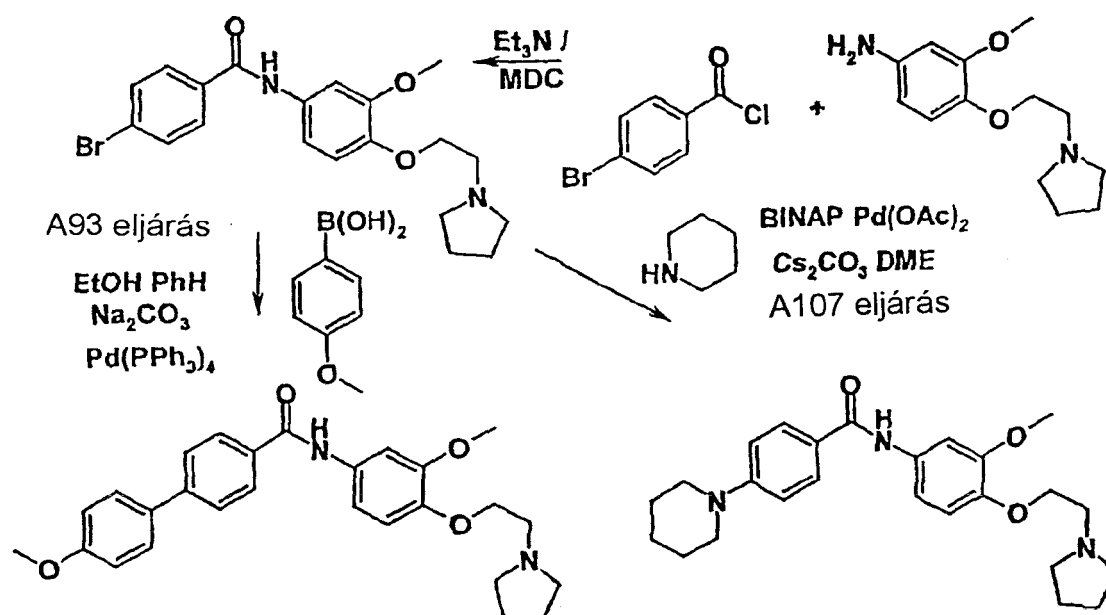


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1. reakcióvázlat



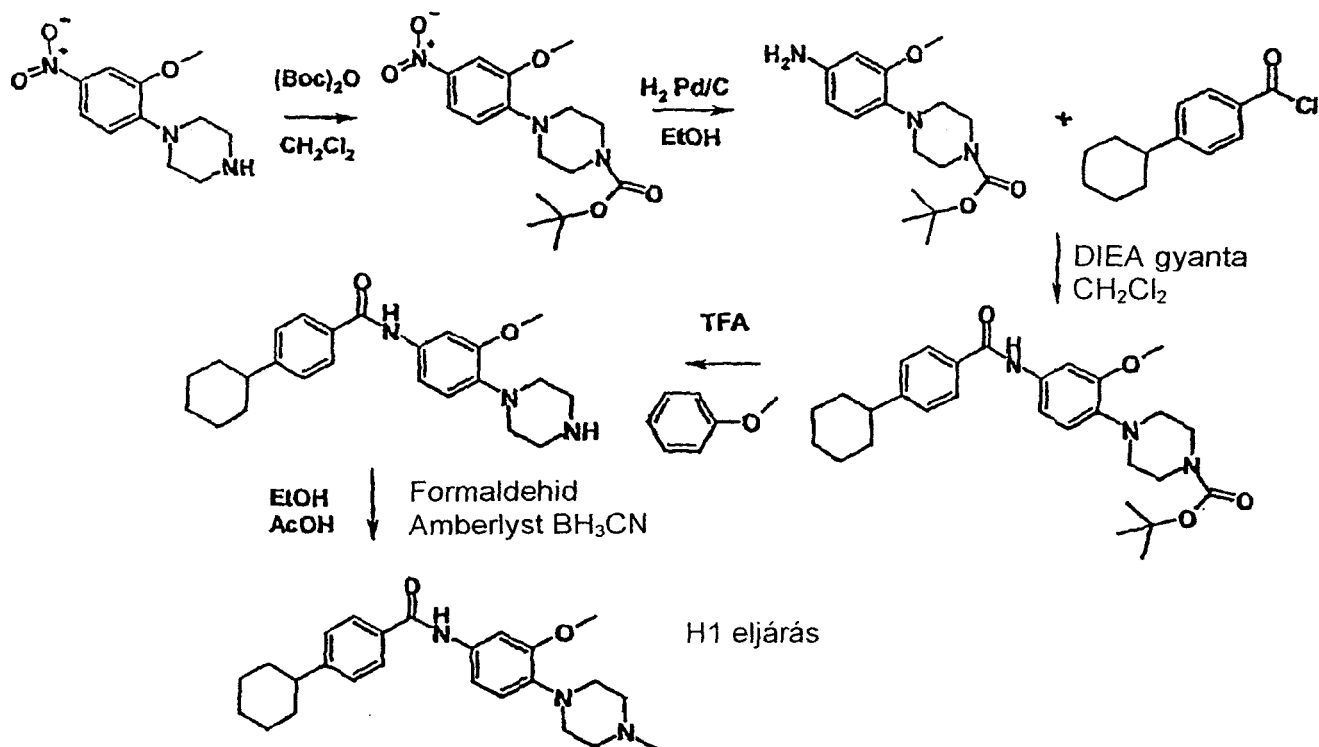
2. reakcióvázlat



