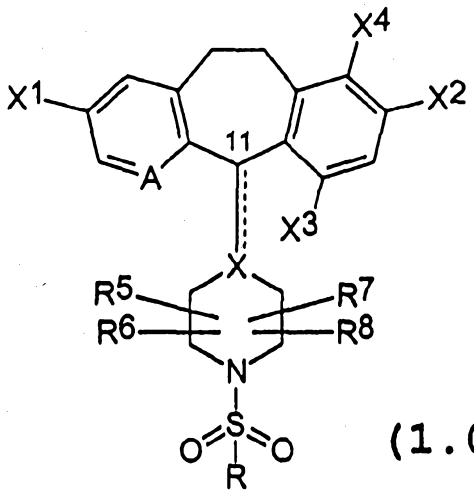
KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Farnezil-protein transzferáz inhibitor hatású **új triciklusos szulfonamid**-származékok és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány



(1.0)

általános képletű vegyületekre — ahol

A nitrogénatom vagy *N*-oxid-csoport;

X nitrogénatom, metincsoport, ha a 11-es szénatomhoz kapcsolódó --- jelentése egyes kötés, vagy szénatom, ha a 11-es szénatomhoz kapcsolódó --- jelentése kettős kötés;

X^1 és X^2 bróm-, jód- vagy klóratom;

X^3 és X^4 hidrogén-, bróm-, klór- vagy fluoratom, azzal a megkötéssel, hogy X^3 és X^4 közül csak egynek a jelentése hidrogénatom;

R^5, R^6, R^7 és R^8 hidrogénatom, alkil-, aril- vagy $-CONR^{20}R^{21}$ csoport, ahol

R^{20} és R^{21} hidrogénatom, alkil-, alkoxi-, aril-, aralkil-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterocikloalkil- vagy heterocikloalkil-alkil-csoport,

valamint R^5 és R^6 és/vagy R^7 és R^8 együtt oxo- vagy tioxocsoportot képezhet;

R alkil-, aril-, aralkil-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterocikloalkil-, heterocikloalkil-alkil- vagy $-NR^{10}R^{11}$ csoport, ahol

R^{10} és R^{11} hidrogénatom, alkenil-, alkil-, aril-, aralkil-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterocikloalkil-, heterociklo-alkil-alkil-csoport —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy szolvátjaikra, a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, valamint abnormális sejtnövekedés gátlási eljárására vonatkozik.

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

69 389/BE

Farnezil-protein transzferáz inhibitor hatású új triciklusos szulfonamid-származékok és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány új vegyületekre, a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, valamint abnormális sejtnövekedés gátlási eljárására vonatkozik.

A WO 95/00497. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben olyan vegyületek ismertetnek, amelyek gátolják a farnezil-protein transzferáz (FTáz) enzimet és a Ras onkogén protein farnezilezését. Az onkogének gyakran a szignál transzdukciós folyamat olyan protein komponenseit kódolják, amelyek a sejtnövekedés és a mitogenezis stimulációját eredményezik. A tenyésztett sejtekben történő onkogén kifejeződés olyan celluláris transzformációhoz vezet, amelyre az jellemző, hogy a sejtek képesek lágy agarban növekedni, és a sejtek sűrű pontokban történő növekedése esetén hiányzik a nem-transzformált sejtek által kifejtett kontakt gátlás. A humán rákkal gyakran jár együtt bizonyos onkogének mutációja és/vagy túlzott kifejeződése.

A transzformáló hatás kialakulásához a Ras onkoprotein prekurzorának egy karboxi-terminális tetrapeptidben lévő ciszteincsoportján farnezileződnie kell. Ezért a korábbiakban már feltételezték, hogy a módosítást katalizáló enzimnek, azaz a farnezil-protein transzferáznak az inhibitorai rákellenes hatóanyagok lehetnek az olyan tumorok esetében, amelyekben a Ras szerepet játszik a transzformációban. A Ras mutált, onkogén formái nagy gyakorisággal megtalálhatók többféle humán rák esetén. Ezek közül legfontosabbak a vastagbél- és a hasnyálmirigy-karcinómák, amelyek több mint 50 %-ában fordulnak elő ezek az onkogén Ras

formák [Kohl *et al.*, SCIENCE, 260, 1834-1837 (1993)].

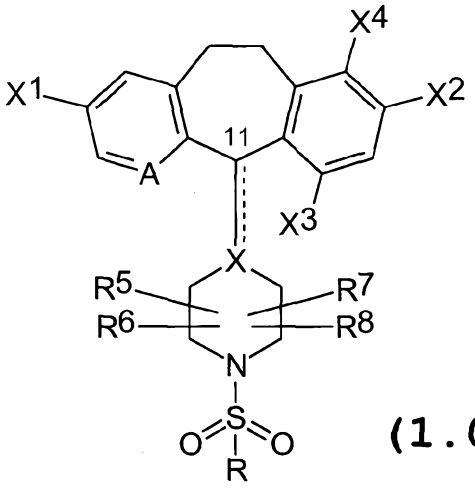
A szakterület korábbi ismereteit előnyösen egészítenék ki az olyan vegyületek, amelyek alkalmasak a farnezil-protein transzferáz gátlására. Ilyen megoldást kínál a jelen találmány.

A farnezil-protein transzferáznak a találmány szerinti triciklusos vegyületekkel történő gátlásáról a korábbiakban még nem számoltak be. A találmány egyik tárgya eljárás farnezil-protein transzferáz gátlására olyan, a jelen találmány szerinti triciklusos vegyületek alkalmazásával, amely vegyületek: (i) hatásosan gátolják a farnezil-protein transzferázt, de nem gátolják a geranil-geranil-protein transzferázt *in vitro*; (ii) blokkolják az olyan fenotípusos változást, amelyet egy farnezil-akceptor transzformáló Ras forma indukál, de nem blokkolják az olyan fenotípusos változást, amelyet egy geranil-geranil-akceptorként tervezett transzformáló Ras forma indukál; (iii) blokkolják a farnezil-akceptor Ras intracelluláris átalakulását, de nem blokkolják a geranil-geranil-akceptorként tervezett Ras intracelluláris átalakulását; és (iv) sejttenyészetekben blokkolják a transzformáló Ras által indukált abnormális sejtnövekedést.

A találmány egyik tárgya eljárás sejtek, köztük transzformált sejtek abnormális növekedésének gátlására, amelynek során egy találmány szerinti vegyület hatásos mennyiségét alkalmazzuk. A sejtek abnormális növekedése kifejezés a normál regulátormechanizmusoktól független (például kontaktgátlás nélküli) sejtnövekedésre utal. Például a következő sejtek abnormális növekedése tartozik ebbe a körbe: (1) aktivált Ras onkogént kifejező (expresszáló) tumorsejtek (tumorok); (2) olyan tumorsejtek, ame-

lyekben a Ras protein egy másik génben történő onkogén mutáció eredményeként aktiválódik; és (3) egyéb, olyan proliferatív betegségek jó- és rosszindulatú sejtjei, amely betegségekben aberráns Ras aktiválódás történik.

A találmány szerinti eljárásban felhasználható vegyületek, valamint gyógyszerészetileg elfogadható sóik és szolvátjaik



(1.0)

általános képletében

A jelentése nitrogénatom vagy *N*-oxid-csoport;

X jelentése nitrogénatom, metincsoport, ha a 11-es szénatomhoz kapcsolódó --- jelentése egyes kötés, vagy szénatom, ha a 11-es szénatomhoz kapcsolódó --- jelentése kettős kötés;

X^1 és X^2 jelentése egymástól függetlenül bróm-, jód- vagy klóratom;

X^3 és X^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, bróm-, klór- vagy fluoratom, azzal a megkötéssel, hogy X^3 és X^4 közül csak egynek a jelentése hidrogénatom;

R^5, R^6, R^7 és R^8 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, arilcsoport vagy $-CONR^{20}R^{21}$ általános képletű csoport, ahol

R^{20} és R^{21} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkoxi-, aril-, aralkil-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterocikloalkil- vagy heterocikloalkil-alkil-csoport,

valamint R^5 és R^6 együtt oxo- vagy tioxocsoportot képezhet és/vagy R^7 és R^8 együtt oxo- vagy tioxocsoportot képezhet;

R jelentése alkil-, aril-, aralkil-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterocikloalkil-, heterocikloalkil-alkil-csoport vagy $-NR^{10}R^{11}$ általános képletű csoport, ahol

R^{10} és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkenil-, alkil-, aril-, aralkil-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterocikloalkil-, heterocikloalkil-alkil-csoport.

Az (1.0) általános képletű vegyületekben előnyösen a 11-es szénatomnál egyes kötés van; X jelentése metincsoport; R^5, R^6, R^7 és R^8 jelentése hidrogénatom; X^1, X^2 és X^3 jelentése bróm- vagy klóratom, és X^4 jelentése hidrogénatom; és R jelentése alkil-, trifluor-metil-, alkenil-, aril-, heteroaril-csoport vagy $-NR^{10}R^{11}$ általános képletű csoport, amelyben R^{10} és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport. Amennyiben R jelentése alkilcsoport, az alkilcsoport adott esetben trifluor-metil-csoporttal szubsztituált. Amennyiben R jelentése heteroaril-csoport, a heteroaril-csoport, adott esetben alkil- vagy heteroaril-csoporttal szubsztituált. Az előnyös (1.0) általános képletű vegyületek körébe tartozik az alábbiakban ismertetett

1., 3., 4., 5., 6., 9., 10., 11. és 13. példa szerinti termék.

Egy másik, találmány szerinti megoldás egy olyan, sejtek abnormális növekedésének gátlására szolgáló gyógyszerkészítményre vonatkozik, amely egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálva hatásos mennyiségben egy (1.0) általános képletű vegyületet tartalmaz.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy eljárás sejtek, köztük transzformált sejtek abnormális növekedésének gátlására, amelynek során egy ilyen kezelést igénylő emlősnek (például embernek) hatásos mennyiségben beadunk egy (1.0) általános képletű vegyületet. A sejtek abnormális növekedése alatt azt értjük, hogy a setjnövekedés a normál regulátor mechanizmusoktól függetlenül (például kontakt gátlás nélkül) történik. Például a következő sejtek abnormális növekedése tartozik ebbe a körbe: (1) aktivált Ras onkogént kifejező (expresszáló) tumorsejtek (tumorok); (2) olyan tumorsejtek, amelyekben a Ras protein egy másik génben történő onkogén mutáció eredményeként aktiválódik; (3) egyéb, olyan proliferatív betegségek jó- és rosszindulatú sejtjei, amely betegségekben aberráns Ras aktiválódás történik; és (4) olyan jó- és rosszindulatú sejtek, amelyeket a Ras proteintől eltérő mechanizmusok aktiválnak. Anélkül, hogy egzakt elméleti magyarázatot kívánnánk adni a találmány szerinti vegyületek hatásmechanizmusára, feltételezzük, hogy a vegyületek a G-protein izoprenileződésének blokkolása útján a G-protein funkció, például a ras p21 gátlásán keresztül fejtik ki hatásukat, amelynek révén a vegyületek alkalmassá válnak a proliferatív betegségek, például a tumornövekedés és a rák kezelésében történő felhaszná-

lásra. Feltételezésünk szerint a vegyületek gátolják a Ras farnezil-protein transzferázt, és így antiproliferatív aktivitást fejtenek ki a ras transzformált sejtekkel szemben.

A gátolandó sejtek aktivált Ras onkogént kifejező tumorsejtek lehetnek. Az ilyen típusú sejtek körébe tartoznak — egyebek mellett — például a következők: hasnyálmirigytumor-sejtek, tüdőráksejtek, myeloid leukaemia tumorsejtek, pajzsmirigy follicularis ráksejtek, myelodysplasticus tumorsejtek, epidermalis carcinoma tumorsejtek, hólyag carcinoma tumorsejtek, prosztatatumorsejtek, emlőtumorsejtek vagy vastagbéltumorsejtek. A sejtek abnormális növekedésének az (1.0) általános képletű vegyületekkel végzett kezelés útján történő gátlása feltehetően a Ras farnezil-protein transzferáz gátlásának az eredménye. A gátlás olyan tumorsejteket is érinthet, amelyekben a Ras protein a Ras géntől eltérő génekben történő onkogén mutáció eredményeként aktiválódik. Alternatív módon az (1.0) általános képletű vegyületek a Ras proteintől eltérő proteinek által aktivált tumorsejteket is gátolhatnak.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy eljárás tumornövekedés gátlására, amelynek során egy ilyen kezelést igénylő emlősnek (például embernek) beadjuk (1.0) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét. Közelebbről a találmány szerinti eljárás aktivált Ras onkogént kifejező tumorok növekedésének gátlására szolgál, amelynek során a fentiekben ismertetett vegyületek hatásos mennyiségét adjuk be. Az ily módon gátolható tumorok példái közé tartoznak — egyebek mellett — a következők: tüdőrák (például tüdő adenocarcinoma), hasnyálmirigyrákok (például has-

nyálmirigy-karcinóma, így exokrin hasnyálmirigy-karcinóma), vastagbélrákok (például colorectalis carcinomák, így vastagbél adenocarcinoma és vastagbél adenoma), myeloid leukaemiák [például akut mielogén leukémia (AML)], pajzsmirigy follicularis rák, myelodysplasticus syndroma (MDS), hólyagrák, epidermális karcinóma, emlőrák és prosztatarák.

Ugyancsak a találmány tárgyát képezi egy eljárás olyan, jó- és rosszindulatú proliferatív betegségek gátlására, amelyekben más génekben történő onkogén mutáció eredményeként Ras proteinek aberránsan aktiválódnak, azaz amelyekben a Ras gén önmagában nem aktiválódik mutáció révén egy onkogén formává, ahol az eljárás során egy ilyen kezelést igénylő emlősnek (például embernek) egy (1.0) általános képletű *N*-szubsztituált-karbamid vegyület hatásos mennyiségét adjuk be. Például az (1.0) általános képletű *N*--szubsztituált-karbamid vegyületekkel gátolhatók az olyan, jóindulatú proliferatív rendellenességek, amilyen például a neurofibromatosis, vagy az olyan tumorok, amelyekben tirozin-kináz onkogének (például neu, src, abl, lck és fyn) mutációja vagy túlzott kifejeződése következtében Ras aktiválódik.

Egy további megoldás tárgya eljárás Ras farnezil-protein transzferáz gátlására, amelynek során emlősöknek, különösen embereknek egy (1.0) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét adjuk be. A találmány szerinti vegyületeknek a farnezil-protein transzferáz gátlása érdekében a betegeknek történő beadása felhasználható a fentiekben ismertetett rákok kezelésére.

Amennyiben másképpen nem jelezzük, a leírásban alkalmazott rövidítések és kifejezések az alábbiakat jelentik:

M^+ a tömegspektrumban a molekula molekuláris ionját jelenti;

MH^+ a tömegspektrumban a molekula (molekuláris ion + hidrogén) értékét jelenti;

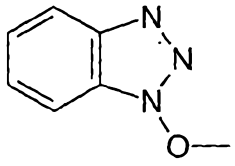
Bu jelentése butilcsoport;

Et jelentése etilcsoport;

Me jelentése metilcsoport;

Ph jelentése fenilcsoport;

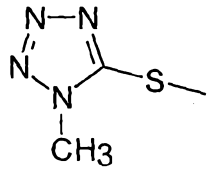
a „benzotriazolil-1-oxi-csoport" kifejezés a



;

képletű csoportnak felel meg;

az „(1-metil-5-tetrazolil)-tio-csoport" kifejezés a



;

képletű csoportra vonatkozik;

az „alkilcsoport" kifejezés (magában foglalva az alkoxi-, alkil-amino- és dialkil-amino-csoportok alkilrészeit is) egyenes vagy elágazó láncú és 1-20 szénatomot, előnyösen 1-6 szénatomot tartalmazó szénláncokat jelent; például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, *terc*-butil-, pentil-, izopentil-, hexilcsoport stb.; és az alkilcsoportok adott esetben egymástól függetlenül egy, kettő, három vagy több, a következő atomok és/vagy csoportok közül kiválasztott szubsztituenst hordozhatnak: halogénatom, alkil-, aril-, cikloalkil-, ciano-, trifluor-metil-, oxo- (=O), aril-oxi-csoport, $-OR^{10}$ általános képletű csoport,

trifluor-metoxi-, heterocikloalkil-, heteroaril-csoport, $-NR^{10}R^{12}$, $-NHSO_2R^{10}$ általános képletű csoport, szulfamoilcsoport, $-SO_2NHR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SR^{10}$ általános képletű csoport, $-NHSO_2$ képletű csoport, nitrocsoport, $-CONR^{10}R^{12}$, $-NR^{12}COR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OCOR^{10}$, $-OCO_2R^{10}$ vagy $-COOR^{10}$ általános képletű csoport, ahol R^{10} és R^{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkoxi-, aril-, aralkil-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterocikloalkil- vagy heterocikloalkil-alkil-csoport;

az „alkenilcsoport" 2-12 szénatomos, előnyösen 2-12 szénatomos, legelőnyösebben 3-6 szénatomos, legalább egy szén-szén kettős kötést tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú szénláncokat jelöl, ahol az alkenilcsoportok adott esetben és egymástól függetlenül egy, kettő, három vagy több, a következő atomok és/vagy csoportok közül kiválasztott szubsztituenst hordozhatnak: halogénatom, alkil-, alkoxi-, amino-, alkil-amino-, ciano-, trifluor-metil-, dialkil-amino-, hidroxi-, oxo-, fenoxi-, trifluor-metoxi-, heterocikloalkil-, szulfamoil-, $-NHSO_2R^{10}$, $-SO_2NHR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SR^{10}$ általános képletű csoport, $-NHSO_2$ képletű csoport, nitrocsoport, $-CONR^{10}$, $-NCOR^{10}$ vagy $-COOR^{10}$ általános képletű csoport;

az „alkoxicsoport" kifejezés egy olyan 1-20 szénatomos alkilcsoportot jelöl, amely egy szomszédos szerkezeti elemhez kovalens kötéssel egy oxigénatomon keresztül kapcsolódik, amilyen például a metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, pentil-oxi-, hexil-oxi-csoport stb.; és az alkoxicsoportok adott esetben egy, kettő, három vagy több, a következő atomok és/vagy csoportok kö-

zül egymástól függetlenül kiválasztott szubsztituenst hordozhatnak: halogénatom, alkil-, aril-, cikloalkil-, ciano-, trifluor-metil-, oxo- (=O), aril-oxi-csoport, $-OR^{10}$ általános képletű csoport, trifluor-metoxi-, heterocikloalkil-, heteroaril-csoport, $-NR^{10}R^{12}$, $-NHSO_2R^{10}$ általános képletű csoport, szulfamoil-csoport, $-SO_2NHR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SR^{10}$ általános képletű csoport, $-NHSO_2$ képletű csoport, nitrocsoport, $-CONR^{10}R^{12}$, $-NR^{12}COR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OCOR^{10}$, $-OCO_2R^{10}$ vagy $-COOR^{10}$ általános képletű csoport, ahol R^{10} és R^{12} jelentése a fentiekben meghatározott;

az „arilcsoport" kifejezés (magában foglalva az aralkilcsoportok arilrészeit is) egy olyan, 6-15 szénatomot tartalmazó és legalább egy aromás gyűrűvel rendelkező karbociklusos csoportot (például fenilcsoportot) jelent, ahol az arilcsoport adott esetben aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy heterocikloalkil-gyűrűvel kondenzált; és amelyben az arilcsoport és/vagy az egy vagy több kondenzált gyűrű bármely szubsztituálható szénatomja és nitrogénatomja adott esetben egy, kettő, három vagy több, a következő atomok és/vagy csoportok közül egymástól függetlenül kiválasztott szubsztituenst hordozhat: halogénatom, alkil-, aril-, cikloalkil-, ciano-, trifluor-metil-, oxo- (=O), aril-oxi-csoport, $-OR^{10}$ általános képletű csoport, trifluor-metoxi-, heterocikloalkil-, heteroaril-csoport, $-NR^{10}R^{12}$, $-NHSO_2R^{10}$ általános képletű csoport, szulfamoilcsoport, $-SO_2NHR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SR^{10}$ általános képletű csoport, $-NHSO_2$ képletű csoport, nitrocsoport, $-CONR^{10}R^{12}$, $-NR^{12}COR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OCOR^{10}$, $-OCO_2R^{10}$ vagy $-COOR^{10}$ általános képletű csoport, ahol R^{10} és R^{12} jelentése a

fentiekben meghatározott;

az „aralkilcsoport" kifejezés egy olyan fentiekben meghatározott alkilcsoportot jelöl, amelyben az alkilcsoport egy vagy több hidrogénatomját egy vagy több arilcsoport helyettesíti; és ahol az aralkilcsoportok adott esetben egy, kettő, három vagy több, a következő atomok és/vagy csoportok közül egymástól függetlenül kiválasztott szubsztituenst hordozhatnak: halogénatom, alkil-, aril-, cikloalkil-, ciano-, trifluor-metil-, oxo- (=O), aril-oxi-csoport, $-OR^{10}$ általános képletű csoport, trifluor-metoxi-, heterocikloalkil-, heteroaril-csoport, $-NR^{10}R^{12}$, $-NHSO_2R^{10}$ általános képletű csoport, szulfamoilcsoport, $-SO_2NHR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SR^{10}$ általános képletű csoport, $-NHSO_2$ képletű csoport, nitrocsoport, $-CONR^{10}R^{12}$, $-NR^{12}COR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OCOR^{10}$, $-OCO_2R^{10}$ vagy $-COOR^{10}$ általános képletű csoport, ahol R^{10} és R^{12} jelentése a fentiekben meghatározott;

az „aril-oxi-csoport" kifejezés egy olyan fentiekben meghatározott arilcsoportot jelöl, amely egy szomszédos szerkezeti elemhez kovalens kötéssel egy oxigénatomon keresztül kapcsolódik, amilyen például a fenoxicsoport, ahol az arilcsoport adott esetben aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy heterocikloalkil--gyűrűvel kondenzált; és amelyben az arilcsoport és/vagy az egy vagy több kondenzált gyűrű bármely szubsztituálható szénatomja és nitrogénatomja adott esetben egy, kettő, három vagy több, a következő atomok és/vagy csoportok közül egymástól függetlenül kiválasztott szubsztituenst hordozhat: halogénatom, alkil-, aril-, cikloalkil-, ciano-, trifluor-metil-, oxo- (=O), aril--oxi-csoport, $-OR^{10}$ általános képletű csoport, trifluor-metoxi-,

heterocikloalkil-, heteroaril-csoport, $-NR^{10}R^{12}$, $-NHSO_2R^{10}$ általános képletű csoport, szulfamoilcsoport, $-SO_2NHR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SR^{10}$ általános képletű csoport, $-NHSO_2$ képletű csoport, nitrocsoport, $-CONR^{10}R^{12}$, $-NR^{12}COR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OCOR^{10}$, $-OCO_2R^{10}$ vagy $-COOR^{10}$ általános képletű csoport, ahol R^{10} és R^{12} jelentése a fentiekben meghatározott;

a „cikloalkilcsoport" kifejezés 3-20, előnyösen 3-7 szénatomos, elágazó vagy nem elágazó, telített karbociklusos csoportokat jelöl, amelyekben a cikloalkilcsoport adott esetben egy, kettő, három vagy több, a következő atomok és/vagy csoportok közül egymástól függetlenül kiválasztott szubsztituenst hordozhat: halogénatom, alkil-, aril-, cikloalkil-, ciano-, trifluor-metil-, oxo- (=O), aril-oxi-csoport, $-OR^{10}$ általános képletű csoport, trifluor-metoxi-, heterocikloalkil-, heteroaril-csoport, $-NR^{10}R^{12}$, $-NHSO_2R^{10}$ általános képletű csoport, szulfamoilcsoport, $-SO_2NHR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SR^{10}$ általános képletű csoport, $-NHSO_2$ képletű csoport, nitrocsoport, $-CONR^{10}R^{12}$, $-NR^{12}COR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OCOR^{10}$, $-OCO_2R^{10}$ vagy $-COOR^{10}$ általános képletű csoport, ahol R^{10} és R^{12} jelentése a fentiekben meghatározott;

a „cikloalkil-alkil-csoport" kifejezés egy olyan fentiekben meghatározott alkilcsoportot jelöl, amelyben az alkilcsoport egy vagy több hidrogénatomját egy vagy több cikloalkilcsoport helyettesíti; és ahol a cikloalkilcsoportok adott esetben egy, kettő, három vagy több, a következő atomok és/vagy csoportok közül egymástól függetlenül kiválasztott szubsztituenst hordozhatnak: halogénatom, alkil-, aril-, cikloalkil-, ciano-, trifluor--metil-, oxo- (=O), aril-oxi-csoport, $-OR^{10}$ általános képletű

csoport, trifluor-metoxi-, heterocikloalkil-, heteroaril-csoport, $-NR^{10}R^{12}$, $-NHSO_2R^{10}$ általános képletű csoport, szulfamoil-csoport, $-SO_2NHR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SR^{10}$ általános képletű csoport, $-NHSO_2$ képletű csoport, nitrocsoport, $-CONR^{10}R^{12}$, $-NR^{12}COR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OCOR^{10}$, $-OCO_2R^{10}$ vagy $-COOR^{10}$ általános képletű csoport, ahol R^{10} és R^{12} jelentése a fentiekben meghatározott;

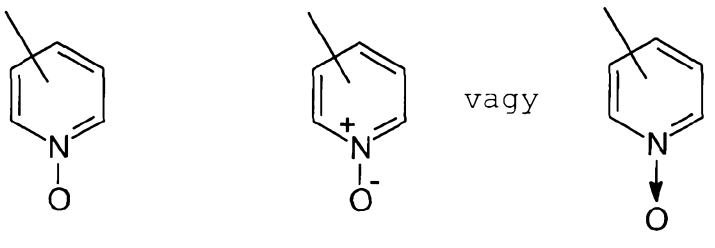
a „halogénatom" kifejezés fluor-, klór-, bróm- és jódatomot jelöl;

a „heteroalkil-csoport" kifejezés 1-20, előnyösen 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú, az oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatom közül kiválasztott 1-3 heteroatommal megszakított szénláncokra vonatkozik, amelyekben a heteroalkillánc szubsztituálható szén- vagy nitrogénatomjai adott esetben egy, kettő, három vagy több, a következő atomok és/vagy csoportok közül egymástól függetlenül kiválasztott szubsztituenst hordozhatnak: halogénatom, alkil-, aril-, cikloalkil-, ciano-, trifluor-metil-, oxo- (=O), aril-oxi-csoport, $-OR^{10}$ általános képletű csoport, trifluor-metoxi-, heterocikloalkil-, heteroaril-csoport, $-NR^{10}R^{12}$, $-NHSO_2R^{10}$ általános képletű csoport, szulfamoilcsoport, $-SO_2NHR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SR^{10}$ általános képletű csoport, $-NHSO_2$ képletű csoport, nitrocsoport, $-CONR^{10}R^{12}$, $-NR^{12}COR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OCOR^{10}$, $-OCO_2R^{10}$ vagy $-COOR^{10}$ általános képletű csoport, ahol R^{10} és R^{12} jelentése a fentiekben meghatározott;

a „heteroaril-csoport" kifejezés olyan ciklusos csoportokat jelöl, amelyek karbociklusos gyűrűszerkezetét legalább egy, az oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatom közül kiválasztott heteroatom

szakítja meg, és amelyek az aromás jelleg biztosításához elegendő delokalizált π-elektronnal rendelkeznek, továbbá amely aromás heterociklusos csoportok 2-14 szénatomot tartalmaznak, ahol a heteroaril-csoport adott esetben aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy heterocikloalkil-gyűrűvel kondenzált; és amelyben a heteroaril-csoport és/vagy az egy vagy több kondenzált gyűrű szubsztituálható szénatomjai és nitrogénatomjai adott esetben egy, kettő, három vagy több, a következő atomok és/vagy csoportok közül egymástól függetlenül kiválasztott szubsztituenst hordozhatnak: halogénatom, alkil-, aril-, cikloalkil-, ciano-, trifluor-metil-, oxo- (=O), aril-oxi-csoport, $-OR^{10}$ általános képletű csoport, trifluor-metoxi-, heterocikloalkil-, heteroaril-csoport, $-NR^{10}R^{12}$, $-NHSO_2R^{10}$ általános képletű csoport, szulfamoilcsoport, $-SO_2NHR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SR^{10}$ általános képletű csoport, $-NHSO_2$ képletű csoport, nitrocsoport, $-CONR^{10}R^{12}$, $-NR^{12}COR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OCOR^{10}$, $-OCO_2R^{10}$ vagy $-COOR^{10}$ általános képletű csoport, ahol R^{10} és R^{12} jelentése a fentiekben meghatározott;

a heteroaril-csoportok reprezentatív példái közé — egyebek mellett — a következő csoportok tartoznak: furil-, imidazolil-, pirimidinil-, triazolil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-, illetve 2-, 3- vagy 4-piridil-*N*-oxid-csoport, ahol a piridil-*N*-oxid-csoportokat az alábbiaknak megfelelően ábrázolhatjuk:



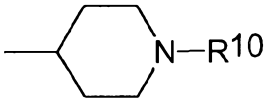
;

a „heteroaril-alkil-csoport" kifejezés egy olyan fentiekben

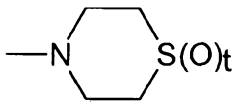
meghatározott alkilcsoportot jelöl, amelyben az alkilcsoport egy vagy több hidrogénatomját egy vagy több heteroaril-csoport helyettesíti; és ahol a heteroaril-alkil-csoportok adott esetben egy, kettő, három vagy több, a következő atomok és/vagy csoportok közül egymástól függetlenül kiválasztott szubsztituenst hordozhatnak: halogénatom, alkil-, aril-, cikloalkil-, ciano-, trifluor-metil-, oxo- (=O), aril-oxi-csoport, $-OR^{10}$ általános képletű csoport, trifluor-metoxi-, heterocikloalkil-, heteroaril-csoport, $-NR^{10}R^{12}$, $-NHSO_2R^{10}$ általános képletű csoport, szulfamoilcsoport, $-SO_2NHR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SR^{10}$ általános képletű csoport, $-NHSO_2$ képletű csoport, nitrocsoport, $-CONR^{10}R^{12}$, $-NR^{12}COR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OCOR^{10}$, $-OCO_2R^{10}$ vagy $-COOR^{10}$ általános képletű csoport, ahol R^{10} és R^{12} jelentése a fentiekben meghatározott;

a „heterocikloalkil-csoport" kifejezés 3-15, előnyösen 4-6 szénatomos, elágazó vagy nem elágazó láncú, az oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatom közül kiválasztott 1-3 heteroatommal megszakított karbociklusos csoportokra vonatkozik, amelyekben adott esetben egy vagy két olyan telítetlen kötés lehet, amely a gyűrűnek nem kölcsönöz aromás jelleget, és a heterocikloalkil-csoport szubsztituálható szén- vagy nitrogénatomjai adott esetben egy, kettő, három vagy több, a következő atomok és/vagy csoportok közül egymástól függetlenül kiválasztott szubsztituenst hordozhatnak: halogénatom, alkil-, aril-, cikloalkil-, ciano-, trifluor-metil-, oxo- (=O), aril-oxi-csoport, $-OR^{10}$ általános képletű csoport, trifluor-metoxi-, heterocikloalkil-, heteroaril-csoport, $-NR^{10}R^{12}$, $-NHSO_2R^{10}$ általános képletű csoport, szul-

famoilcsoport, $-SO_2NHR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SR^{10}$ általános képletű csoport, $-NHSO_2$ képletű csoport, nitrocsoport, $-CONR^{10}R^{12}$, $-NR^{12}COR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OCOR^{10}$, $-OCO_2R^{10}$ vagy $-COOR^{10}$ általános képletű csoport, ahol R^{10} és R^{12} jelentése a fentiekben meghatározott; a heterocikloalkil-csoportok reprezentatív példái közé tartoznak — egyebek mellett — a következők: 2- vagy 3--tetrahidrofuril-, 2- vagy 3-tetrahidrotienil-, 1-, 2-, 3- vagy 4-piperidil-, 2- vagy 3-pirrolidinil-, 1-, 2- vagy 3-piperazinil-, 1,3-dioxa-2- vagy -4-ciklohexil-, morfolinilcsoport,



vagy



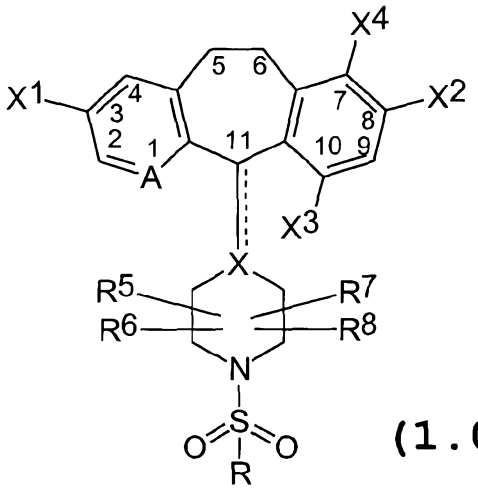
általános képletű csoport, ahol R^{10} jelentése a fentiekben meghatározott, és t értéke 0, 1 vagy 2;

a „heterocikloalkil-alkil-csoport" kifejezés egy olyan fentiekben meghatározott alkilcsoportot jelöl, amelyben az alkilcsoport egy vagy több hidrogénatomját egy vagy több heterocikloalkil-csoport helyettesíti, és a gyűrű egy vagy két olyan telítetlen kötést tartalmazhat, amely nem kölcsönöz a gyűrűnek aromás jelleget; és ahol a heterocikloalkil-alkil-csoportok adott esetben egy, kettő, három vagy több, a következő atomok és/vagy csoportok közül egymástól függetlenül kiválasztott szubsztituenst hordozhatnak: halogénatom, alkil-, aril-, cikloalkil-, ciano-, trifluor-metil-, oxo- (=O), aril-oxi-csoport, $-OR^{10}$ általános képletű csoport, trifluor-metoxi-, heterocikloalkil-, heteroaril-csoport, $-NR^{10}R^{12}$, $-NHSO_2R^{10}$ általános képletű csoport, szulfamoilcsoport, $-SO_2NHR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SOR^{10}$, $-SR^{10}$ általános képletű csoport, $-NHSO_2$ képletű csoport, nitrocsoport, $-CONR^{10}R^{12}$,

$-NR^{12}COR^{10}$, $-COR^{10}$, $-OCOR^{10}$, $-OCO_2R^{10}$ vagy $-COOR^{10}$ általános képletű csoport, ahol R^{10} és R^{12} jelentése a fentiekben meghatározott.

A leírásban hivatkozott oldószerek és reagensek rövidítései az alábbiak: tetrahidrofurán (THF); etanol (EtOH); metanol (MeOH); ecetsav (HOAc vagy AcOH); etil-acetát (EtOAc); *N,N*-dimetil-formamid (DMF); trifluor-ecetsav (TFA); trifluor-ecetsavanhidrid (TFAA); 1-hidroxi-benzotriazol (HOBT); 3-klór-perbenzoesav (MCPBA); trietil-amin (Et_3N); dietil-éter (Et_2O); etil-(klór--formiát) ($ClCO_2Et$); és 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid (DEC).

Az X^1, X^2, X^3 és X^4 szubsztituensek helyzetének megjelölésekor az alábbi gyűrűszámozást alkalmazzuk:



(1.0)

Bizonyos találmány szerinti vegyületek különféle izomerformákban (például enantiomerek, diasztereoizomerek és geometriai izomerek formájában) létezhetnek. A találmány magában foglalja valamennyi lehetséges sztereoizomert, függetlenül attól, hogy egy sztereoizomer tiszta formában vagy keverékben van-e. Például a C-11 helyzetben lévő szénatom *S* vagy *R* abszolút konfigurációjú lehet.

Bizonyos találmány szerinti vegyületek savas jellegűek lehetnek. Az ilyen vegyületek körébe azok a származékok tartoznak, amelyek karboxi- vagy fenolos hidroxicsoporttal rendelkeznek. Ezek a vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sókat képezhetnek. Az ilyen sók körébe tartoznak például a nátrium-, kálium-, kalcium-, alumínium-, arany- és ezüstsók. Ebbe a körbe tartoznak ezenkívül a gyógyszerészetileg elfogadható aminokkal, például ammóniával, alkil-aminokkal, (hidroxi-alkil)-aminokkal, *N*-metil-glükaminnal stb. képezett sók is.

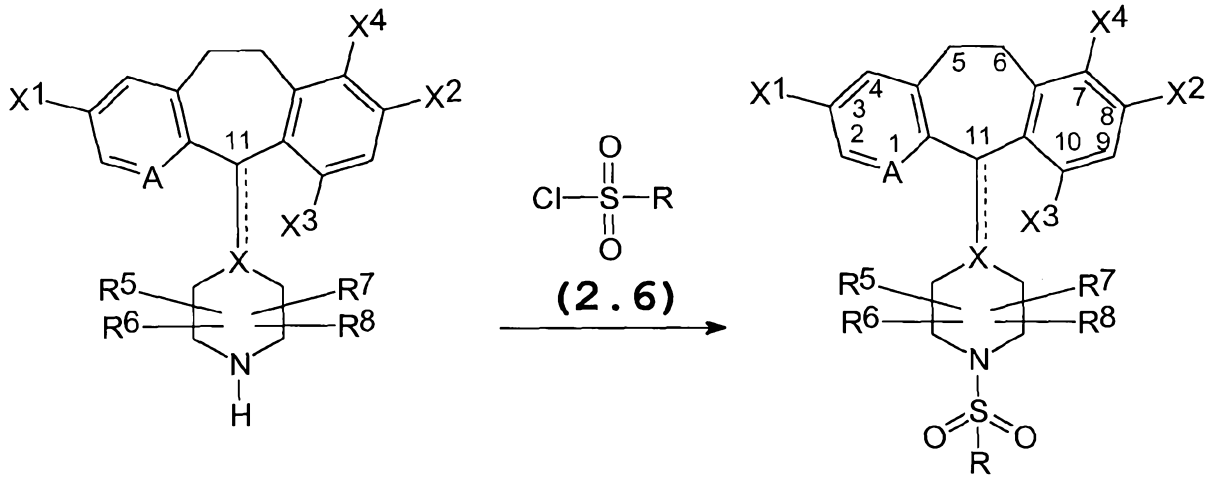
Bizonyos bázisos triciklusos vegyületek is gyógyszerészetileg elfogadható sókat, például savaddíciós és kvaterner sókat képezhetnek. Például a piridilcsoport nitrogénatomja erős savakkal képezhet sókat, míg az olyan bázisos szubsztituensekkel rendelkező vegyületek, amilyen például az aminocsoport, gyenge savakkal képeznek sókat. A sóképzésre alkalmas savak példái közé tartoznak — egyebek mellett — a következők: hidrogén-klorid, kénsav, foszforsav, ecetsav, citromsav, oxálsav, malonsav, szalicilsav, almasav, fumársav, borostyánkősav, aszkorbinsav, maleinsav, metánszulfonsav és más, az ezen a területen jártas szakember jól ismert ásványi vagy karbonsavak. A sók előállítása során a szabad bázis formájában lévő vegyületet a kívánt sav elegendő mennyiségével érintkeztetve hagyományos módon nyerjük a sót. A szabad bázis formát a sóból regenerálhatjuk, amelynek során a sót egy bázis híg vizes oldatával, például híg vizes nátrium-hidroxid-, kálium-karbonát-, ammónium-hidroxid- vagy nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal reagáltatjuk. A vegyületek szabad bázis formája bizonyos fizikai tulajdonságok tekintetében eltér-

het a megfelelő sóformától, például más lehet poláris oldószerekben az oldékonyságuk, egyébként azonban a találmány céljai szempontjából a só azonos értékű a szabad bázis formával.

Valamennyi gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós és bázissal képezett só a találmány oltalmi körébe tartozik. A találmány céljai szempontjából a savaddíciós és bázissal képezett sók mindegyike azonos értékű a megfelelő vegyületek szabad formáival.

A találmány szerinti vegyületeket az alábbi 1. reakcióvázlatnak megfelelően állíthatjuk elő, amelyben ---, X, X^1, X^2, X^3, X^4, R, R^5, R^6, R^7 és R^8 jelentése a fentiekben meghatározott.

1. reakcióvázlat



(5.0, 5.01, 6.0 és 10.9) **(1.0)**

Az 1. reakcióvázlat szerint az (1.0) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy az (5.0), (5.01), (6.0) vagy (10.9) általános képletű vegyületeket aprotikus oldószerben, például tetrahidrofuránban, dioxánban, toluolban, metilén-dikloridban, acetonitrilben vagy *N,N*-dimetil-formamidban, 0 °C és 100 °C közötti hőmérséklet-tartományban, illetve a reakciókeverék refluxhőmérsékletén, bázis jelenlétében a megfelelő (2.6) álta-

lános képletű szulfonil-kloriddal reagáltatjuk. Az (5.0), (5.01), (6.0) vagy (10.9) általános képletű vegyület 1 moljára vonatkoztatva a (2.6) általános képletű szulfonil-kloridot körülbelül 1-10 mol mennyiségben alkalmazzuk.

Egy másik megoldás értelmében azokat az (1.0) általános képletű vegyületeket, amelyekben R jelentése $-NR^{10}R^{11}$ általános képletű csoport, úgy állíthatjuk elő, hogy az (5.0), (5.01), (6.0) vagy (10.9) általános képletű vegyületeket egy fentiekben ismertetett aprotikus oldószerben, bázis jelenlétében szulfinil-kloriddal reagáltatjuk, majd egy aprotikus oldószerben, 0 °C és 100 °C közötti hőmérséklet-tartományban, illetve a reakciókeverék refluxhőmérsékletén egy $HNR^{10}R^{11}$ vagy (2.8) általános képletű aminnal reagáltatjuk, ahol az utóbbi általános képletben R^{10} és R^{11} jelentése a fentiekben meghatározott. Az (5.0), (5.01), (6.0) vagy (10.9) általános képletű vegyület 1 moljára vonatkoztatva a szulfinil-kloridot vagy a (2.8) általános képletű szulfonil-kloridot körülbelül 1-10 mol mennyiségben alkalmazzuk.

Egy alternatív eljárásban azokat az (1.0) általános képletű vegyületeket, amelyekben R jelentése aminocsoport, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (2.0) általános képletű vegyületet protikus oldószerben, például vízben, 50 °C és 100 °C közötti hőmérséklet-tartományban $SO(NH_2)_2$ képletű szulfamiddal reagáltatunk.

Az (1.0) általános képletű vegyületeket hagyományos eljárásokkal izolálhatjuk a reakciókeverékekből, amelynek során például a reakciókeveréket vízből szerves oldószerekkel extraháljuk, a szerves oldószereket bepároljuk, majd a maradékokat szilikagélen vagy más alkalmas kromatográfiás közegek alkalmazásá-

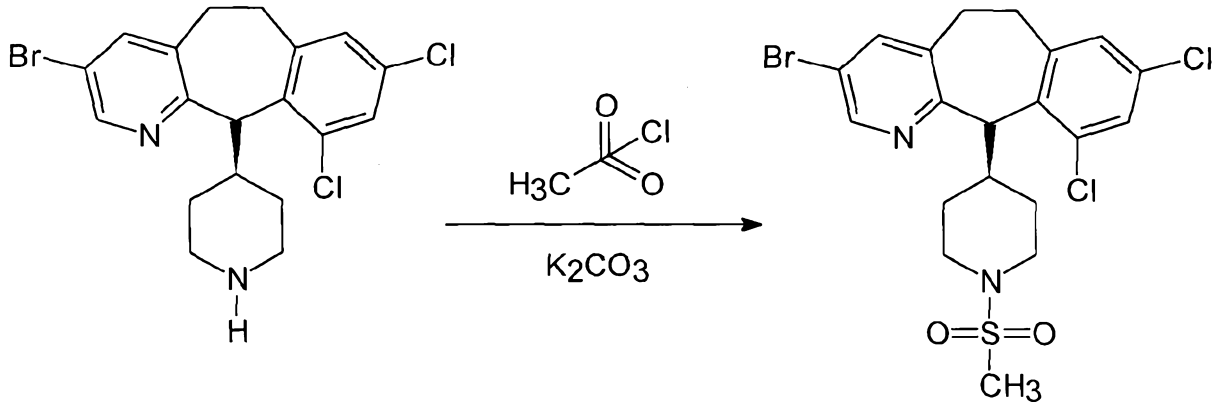
val kromatografáljuk. Egy másik megoldás szerint az (1.0) általános képletű vegyületeket feloldjuk egy vízzel elegyedő oldószerben, például metanolban, ezt követően a vegyület precipitációja érdekében a metanolos oldatot vízra öntjük, majd a csapadékot szűréssel vagy centrifugálással izoláljuk.

Az (5.0), a (6.0) és a (10.9) általános képletű vegyületek (X jelentése metincsoport) (+)-izomereit egy enzimkatalizált átészterezitést magában foglaló eljárás alkalmazásával nagy enantioszelektivitással állíthatjuk elő. Ennek során előnyösen úgy járunk el, hogy egy olyan (5.0), (6.0) vagy (10.9) általános képletű racém vegyületet, amelyben X jelentése szénatom, ahol a szénatom kettős kötéssel kapcsolódik, és amelyben X^3 jelentése hidrogénatomtól eltérő, egy megfelelő enzimmel, például Toyobo LIP-300 enzimmel és egy acilezőszerrel, például (trifluor-etil)-izobutiráttal reagáltatunk; az így nyert (+)-amidot ezt követően hidrolizálva, például savval, így kénsavval refluxálva a megfelelő, optikailag dúsított (+)-izomert nyerjük, amelyben X jelentése metincsoport, és R^3 jelentése hidrogénatomtól eltérő. Egy másik megoldás értelmében egy olyan (5.0), (6.0) vagy (10.9) általános képletű racém vegyületet, amelyben X jelentése szénatom, ahol a szénatom kettős kötéssel kapcsolódik, és amelyben R^3 jelentése hidrogénatomtól eltérő, először a megfelelő olyan (5.0), (6.0) vagy (10.9) általános képletű racém vegyületté redukálunk, amelyben X jelentése metincsoport, majd az így nyert vegyületet az előbbiekben ismertetett enzimmel (Toyobo LIP-300) és acilezőszerrel reagáltatva a (+)-amidot állítjuk elő, majd a (+)-amidot hidrolizálva állítjuk elő az optikailag dúsított (+)-izomert.

Az alábbiakban példákon keresztül mutatjuk be a találmány szerinti vegyületek és kiindulási vegyületeik előállítását. A példák a találmány oltalmi körét, illetve terjedelmét nem korlátozzák.

1. példa

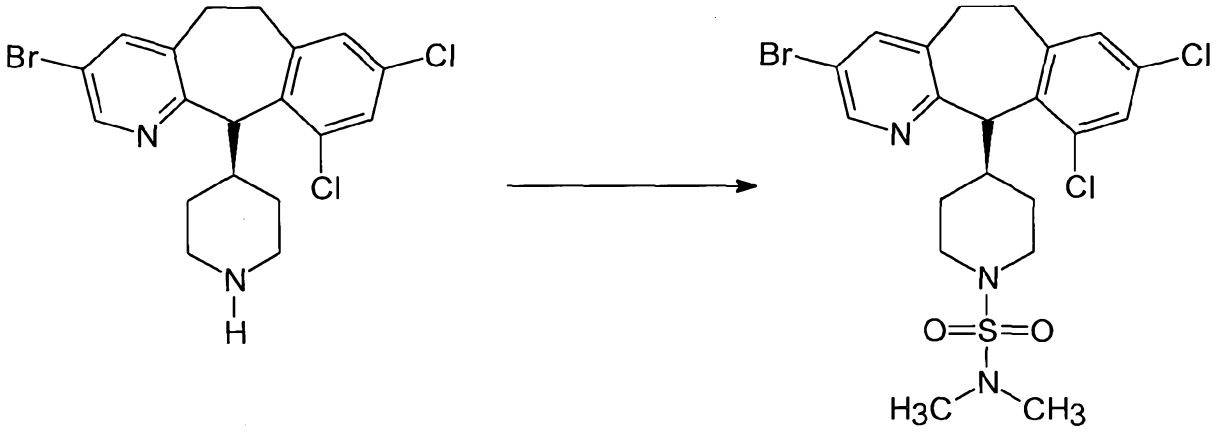
(+)-4-{3-Bróm-8,10-diklór-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6]ciklohepta-[1,2-*b*]piridin-11-il}-1-(metil-szulfonil)-piperidin



0,23 g (1,7 mmol) vízmentes, szárított kálium-karbonátot 6 ml vízmentes toluolban szuszpendáltunk. A keverékhez hozzáadtunk 0,2 g (0,47 mmol) 10. intermedier-előállítási példa szerinti címvegyületet és 0,055 g (40 µl, 0,47 mmol) metánszulfonil-kloridot, ezt követően a reakciókeveréket körülbelül 72 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd szűrtük és a kiszűrt anyagot metilén-dikloriddal mostuk. A szűrletet telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és szárazra pároltuk. Fehér, szilárd anyag formájában és 0,23 g mennyiségben (97 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. Olvadáspont: 160-163 °C. FAB-MS: MH^+ = 505. COS IC_{50} = 0,420 µM.

2. példa

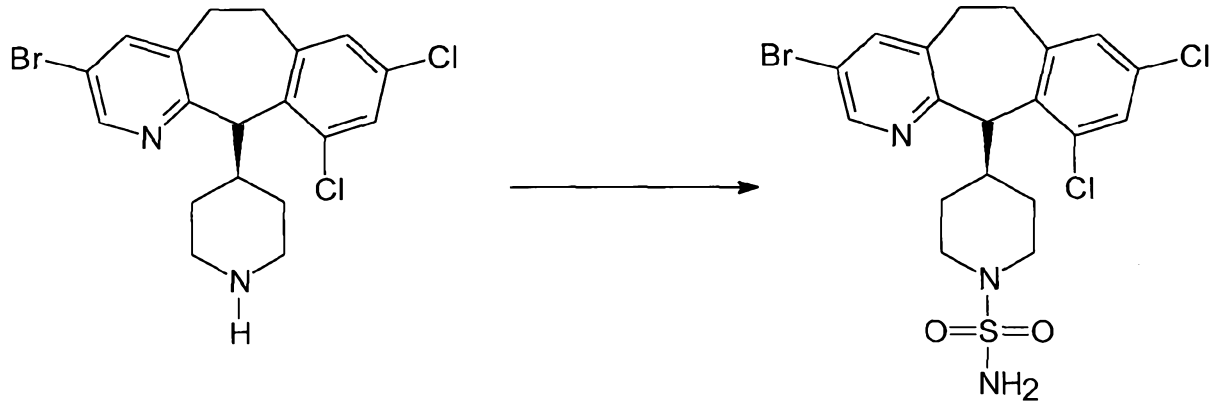
(+)-4-{3-Bróm-8,10-diklór-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6]ciklohepta-[1,2-*b*]piridin-11-il}-1-[(dimetil-amino)-szulfonil]-piperidin



Lényegében megismételtük az 1. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy metánszulfonil-klorid helyett ebben az esetben [(dimetil-amino)-szulfonil]-kloridot alkalmaztunk. Szilárd anyag formájában és 65 %-os kitermeléssel nyertük a címvegyületet. FAB-MS: MH^+ = 534. Olvadáspont: 202-203 °C.

3. példa

(+)-4-{3-Bróm-8,10-diklór-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6]ciklohepta-[1,2-*b*]piridin-11-il}-1-szulfamoil-piperidin

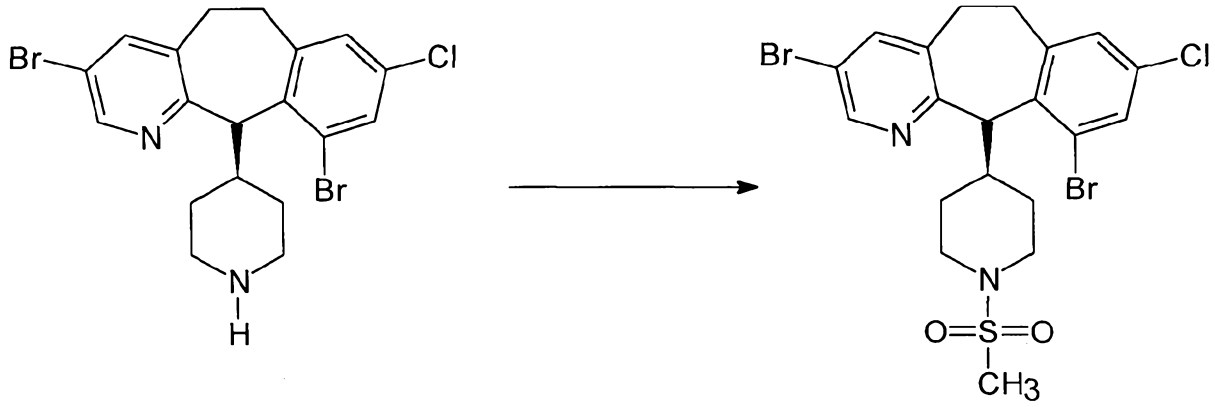


0,2 g (0,47 mmol) 10. intermedier-előállítási példa szerinti címvegyületet és 0,45 g (4,7 mmol) szulfamidot feloldottunk 7 ml

vízben. A reakciókeveréket 72 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd lehűtöttük és szűrtük. A szűrletet metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. A maradékot szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 5:95 térfogatarányú (ammóniával telített metanol)/metilén-diklorid oldószerelegyet alkalmaztunk. Fehér, szilárd anyag formájában és 0,035 g mennyiségben (15 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. FAB-MS: MH^+ = 506. Olvadáspont: 133-134 °C.

4. példa

(+)-4-{3,10-Dibróm-8-klór-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6]ciklohepta-[1,2-*b*]piridin-11-il}-1-(metil-szulfonil)-piperidin

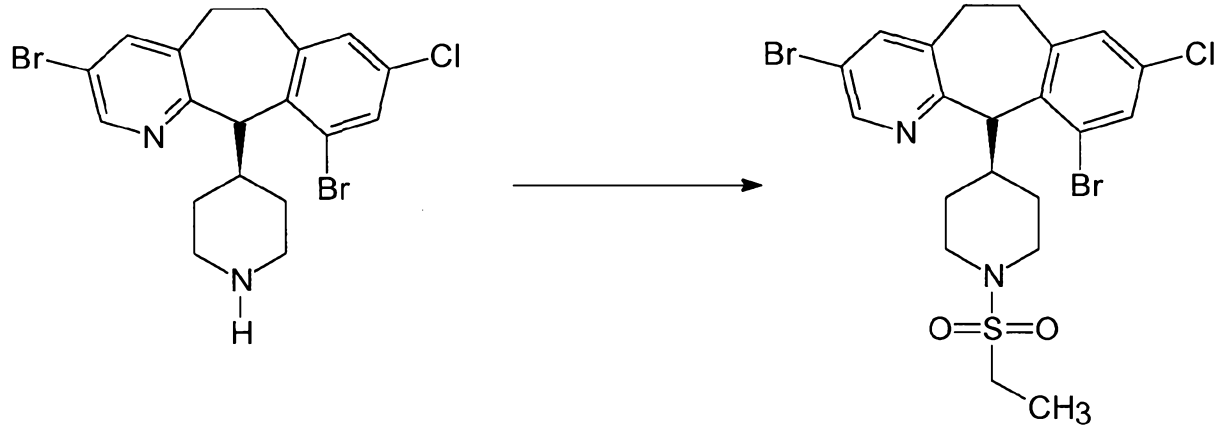


Lényegében megismételtük az 1. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy a (+)-4-{3-bróm-8,10-diklór-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-*b*]piridin-11-il}-piperidin helyett ebben az esetben a 3. intermedier-előállítási példa szerinti címvegyületet, azaz (+)-4-{3,10-dibróm-8-klór-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-*b*]piridin-11-il}-piperidint alkalmaztunk.

Szilárd anyag formájában és 74 %-os kitermeléssel nyertük a címvegyületet. FAB-MS: MH^+ = 549. Olvadáspont: 216-217 °C. COS IC_{50} = 0,015 μM.

5. példa

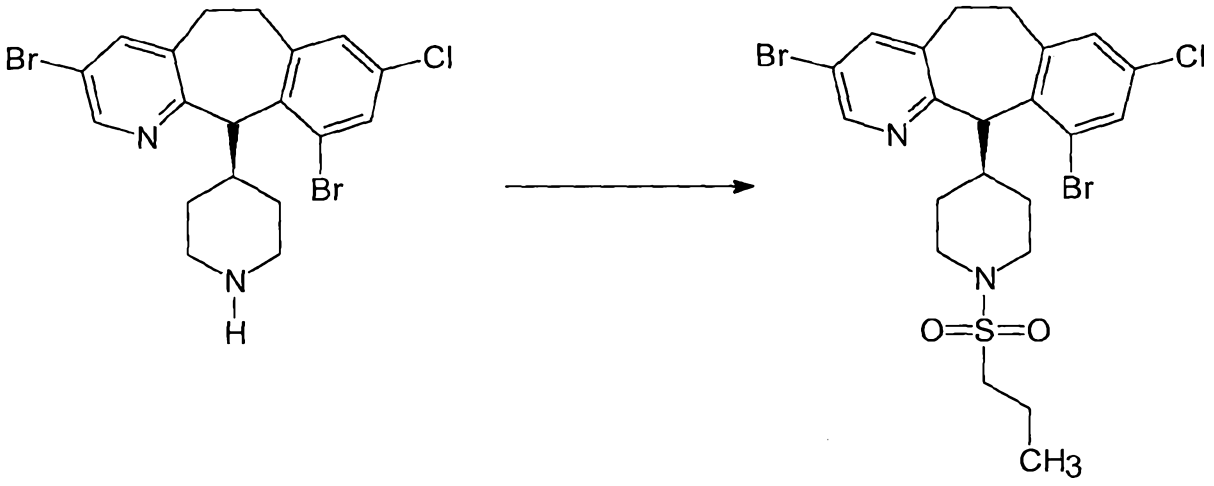
(+)-4-{3,10-Dibróm-8-klór-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6]ciklohepta-[1,2-*b*]piridin-11-il}-1-(etil-szulfonil)-piperidin



Lényegében megismételtük a 4. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy a metánszulfonil-klorid helyett ebben az esetben etánszulfonil-kloridot alkalmaztunk. Szilárd anyag formájában és 90 %-os kitermeléssel nyertük a címvegyületet. FAB-MS: MH^+ = 563. Olvadáspont: 202-203 °C.

6. példa

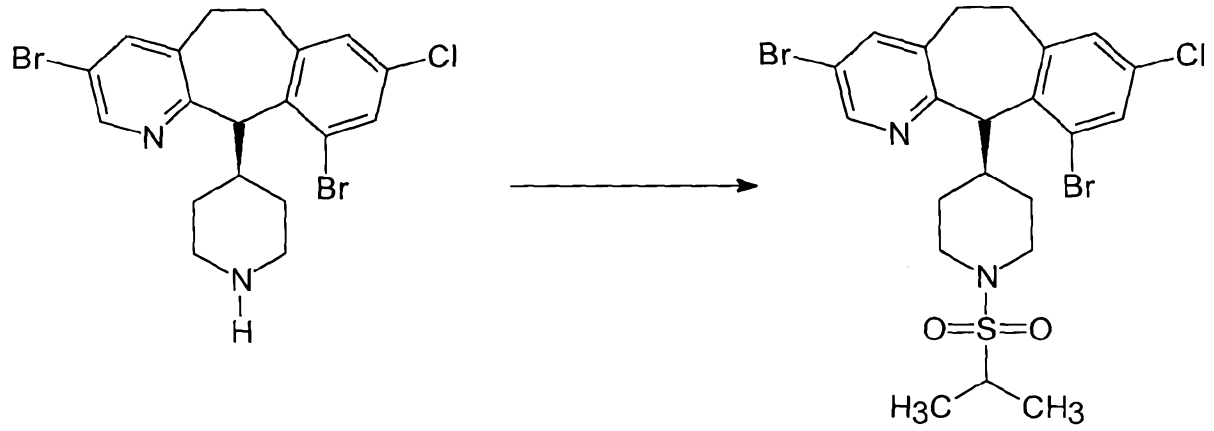
(+)-4-{3,10-Dibróm-8-klór-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6]ciklohepta-[1,2-*b*]piridin-11-il}-1-(propil-szulfonil)-piperidin



Lényegében megismételtük a 4. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy a metánszulfonil-klorid helyett ebben az esetben propánszulfonil-kloridot alkalmaztunk. Szilárd anyag formájában és 95 %-os kitermeléssel nyertük a címvegyületet. FAB-MS: MH^+ = 577. Olvadáspont: 97-98 °C.

7. példa

(+)-4-{3,10-Dibróm-8-klór-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6]ciklohepta-[1,2-*b*]piridin-11-il}-1-(izopropil-szulfonil)-piperidin

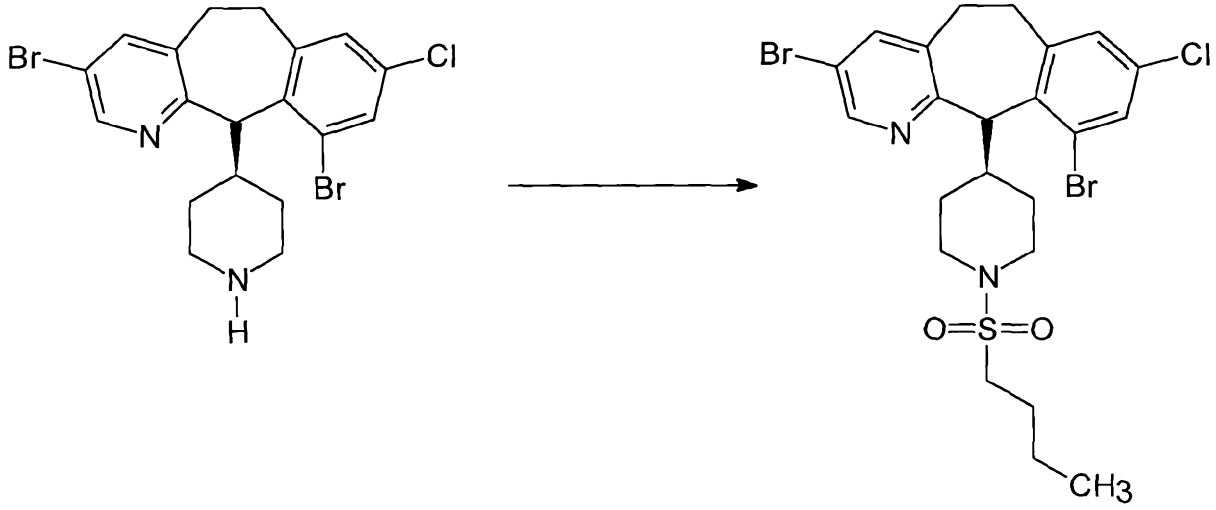


Lényegében megismételtük a 4. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy a metánszulfonil-klorid helyett ebben az esetben (izopropil-szulfonil)-kloridot alkalmaztunk. Szilárd anyag formájában és 65 %-os kitermeléssel nyertük a címvegyüle-

tet. FAB-MS: MH^+ = 577. Olvadáspont: 203-205 °C.

8. példa

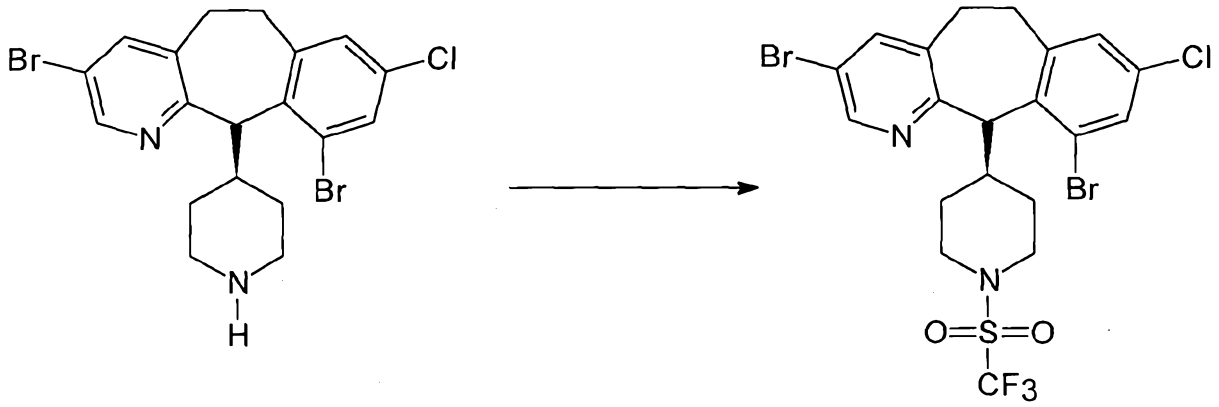
(+)-4-{3,10-Dibróm-8-klór-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6]ciklohepta-[1,2-*b*]piridin-11-il}-1-(butil-szulfonil)-piperidin



Lényegében megismételtük a 4. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy a metánszulfonil-klorid helyett ebben az esetben butánszulfonil-kloridot alkalmaztunk. Szilárd anyag formájában és 28 %-os kitermeléssel nyertük a címvegyületet. FAB--MS: MH^+ = 591. Olvadáspont: 73-74 °C.

9. példa

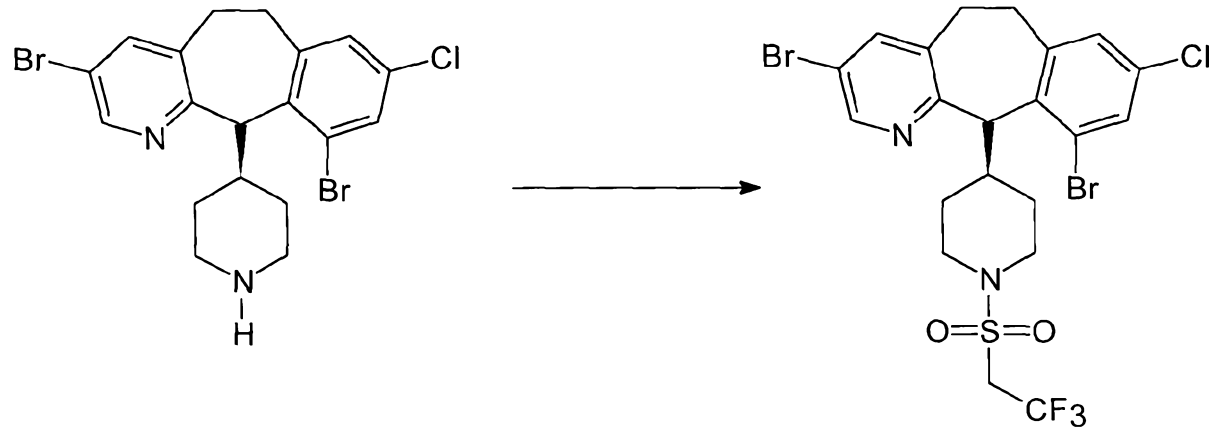
(+)-4-{3,10-Dibróm-8-klór-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6]ciklohepta-[1,2-*b*]piridin-11-il}-1-[(trifluor-metil)-szulfonil]-piperidin



Lényegében megismételtük a 4. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy a metánszulfonil-klorid helyett ebben az esetben [(trifluor-metil)-szulfonil]-kloridot alkalmaztunk. Szilárd anyag formájában és 47 %-os kitermeléssel nyertük a címvegyületet. FAB-MS: MH^+ = 603. Olvadáspont: 111-112 °C.

10. példa

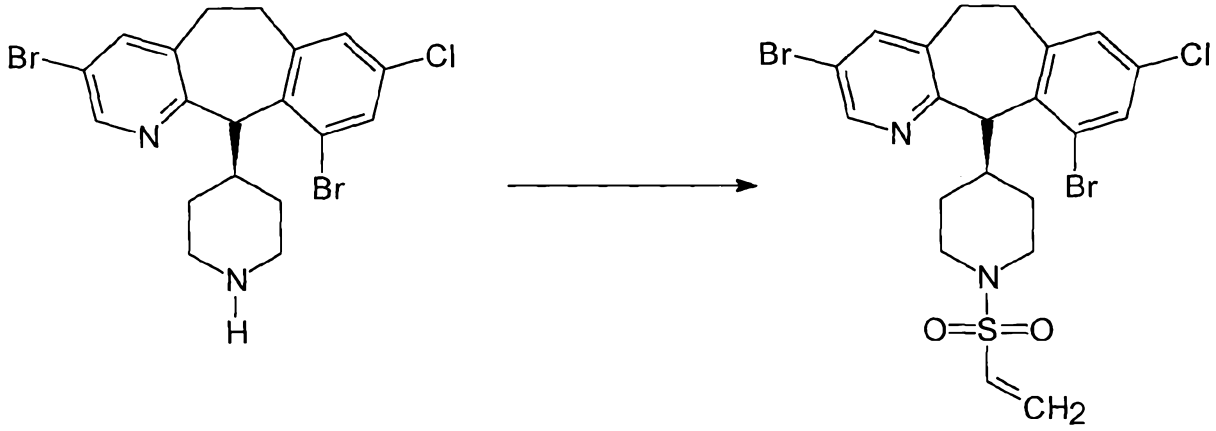
(+)-4-{3,10-Dibróm-8-klór-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6]ciklohepta-[1,2-*b*]piridin-11-il}-1-[(2,2,2-trifluor-etil)-szulfonil]--piperidin



Lényegében megismételtük a 4. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy a metánszulfonil-klorid helyett ebben az esetben [(2,2,2-trifluor-etil)-szulfonil]-kloridot alkalmaztunk. Szilárd anyag formájában és 46 %-os kitermeléssel nyertük a címvegyületet. FAB-MS: MH^+ = 617. Olvadáspont: 174-175 °C.

11. példa

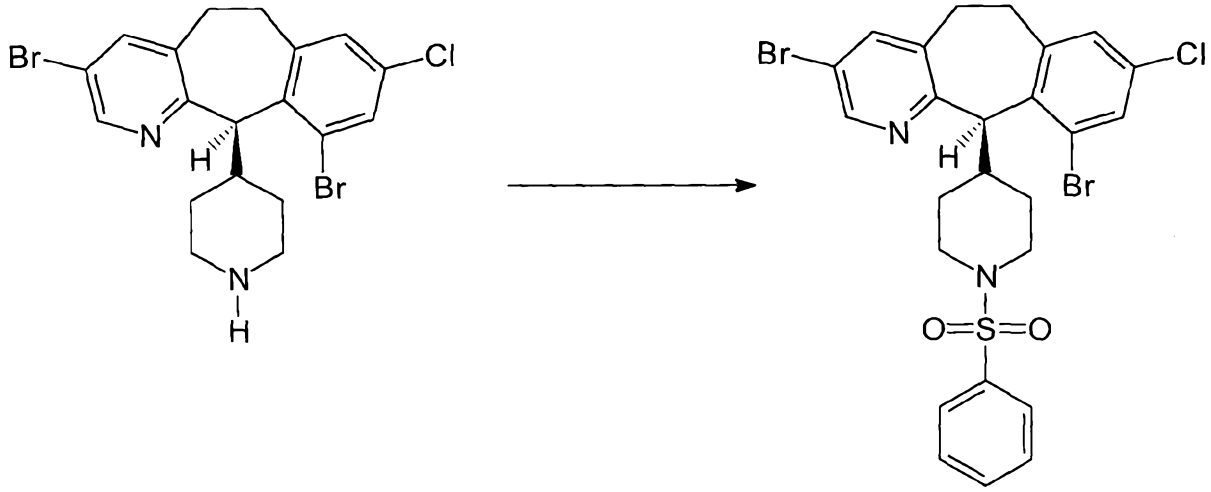
(+)-4-{3,10-Dibróm-8-klór-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6]ciklohepta-[1,2-*b*]piridin-11-il}-1-(vinil-szulfonil)-piperidin



Lényegében megismételtük a 4. példa szerinti eljárást, azzal az eltéréssel, hogy a metánszulfonil-klorid helyett ebben az esetben [(2-klór-etil)-szulfonil]-kloridot alkalmaztunk. Szilárd anyag formájában és 35 %-os kitermeléssel nyertük a címvegyületet. FAB-MS: MH^+ = 514. Olvadáspont: 129-130 °C.

12. példa

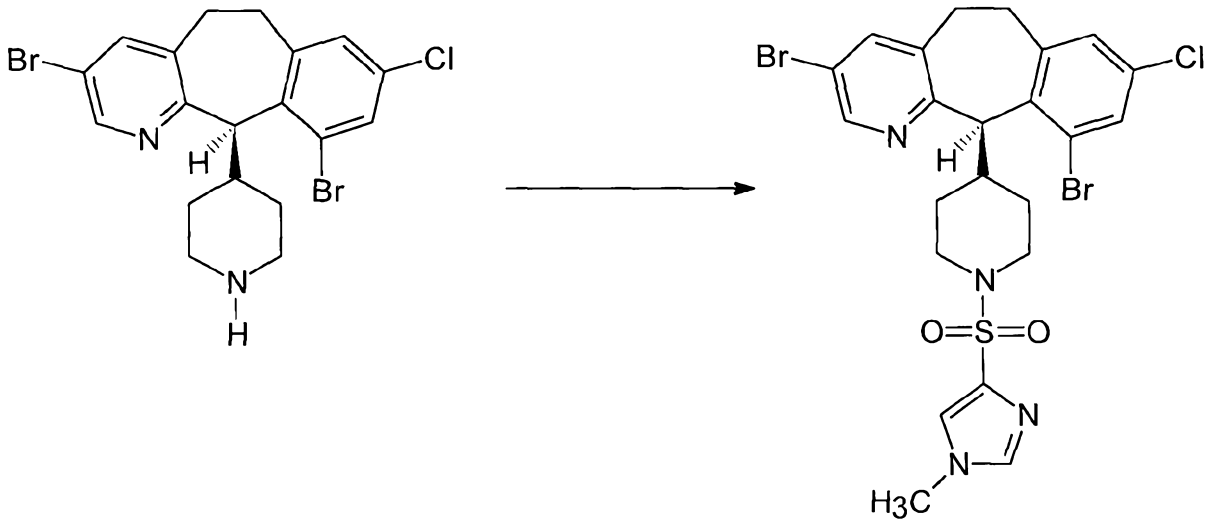
(+)-4-{3,10-Dibróm-8-klór-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6]ciklohepta-[1,2-*b*]piridin-11(*R*)-il}-1-(fenil-szulfonil)-piperidin



0,05 g (0,11 mmol) 3. intermedier-előállítási példa szerinti címvegyület és 0,015 ml (1,5 ekvivalens) trietil-amin 10 ml vízmentes metilén-dikloriddal készített oldatához hozzáadtunk 0,015 ml (1,1 ekvivalens) benzolszulfonil-kloridot. A reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően az oldatot meghígítottuk metilén-dikloriddal, majd 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és vákuumban betöményítettük. Szilárd anyag formájában és 0,064 g mennyiségben (99 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. Olvadáspont: 124,3-129 °C.

13. példa

(+)-4-{3,10-Dibróm-8-klór-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6]ciklohepta-[1,2-*b*]piridin-11(*R*)-il}-1-[(1-metil-1*H*-4-imidazolil)-szulfonil]-piperidin

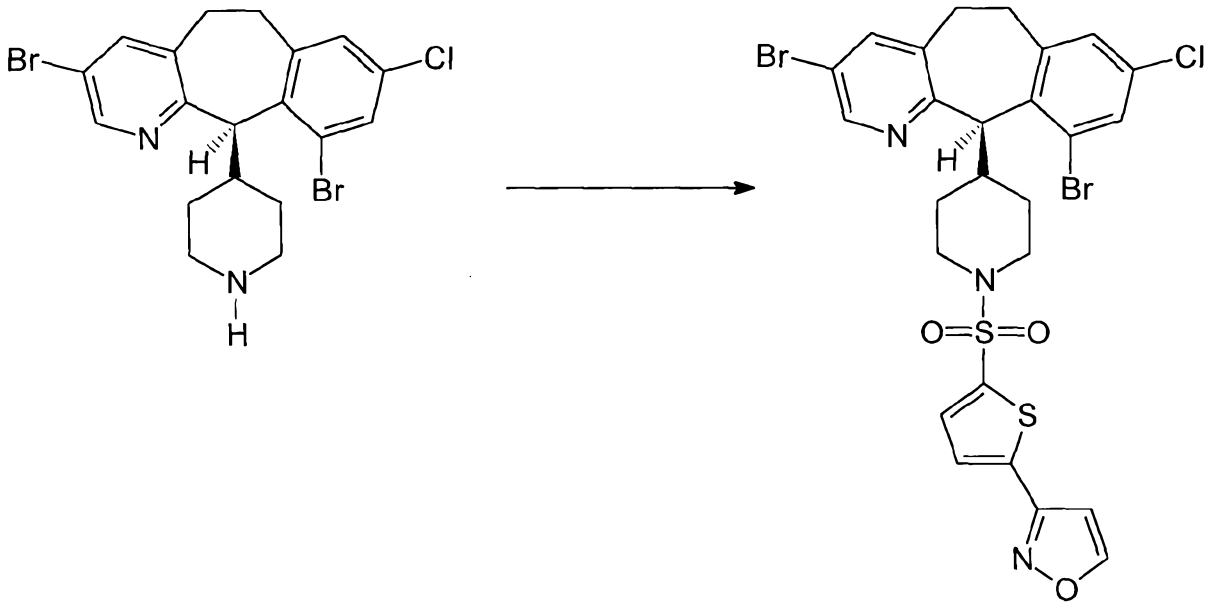


0,05 g (0,11 mmol) 3. intermedier-előállítási példa szerinti címvegyület és 0,015 ml (1,5 ekvivalens) trietil-amin 10 ml vízmentes metilén-dikloriddal készített oldatához hozzáadtunk 0,021 ml (1,1 ekvivalens) [(1-metil-4-imidazolil)-szulfonil]-kloridot.

A reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően az oldatot meghígítottuk metilén-dikloriddal, majd az így nyert oldatot előbb 1 M sósavoldattal, ezt követően pedig 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és vákuumban betöményítettük. Szilárd anyag formájában és 0,054 g mennyiségben (82 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. Olvadáspont: 157,5-161,2 °C.

14. példa

(+)-4-{3,10-Dibróm-8-klór-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6]ciklohepta-[1,2-*b*]piridin-11(*R*)-il}-1-{[5-(3-izoxazolil)-2-tienil]-szulfonil}-piperidin



0,05 g (0,11 mmol) 3. intermedier-előállítási példa szerinti címvegyület és 0,015 ml (1,5 ekvivalens) trietil-amin 10 ml vízmentes metilén-dikloriddal készített oldatához hozzáadtunk 0,029 ml (1,1 ekvivalens) {[5-(3-izoxazolil)-2-tienil]-szulfonil}-klo-

ridot. A reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően az oldatot meghígítottuk metilén-dikloriddal, majd az így nyert oldatot előbb 1 M sósavoldattal, ezt követően pedig 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és vákuumban betöményítettük. Szilárd anyag formájában és 0,069 g mennyiségben (94 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet. Olvadáspont: 131,7-134,8 °C.

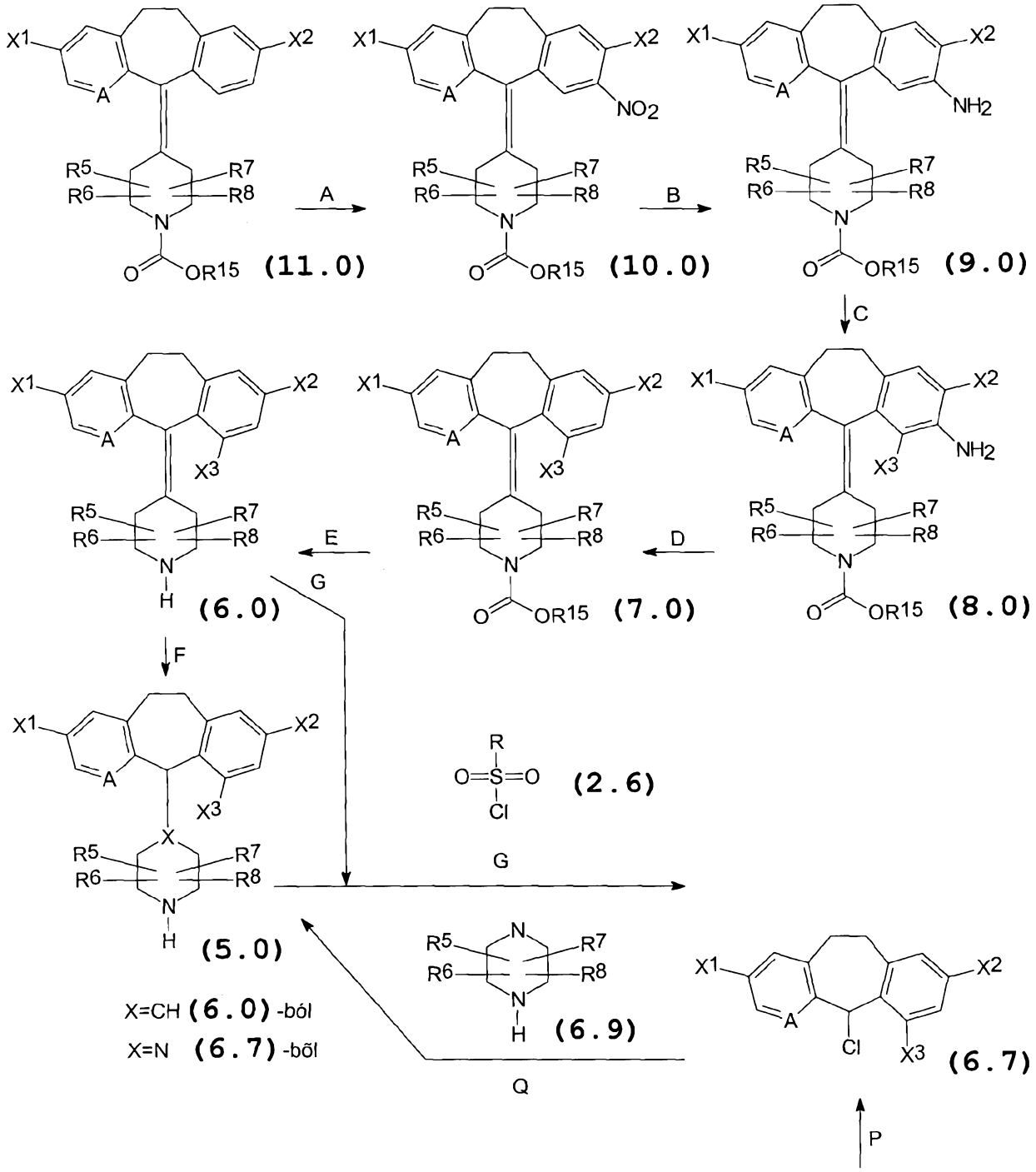
A KIINDULÁSI VEGYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSA

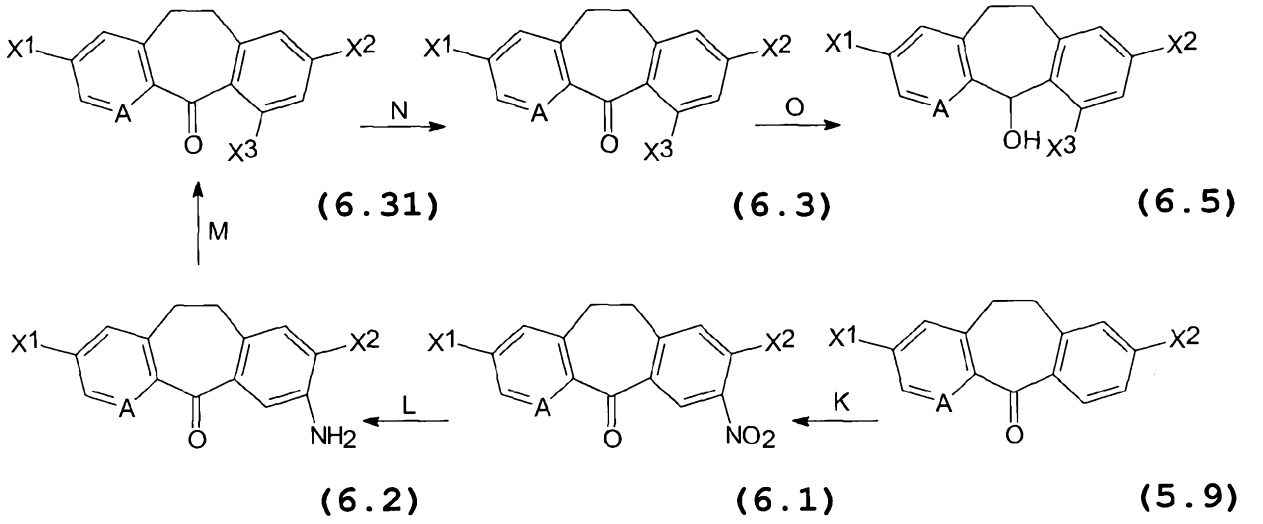
A találmány szerinti vegyületek előállításában kiindulási anyagokként alkalmazható vegyületeket az alábbi intermedier-előállítási példákban ismertetett eljárásokkal állítjuk elő. A példák a találmány oltalmi körét, illetve terjedelmét nem korlátozzák. A kiindulási anyagokként alkalmazott triciklusos vegyületeket, például a (11.0) általános képletű vegyületeket, szervetlen és szerves bázisokat, valamint alkoholokat a szakterületen ismert eljárások alkalmazásával állíthatjuk elő [lásd például: J. K. Wong *et al.*, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 3 (6), 1073-1078 (1993); 5 089 496., 5 151 423., 4 454 143. és 4 355 036. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás; WO 95/10514., WO 95/10515. és WO 95/10516. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés; Stanley R. Sandler and Wolf Karo, *Organic Functional Group Preparations*, 2nd Edition, Academic Press, Inc., San Diego, California, Vol. 1-3 (1983); és J. March, *Advanced Organic Chemistry, Reactions & Mechanisms, and Structure*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, New York, 1346

(1985)]. Az ezen a területen jártas szakember számára könnyen felismerhetők a találmány oltalmi körébe tartozó alternatív eljárások, illetve analóg szerkezetek.

A találmány szerinti vegyület előállítására alkalmazott kiindulási vegyületeket a 4. reakcióvázlaton mutatjuk be.

4. reakcióvázlat





ahol a 4. reakcióvázlatban ---, A, X, X^1, X^2, X^3, R, Z, R^5, R^6, R^7 és R^8 jelentése a fentiekben meghatározott; R^{15} jelentése azonos a fentiekben meghatározott R^{10} vagy R^{12} jelentésével.

A 4. reakcióvázlat A. lépésében a (10.0) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (11.0) általános képletű vegyületet adott esetben protikus vagy aprotikus oldószer jelenlétében egy nitrálószerrel reagáltatunk. Egy első eljárásváltozatban a (11.0) általános képletű vegyületet körülbelül -20 °C és +5 °C közötti hőmérséklet-tartományban egy nitrátsó, például kálium-nitrát ekvimoláris mennyiségével és egy savval, például kénsavval reagáltatjuk. Egy második a (11.0) általános képletű vegyületet egy oldószerben, például trifluor-metánszulfonsavban egy körülbelül két ekvivalens trifluor-metánszulfonsavból és körülbelül egy ekvivalens salétromsavból álló keverékkel reagáltatjuk. Egy harmadik eljárásváltozatban a (11.0) általános képletű vegyületet oldószerben, például nitro-metánban egy körülbelül egy ekvivalens füstölgő salétromsavból és körülbelül tíz ekvivalens trifluor-metánszulfonsavanhidridből álló keverékkel reagáltatjuk. Egy negyedik eljárásváltozatban a (11.0) álta-

lános képletű vegyületet oldószerben, például szulfolánban egy nitroniumsóval, például nitronium-[tetrafluoro-borát](1—) sóval reagáltatjuk. Egy ötödik eljárásváltozatban a (11.0) általános képletű vegyületet körülbelül -20 °C és +50 °C közötti hőmérséklet-tartományban füstölgő salétromsavval reagáltatjuk.

A IV. reakcióvázlat szerinti B. lépésben a (9.0) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (10.0) általános képletű vegyületeket egy redukálószerrel reagáltatjuk. Egy első eljárásváltozatban a (10.0) általános képletű vegyületet oldószerben, például etanolban, egy só, például kalcium-klorid jelenlétében, körülbelül 0 °C és +80 °C közötti hőmérséklet-tartományban egy fém, például vas körülbelül 10 ekvivalensnyi mennyiségével reagáltathatjuk. Egy második eljárásváltozatban a (10.0) általános képletű vegyületet oldószerben, például etanolban, egy sav, például ecetsav jelenlétében, körülbelül 0 °C és +80 °C közötti hőmérséklet-tartományban egy fém, például cink körülbelül 10 ekvivalensnyi mennyiségével reagáltathatjuk. Egy harmadik eljárásváltozatban a (10.0) általános képletű vegyületet oldószerben, például etil-acetátban körülbelül 5 ekvivalens ón(II)-kloriddal reagáltathatjuk. Egy negyedik eljárásváltozatban a (10.0) általános képletű vegyületet oldószerben, például etanolban, egy sav, például sósav jelenlétében egy fém, például ón körülbelül 10 ekvivalensnyi mennyiségével reagáltathatjuk.

A 4. reakcióvázlat C. lépésében a (8.0) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (9.0) általános képletű vegyületeket egy halogénezőszerrel reagáltatjuk. Egy első eljárásváltozatban a (9.0) általános képletű vegyületet alkalmas ol-

dószerben, például ecetsavban, körülbelül 0 °C és +80 °C közötti hőmérséklet-tartományban egy elemi halogén, például bróm feleslegével reagáltathatjuk. Egy második eljárásváltozatban a (9.0) általános képletű vegyületet alkalmas oldószerben, például tetrahidrofuránban, körülbelül 0 °C és +40 °C közötti hőmérséklet--tartományban egy sóval, például piridinium-bromid-perbromiddal reagáltathatjuk. Egy harmadik eljárásváltozatban a (9.0) általános képletű vegyületet alkalmas oldószerben, például metilén-dikloridban, egy Lewis-sav, például vas(III)-klorid jelenlétében egy halogénnel, például klórral reagáltathatjuk.

A 4. reakcióvázlat D. lépésében a (7.0) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (8.0) általános képletű vegyületeket előbb egy oxidálószerrel, majd egy redukálószerrel reagáltatjuk, illetve a (8.0) általános képletű vegyületeket egy hidrogénatom-forrás jelenlétében reagáltatjuk egy oxidálószerrel. Egy első eljárásváltozatban a (8.0) általános képletű vegyületet oldószer és hidrogénatom-forrás, például *N,N*-dimetil--formamid jelenlétében, körülbelül 0 °C és +100 °C közötti hőmérséklet-tartományban egy diazotálószerrel, például *terc*-butil--nitrittel reagáltathatjuk. Egy második eljárásváltozatban a (8.0) általános képletű vegyületet -15 °C és +50 °C közötti hőmérséklet-tartományban egy diazotálószerrel, például nátrium--nitrittel, egy savval, például sósavval, valamint egy redukálószerrel, például foszfinsavval (hipofoszforossavval; H_3PO_2) reagáltathatjuk. Egy harmadik eljárásváltozatban a (8.0) általános képletű vegyületet egy diazotálószerrel, például nátrium-nitrittel, egy savval, például vizes kénsavval, majd egy fémmel, pél-

dául rézzel reagáltathatjuk. Egy negyedik eljárásváltozatban a (8.0) általános képletű vegyületet egy diazotálószerrel, például nátrium-nitrittel, egy savval, például tetrafluor-bórsavval, majd egy redukálószerrel, például nátrium-[tetrahidrido-borát]-(1—) reagenssel reagáltathatjuk.

A 4. reakcióvázlat E. lépésében a (6.0) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (7.0) általános képletű vegyületeket hidrolizáljuk. Egy első eljárásváltozatban a (7.0) általános képletű vegyületet körülbelül 20 °C és 80 °C közötti hőmérséklet-tartományban egy savval, például sósavval reagáltathatjuk. Egy második eljárásváltozatban a (7.0) általános képletű vegyületet alkalmas oldószerben, például etanolban, körülbelül 20 °C és +90 °C közötti hőmérséklet-tartományban egy bázissal, például vizes nátrium-hidroxid-oldattal reagáltathatjuk. Egy harmadik eljárásváltozatban a (7.0) általános képletű vegyületet oldószerben, például etanolban, adott esetben bázis, például nátrium-hidroxid jelenlétében, körülbelül 20 °C és +90 °C közötti hőmérséklet-tartományban egy nukleofillel, például hidrazin—hidráttal reagáltathatjuk. Egy negyedik eljárásváltozatban a (7.0) általános képletű vegyületet oldószerben, például tetrahidrofuránban vagy metilén-dikloridban, körülbelül 0 °C és refluxhőmérséklet közötti hőmérséklet-tartományban egy szilil-kloriddal, például (trimetil-szilil)-kloriddal reagáltathatjuk. Egy ötödik eljárásváltozatban a (7.0) általános képletű vegyületet aprotikus oldószerben, például metilén-dikloridban egy savval, például trifluor-ecetsavval reagáltathatjuk.

A 4. reakcióvázlat F. lépésében azokat az (5.0) általános

képletű vegyületeket, amelyekben X jelentése metincsoport, úgy állíthatjuk elő, hogy a (6.0) általános képletű vegyületeket redukáljuk. A (6.0) általános képletű vegyületet oldószerben, például toluolban, körülbelül 0 °C és +90 °C közötti hőmérséklet-tartományban egy alkil-fém-hidriddel, például diizobutil-alumínium-hidriddel reagáltathatjuk.

A 4. reakcióvázlat G. lépésében az (1.0) általános képletű vegyületeket a fenti 1. reakcióvázlatnak megfelelően állíthatjuk elő.

A 4. reakcióvázlat K. lépésében a (6.1) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy az (5.9) általános képletű vegyületeket a 4. reakcióvázlat A. lépésében ismertetett eljárásnak megfelelően nitrálószerrel és/vagy adott esetben protikus vagy aprotikus oldószerrel reagáltatjuk.

A 4. reakcióvázlat L. lépésében a (6.2) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (6.1) általános képletű vegyületeket a 4. reakcióvázlat B. lépésében ismertetett eljárásnak megfelelően egy redukálószerrel reagáltatjuk.

A 4. reakcióvázlat M. lépésében a (6.31) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (6.2) általános képletű vegyületeket a 4. reakcióvázlat C. lépésében ismertetett eljárásnak megfelelően egy halogénezőszerrel reagáltatjuk.

A 4. reakcióvázlat N. lépésében a (6.3) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a 4. reakcióvázlat D. lépésében ismertetett eljárásnak megfelelően a (6.31) általános képletű vegyületeket egy oxidálószerrel, majd egy redukálószerrel reagáltatjuk, illetve a (6.31) általános képletű vegyületeket

egy hidrogénatom-forrás jelenlétében egy oxidálószerrel reagáltatjuk.

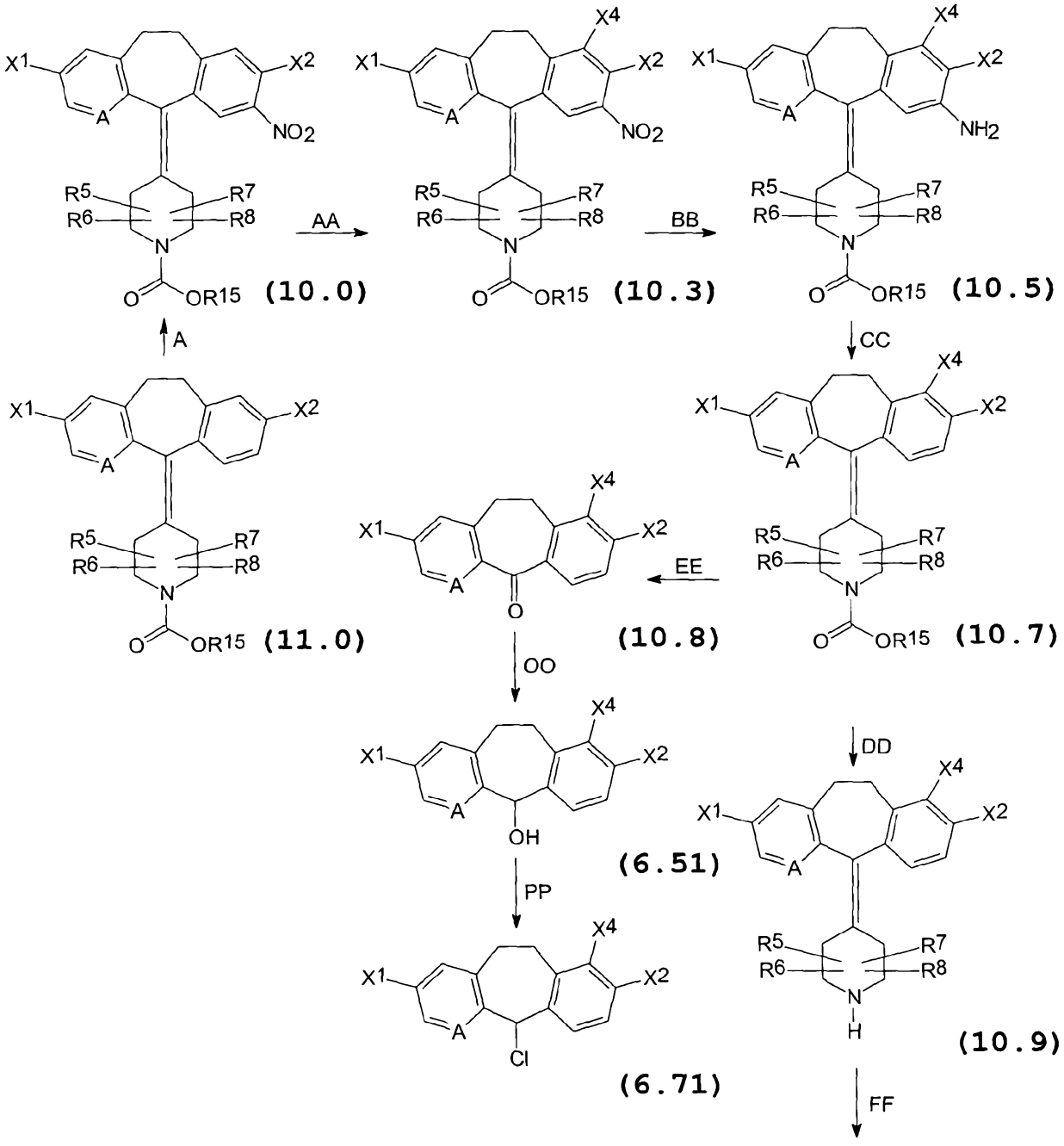
A 4. reakcióvázlat O. lépésében a (6.5) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (6.3) általános képletű vegyületeket oldószerben, például etanol/toluolban, refluxhőmérsékleten 10 percen keresztül vagy 25 °C-on legalább két órán át nátrium-[tetrahidrido-borát](1-) reagenssel reagáltatjuk.

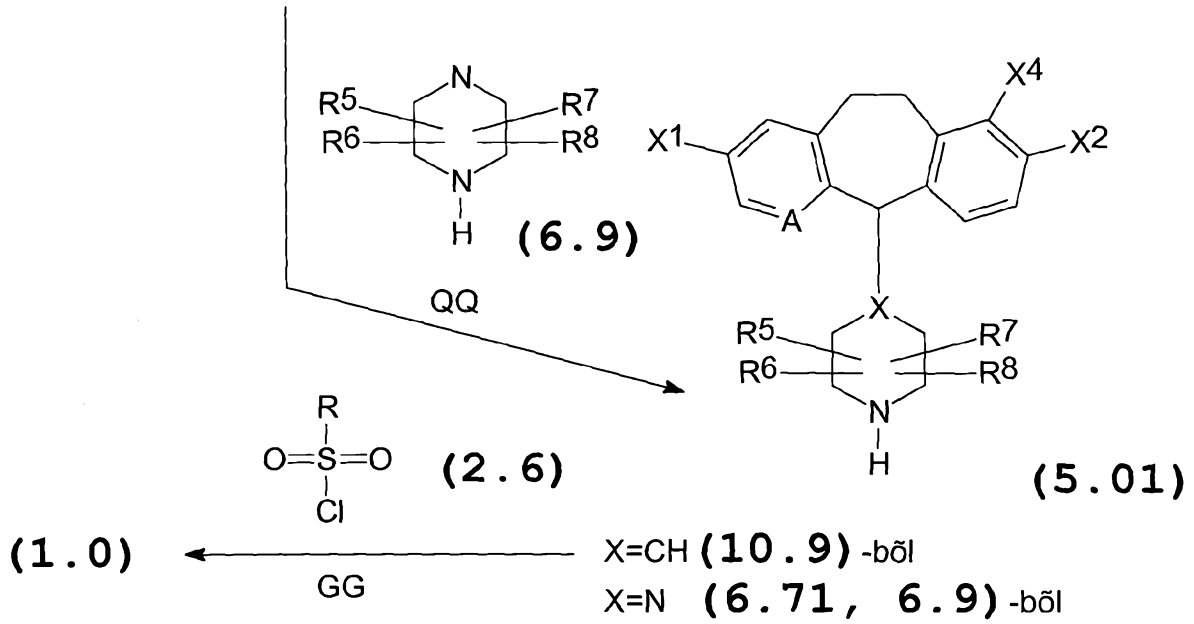
A 4. reakcióvázlat P. lépésében a (6.7) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (6.5) általános képletű vegyületeket oldószerben, például metilén-dikloridban, körülbelül 25 °C-on legalább 4 órán keresztül szulfinil-kloriddal reagáltatjuk.

A 4. reakcióvázlat Q. lépésében azokat az (5.0) általános képletű vegyületeket, amelyekben X jelentése nitrogénatom, úgy állíthatjuk elő, hogy a (6.7) általános képletű vegyületeket oldószerben, például tetrahidrofuránban, 25 °C-on vagy refluxhőmérsékleten legalább egyórán keresztül egy (6.9) általános képletű vegyület feleslegével reagáltatjuk.

A találmány szerinti vegyületek előállítására felhasználható további kiindulási vegyületeket mutat be az 5. reakcióvázlat.

5. reakcióvázlat





Az 5. reakcióvázlat A. lépésében a (10.0) általános képletű vegyületeket (11.0) általános képletű vegyületekből, a 4. reakcióvázlat A. lépésében ismertetett eljárás alkalmazásával állíthatjuk elő.

Az 5. reakcióvázlat AA. lépésében a (10.3) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (10.0) általános képletű vegyületeket egy savban, például trifluor-metánszulfonsavban vagy kénsavban, 25 °C-on legalább 24 órán keresztül 1,3-dibróm-5,5-dimetil-hidantoinnal reagáltatjuk.

Az 5. reakcióvázlat BB. lépésében a (10.5) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (10.3) általános képletű vegyületeket a 4. reakcióvázlat B. lépésében ismertetett eljárásnak megfelelően egy redukálószerrel reagáltatjuk.

Az 5. reakcióvázlat CC. lépésében a (10.7) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (10.5) általános képletű vegyületeket tömény sósavban, körülbelül -10 °C és 0 °C közötti hőmérséklet-tartományban, legalább két órán keresztül nát-

rium-nitrittel reagáltatjuk, majd a reakciókeveréket legalább 4 órán át 0 °C-on foszfinsavval reagáltatjuk.

Az 5. reakcióvázlat DD. lépésében a (10.9) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (10.7) általános képletű vegyületeket körülbelül 85 °C-on, legalább 18 órán keresztül tömény sósavval reagáltatjuk. A kívánt (1.0) általános képletű vegyületek előállításához a (10.9) általános képletű vegyületeket a 4. reakcióvázlatban az (5.0) és (6.0) általános képletű vegyületek és az ezekből előállított intermedierek reakcióinál ismertetett eljárásoknak megfelelően reagáltathatjuk.

Az 5. reakcióvázlat EE. lépésében a (10.8) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (10.7) általános képletű vegyületeket acetonitrilben és vízben, 25 °C-on körülbelül 18-24 órán keresztül nátrium-perjodáttal és ruténium(IV)-oxiddal reagáltatjuk.

Az 5. reakcióvázlat FF. lépésében az (5.01) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (10.9) általános képletű vegyületeket redukáljuk. A (10.9) általános képletű vegyületeket oldószerben, például toluolban, körülbelül 0 °C és +90 °C közötti hőmérséklet-tartományban, egy alkil-fém-hidriddel, például diizobutil-alumínium-hidriddel reagáltathatjuk.

Az 5. reakcióvázlat GG. lépésében az (1.0) általános képletű vegyületeket a fenti 1. reakcióvázlatnak megfelelően állíthatjuk elő.

Az 5. reakcióvázlat OO. lépésében a (6.51) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (10.8) általános képletű vegyületeket oldószerben, például etanol/toluolban, reflux-

hőmérsékleten 10 percen keresztül vagy 25 °C-on legalább két órán át nátrium-[tetrahidrido-borát](1-) reagenssel reagáltatjuk.

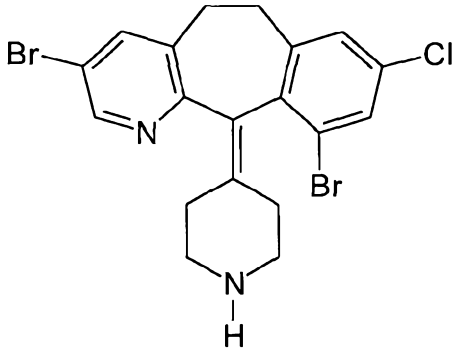
Az 5. reakcióvázlat PP. lépésében a (6.71) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (6.51) általános képletű vegyületeket oldószerben, például metilén-dikloridban, körülbelül 25 °C-on legalább 4 órán keresztül szulfinil-kloriddal reagáltatjuk.

Az 5. reakcióvázlat QQ. lépésében azokat az (5.01) általános képletű vegyületeket, amelyekben X jelentése nitrogénatom, úgy állíthatjuk elő, hogy a (6.71) általános képletű vegyületeket oldószerben, például tetrahidrofuránban, 25 °C-on vagy refluxhőmérsékleten legalább egyórán keresztül egy (6.9) általános képletű vegyület feleslegével reagáltatjuk.

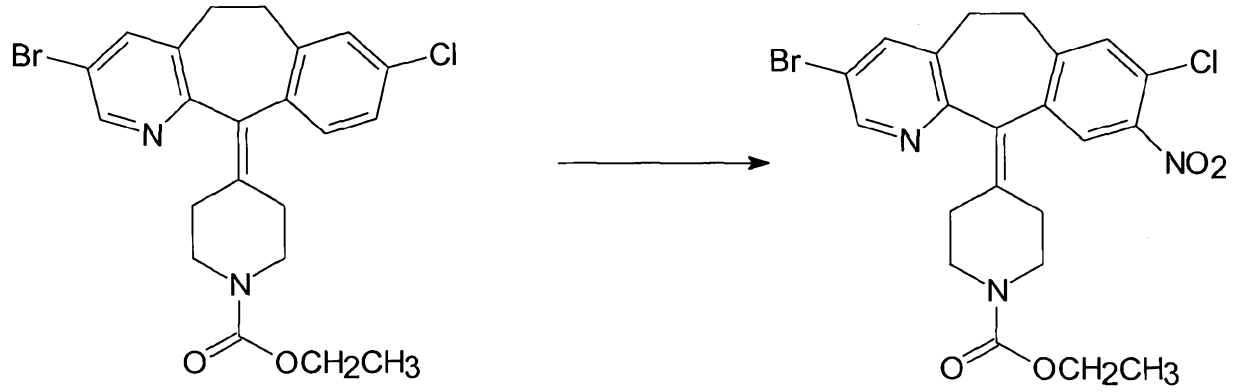
Amennyiben külön nem jelezzük, a 4. és 5. reakcióvázlatok szerinti eljárásokban a reakció-hőmérséklet 0 °C-tól 100 °C-ig vagy a reakciókeverék refluxhőmérsékletéig terjed, illetve a reagenseknek [például a (2.6) általános képletű vegyületeknek] a reaktáns [például az (5.0) vagy (6.0) általános képletű vegyületek] 1 moljára vonatkoztatott mennyisége körülbelül 1-10 mol.

Az alábbi intermedier-előállítási példák a találmány szerinti vegyületek előállítására alkalmazott kiindulási vegyületek szintézisét mutatják be.

1. intermedier-előállítási példa

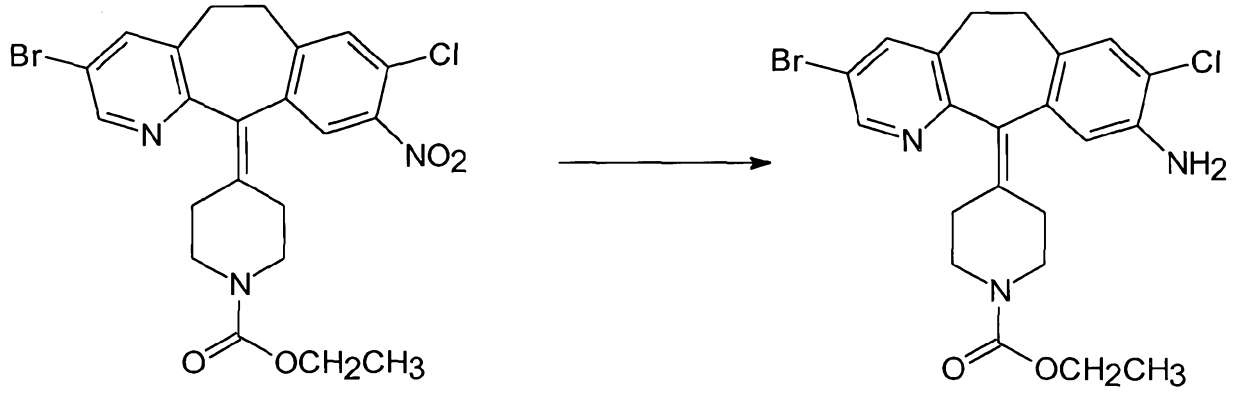


A. lépés



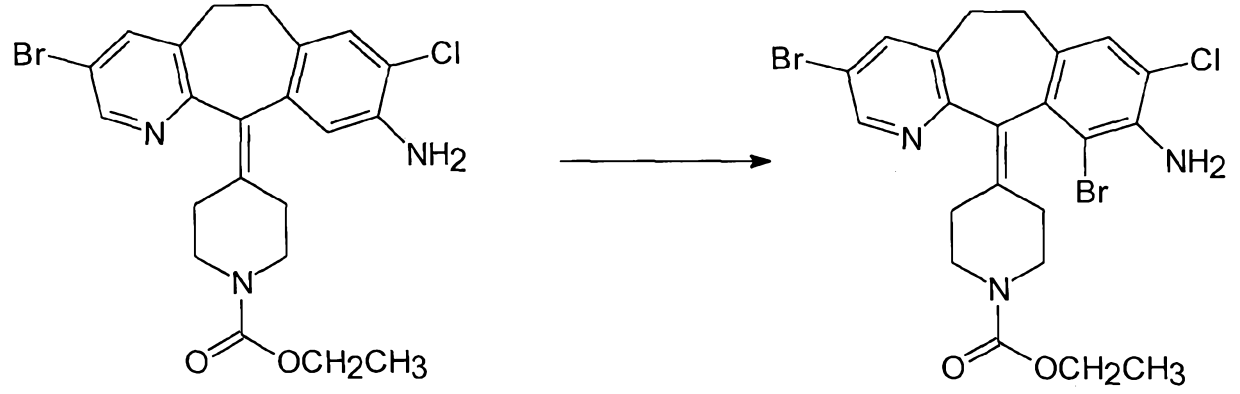
15 g (38,5 mmol) 1-(etoxi-karbonil)-4-(8-klór-3-bróm-5,6-dihidro-11*H*-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-*b*]piridin-11-ilidén)-piperidin és 150 ml tömény kénsav -5 °C-os keverékéhez hozzáadtunk 3,89 g (38,5 mmol) kálium-nitrátot, a reakciókeveréket 4 órán át kevertettük, ezt követően 3 liter jégre öntöttük, majd a vizes keveréket 50 tömeg/térfogat%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk. Az így nyert keveréket metilén-dikloriddal extraháltuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és vákuumban betöményítettük. A maradékot acetonból átkristályosítva 6,69 g kívánt terméket nyertünk.

B. lépés



6,69 g (13,1 mmol) A. lépés szerinti termék és 100 ml 85:15 térfogatarányú etanol/víz elegy keverékéhez hozzáadtunk 0,66 g (5,9 mmol) kalcium-kloridot és 6,56 g (117,9 mmol) vasreszeléket, majd a reakciókeveréket egy éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk. A forró reakciókeveréket Celite® rétegen szűrtük és a kiszűrt anyagot forró etanollal mostuk. A szűrletet vákuumban betöményítve 7,72 g kívánt terméket nyertünk.

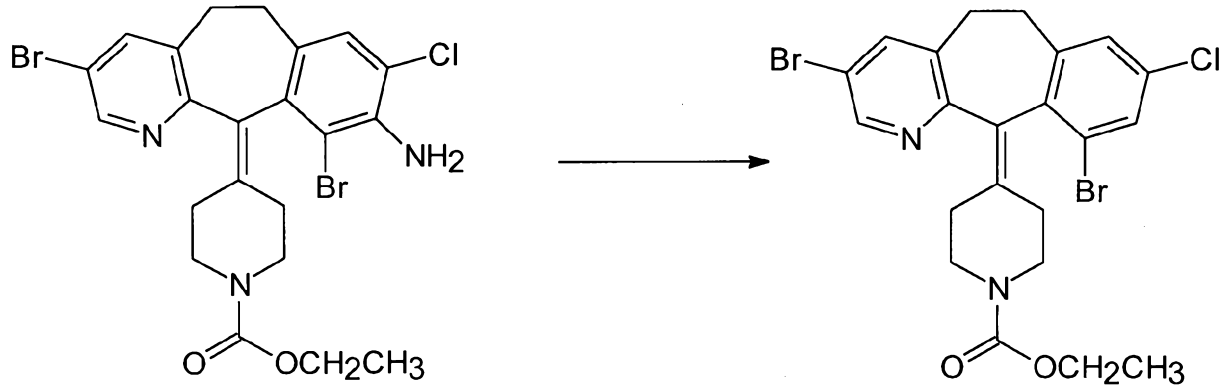
C. lépés



7,70 g B. lépés szerinti termék és 35 ml ecetsav keverékéhez hozzáadtunk 45 ml jégecetes brómoldatot, majd a reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően hozzáadtunk előbb 300 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot, majd 75 ml 50 tömeg/térfogat%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot. Az így nyert keveréket etil-acetáttal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát fe-

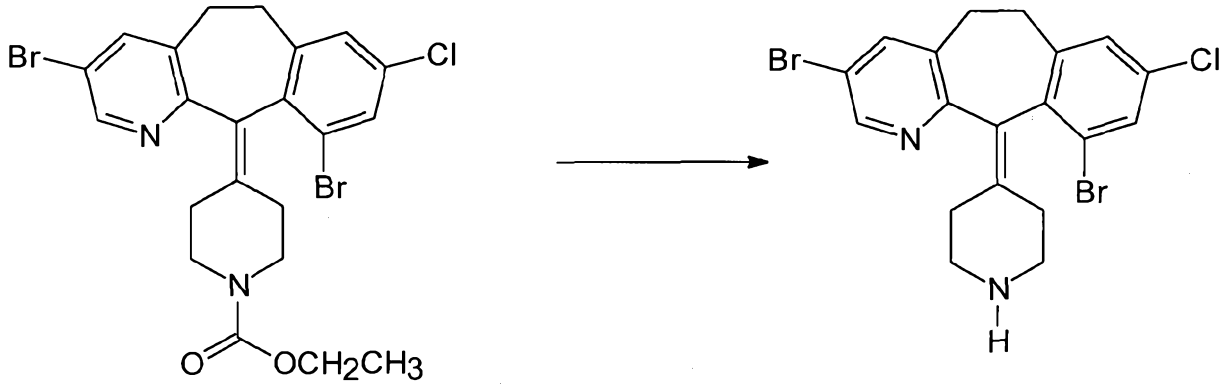
lett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, ahol eluensként 20:80 → 30:70 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószergradienst alkalmaztunk. 3,47 g kívánt terméket (valamint további 1,28 g részlegesen tisztított terméket) nyertünk.

D. lépés



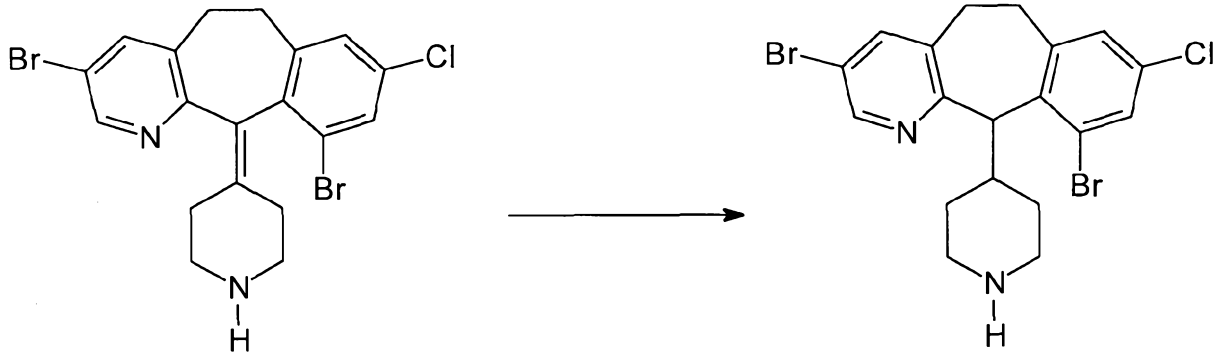
0,557 g (5,4 mmol) *terc*-butil-nitrit és 3 ml *N,N*-dimetil-formamid keverékét 60-70 °C-ra melegítettük, ezt követően lassan, cseppenként hozzáadtuk 2,00 g (3,6 mmol) C. lépés szerinti termék és 4 ml *N,N*-dimetil-formamid keverékét, a reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtöttük, majd 40 °C-ra melegítettük és hozzáadtunk további 0,64 ml *terc*-butil-nitritet. A reakciókeveréket 30 percen keresztül 60-70 °C-on melegítettük, majd szobahőmérsékletre hűtöttük és 150 ml vízre öntöttük. A vizes keveréket metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 10:90 → 20:80 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószergradienst alkalmaztunk. 0,74 g kívánt terméket nyertünk.

E. lépés



0,70 g (1,4 mmol) D. lépés szerinti termék és 8 ml tömény sósav keverékét egy éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően hozzáadtunk előbb 30 ml 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot, majd 5 ml 50 tömeg/térfogat%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot, és a keveréket metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. 0,59 g címvegyületet nyertünk.

2. intermedier-előállítási példa



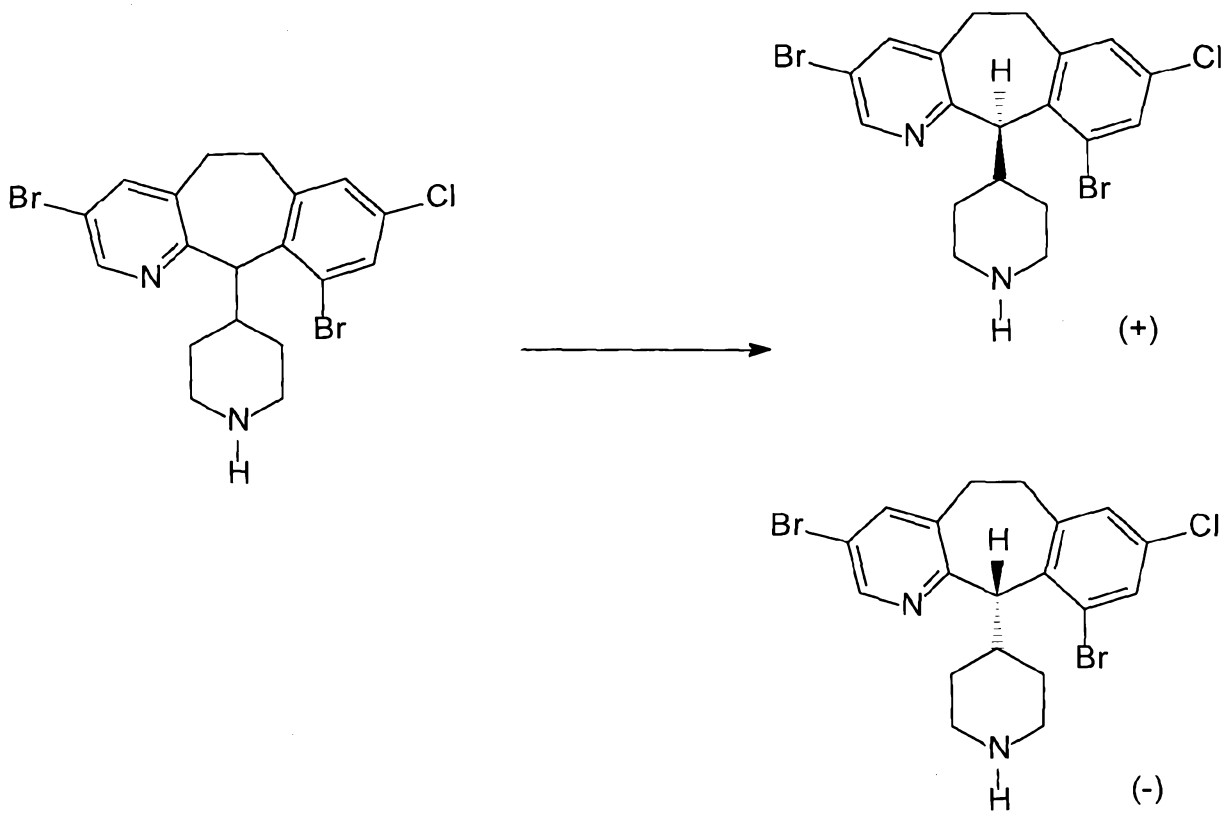
[racém keverék, valamint (+)- és (-)-izomer]

8,1 g 7. intermedier-előállítási példa szerinti címvegyületet feloldottunk toluolban, majd hozzáadtunk 17,3 ml 1 M toluolos diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot. A reakciókeveréket refluxhőmérsékletre melegítettük, majd 40 perc alatt cseppenként hozzáadtunk további 21 ml 1 M toluolos diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot. Ezt követően a reakciókeveréket körülbelül 0 °C-ra

hűtöttük és hozzáadtunk 700 ml 1 M sósavoldatot. A szerves fázist elkülönítettük és félretettük. A vizes réteget metilén-dikloriddal mostuk, a szerves oldatot félretettük, majd a vizes fázist 50 tömeg/térfogat%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk és metilén-dikloriddal extraháltuk. A metilén-dikloridos oldatot vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. 7,30 g címvegyületet nyertünk, ami az enantiomerek racém keveréke volt.

3. intermedier-előállítási példa

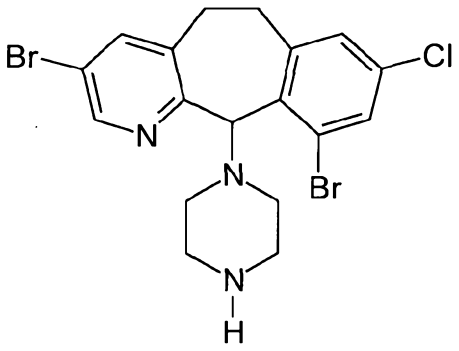
Enantiomerek elválasztása



Az 1. intermedier-előállítási példa szerinti racém címvegyületet preparatív királis kromatográfiával (kolonna: Chiralpack AD, 5 cm × 50 cm; eluens: 20:80 térfogatarányú izopropil-alkohol/hexán + 0,2 térfogat% dietil-amin) elválasztva a címvegyület (+)- és (-)-izomerét nyertük. Egy másik megoldás szerint az en-

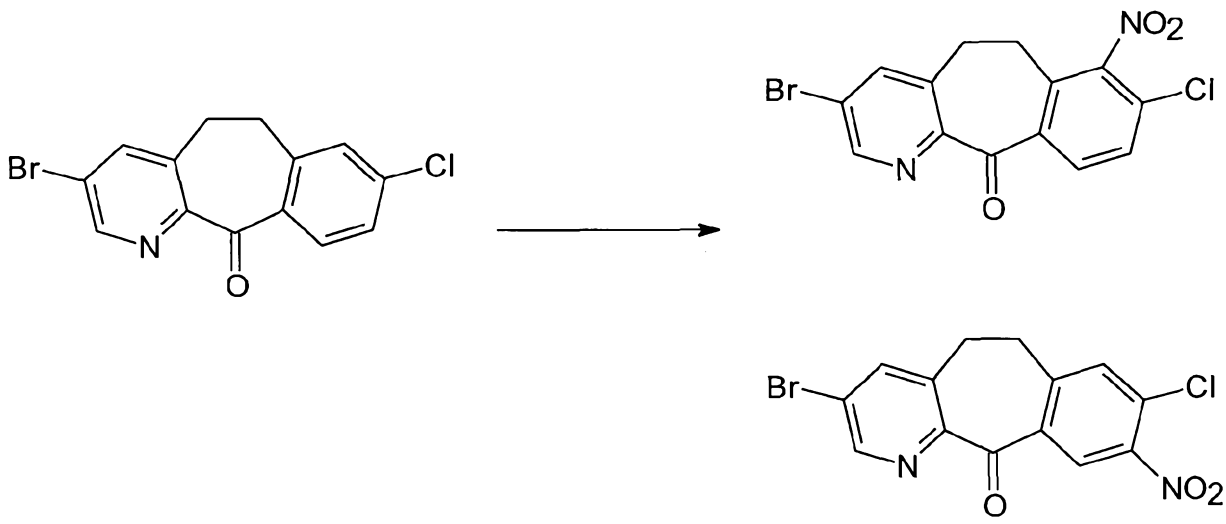
antiomereket egy aminosavval, például *N*-acetil-fenilalaninnal kristályosítva is elválaszthatjuk egymástól.

6. intermedier-előállítási példa



[racém keverék, valamint (+)- és (-)-izomer]

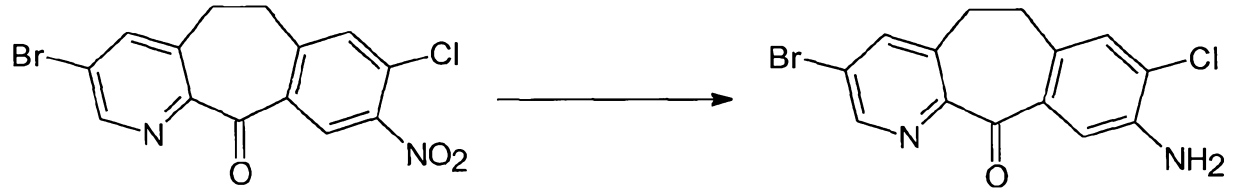
A. lépés



40,0 g (0,124 mol) kiindulási keton (WO 95/10516. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés 20. intermedier-előállítási példa) és 200 ml kénsav keverékét 0 °C-ra hűtöttük, majd lassan, másfél óra alatt hozzáadtunk 13,78 g (0,136 mol) kálium-nitrátot. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre melegítettük, egy éjszakán keresztül kevertettük, majd a 4. intermedier-előállítási példa A. lépésben ismertetetteknek megfelelően feldolgoztuk. A nyers terméket szilikagélen kromatografáltuk,

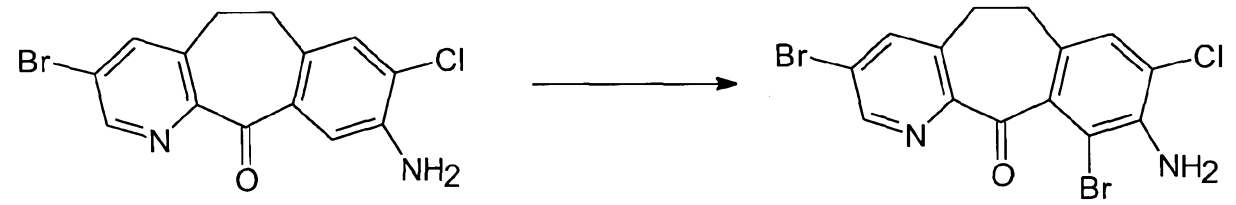
amelynek során eluensként 20:80 → 30:70 → 40:60 → 50:50 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószergradienst, végül pedig etil-acetátot alkalmaztunk. 28 g 9-nitro-terméket nyertünk, ami kevés 7-nitro-származékot tartalmazott, továbbá 19 g mennyiségben egy 7-nitro- és 9-nitro-vegyületből álló keveréket izoláltunk. MH^+ (9-nitro) = 367.

B. lépés



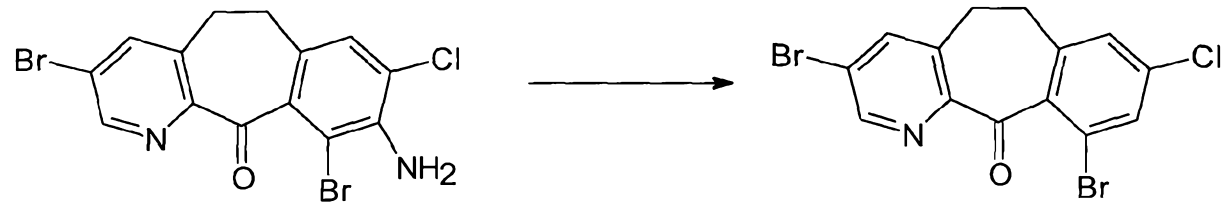
28 g (76,2 mmol) A. lépés szerinti 9-nitro-terméket, 400 ml 85:15 térfogatarányú etanol/víz oldószerelegyet, 3,8 g (34,3 mmol) kalcium-kloridot és 38,29 g (0,685 mol) vasat a 4. példa C. lépésben ismertetett eljárásnak megfelelően reagáltattunk. 24 g kívánt terméket nyertünk.

C. lépés



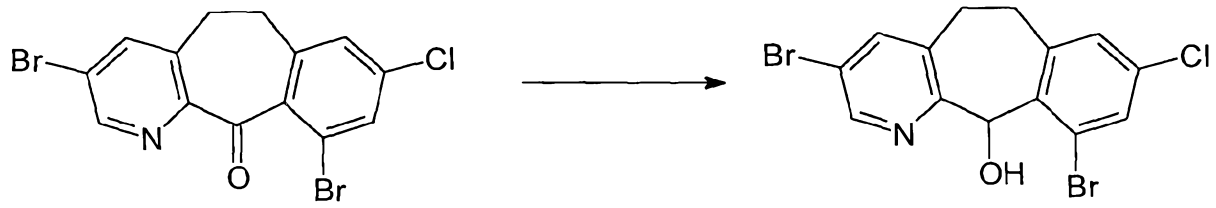
2,95 ml (57,8 mmol) bróm 10 ml ecetsavval készített oldatához 20 perc alatt lassan hozzáadtuk 13 g (38,5 mmol) B. lépés szerinti termék és 140 ml ecetsav keverékét. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten kevertettük, majd vákuumban betöményítettük. A maradékhoz metilén-dikloridot és vizet adtunk, majd 50 tömeg/-térfogat%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal a pH-t 8-9-re állítottuk be. A szerves fázist vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és betöményítettük. 11,3 g kívánt terméket nyertünk.

D. lépés



100 ml tömény sósavat 0 °C-ra hűtöttünk, hozzáadtunk 5,61 g (81,4 mmol) nátrium-nitritet, a keveréket 10 percen át kevertettük, majd lassan, részletekben hozzáadtunk 11,3 g (27,1 mmol) C. lépés szerinti terméket. A reakciókeveréket 2,25 órán keresztül 0-3 °C-on kevertettük, ezt követően lassan, részletekben hozzáadtunk 180 ml 50 tömeg/térfogat%-os vizes foszfinsavoldatot, majd a keveréket egy éjszakán keresztül 0 °C-on állni hagytuk. Ezt követően lassan, részletekben hozzáadtunk 150 ml 50 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot és a pH-t 9-re állítottuk be. A keveréket metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, ahol eluensként 2:98 térfogatarányú etil-acetát/metilén-diklorid oldószerelegyet alkalmaztunk. 8,6 g kívánt terméket nyertünk.

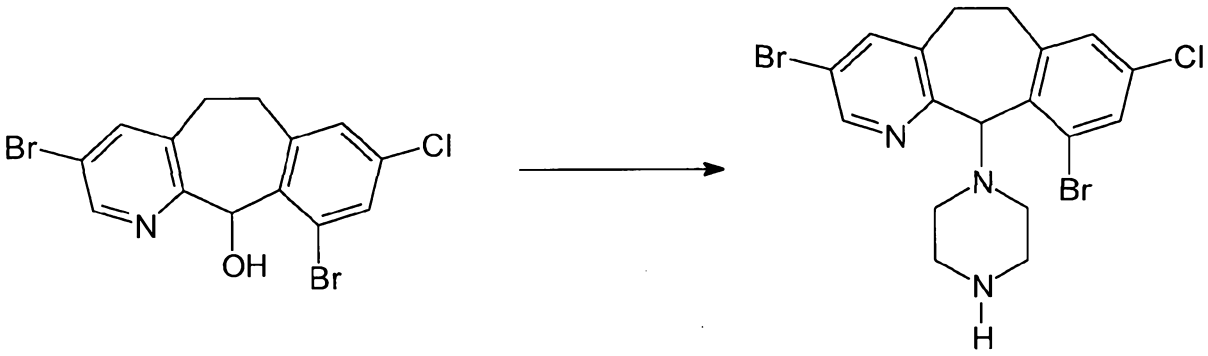
E. lépés



8,6 g (21,4 mmol) D. lépés szerinti termék és 300 ml metanol keverékét 0-2 °C-ra hűtöttük, hozzáadtunk 1,21 g (32,1 mmol) nátrium-[tetrahidrido-borát](1-) reagenst, majd a reakciókeveré-

ket egy órán keresztül körülbelül 0 °C-on kevertettük. Hozzáadtunk további 0,121 g (3,21 mmol) nátrium-[tetrahidrido-borát]-(1-) reagenst, a reakciókeveréket 2 órán át 0 °C-on kevertettük, ezt követően egy éjszakán keresztül 0 °C-on állni hagytuk, majd vákuumban betöményítettük. A maradékot megosztottuk metilén-diklorid és víz között, a szerves fázist elkülönítettük és vákuumban 50 °C-on betöményítettük. 8,2 g kívánt terméket nyertünk.

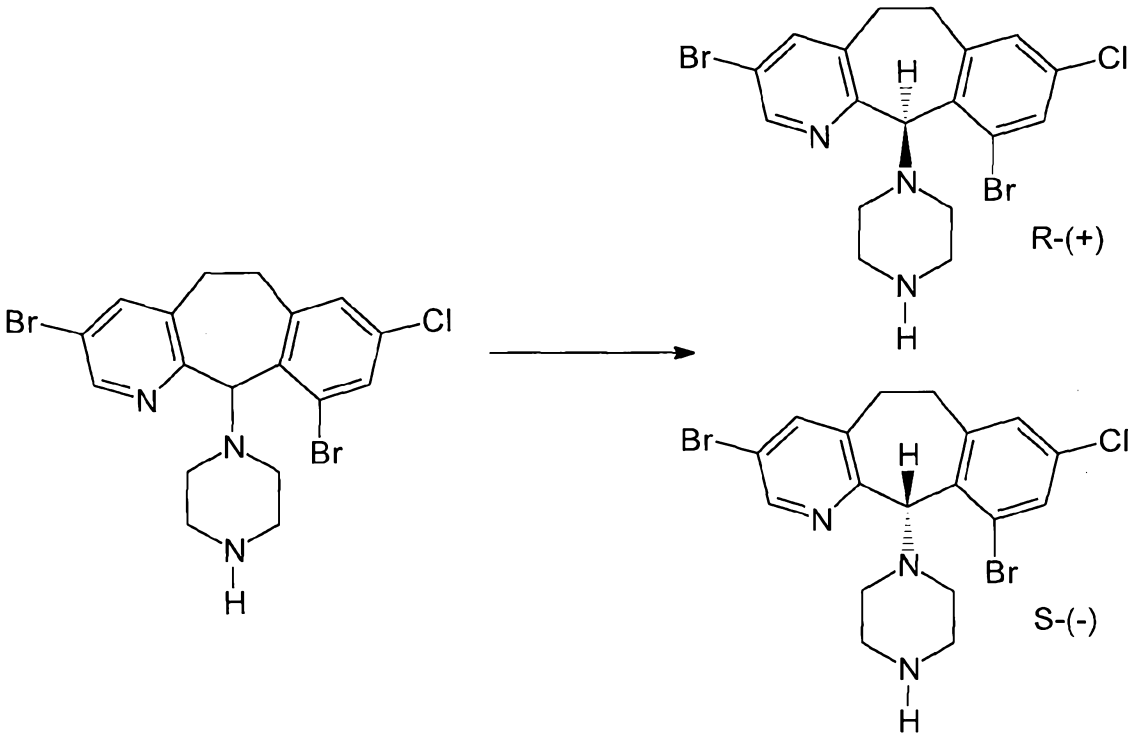
F. lépés



8,2 g (20,3 mmol) E. lépés szerinti termék és 160 ml metilén-diklorid keverékét 0 °C-ra hűtöttük, majd 30 perc alatt lassan, cseppenként hozzáadtunk 14,8 ml (203 mmol) szulfinil-kloridot. A reakciókeveréket szobahőmérsékletre melegítettük, 4,5 órán át kevertettük, majd vákuumban betöményítettük. A maradékhoz metilén-dikloridot adtunk, a keveréket vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékhoz vízmentes tetrahidrofuránt és 8,7 g (101 mmol) piperazint adtunk, a reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd vákuumban betöményítettük. A maradékhoz metilén-dikloridot adtunk, a keveréket 0,25 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal, vízzel és telített, vizes nátrium-klorid-ol-

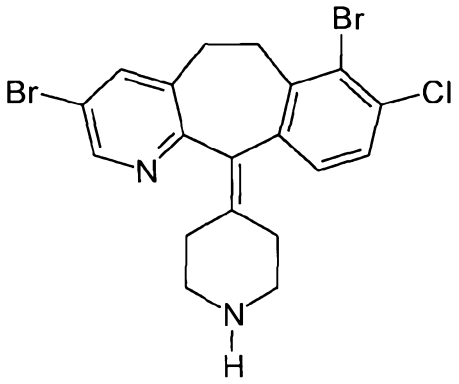
dattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékként kapott 9,46 g nyers terméket szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként ammóniát tartalmazó 5:95 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószerelegyet alkalmaztunk. Racemát formájában 3,59 g címvegyületet nyertünk.

G. lépés - az enantiomerek elválasztása

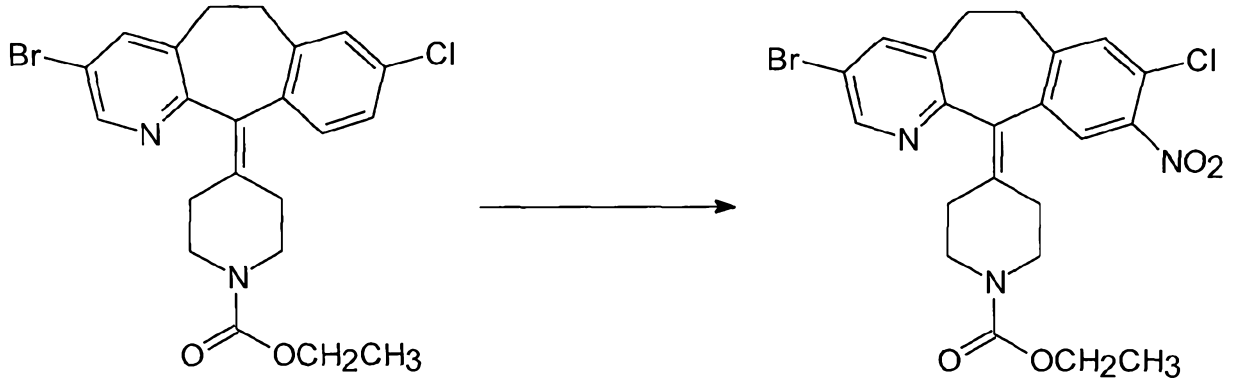


5,7 g F. lépés szerinti racém címvegyületet a 6. intermedier-előállítási példa D. lépésben ismertetetteknek megfelelően kromatografáltunk, amelynek során eluensként 0,2 térfogat% dietil-amint tartalmazó 30:70 térfogatarányú izopropil-alkohol/hexán oldószerelegyet alkalmaztunk. 2,88