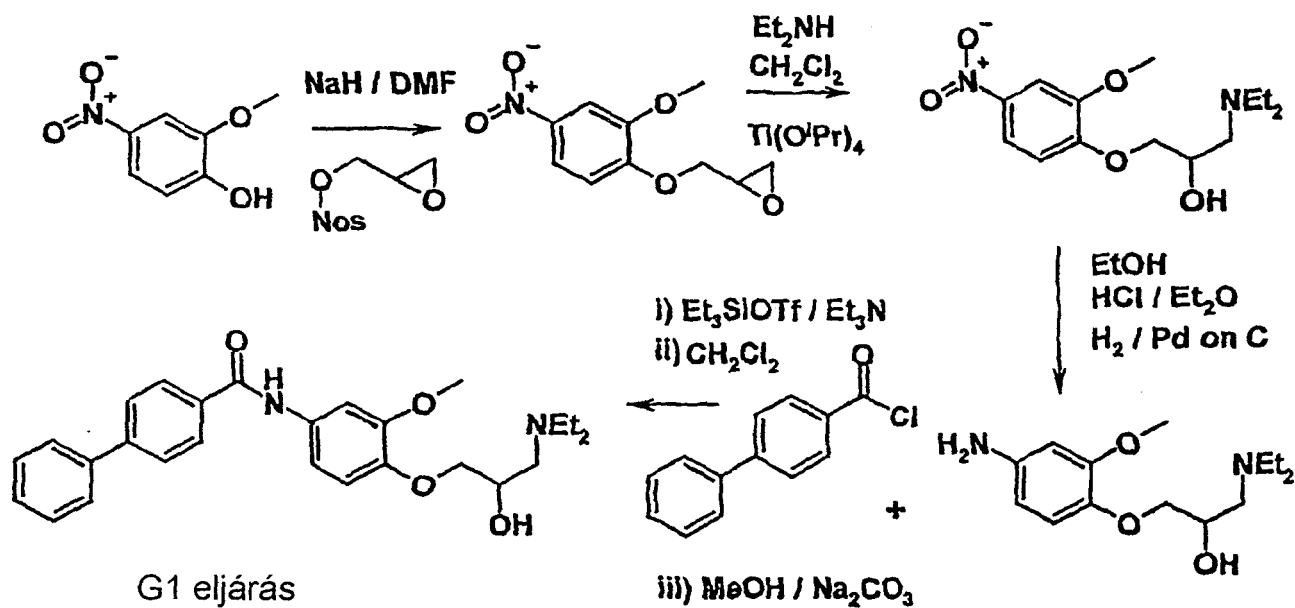
3. reakcióvázlat

3/4

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁN



4. reakcióvázlat



5. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁN

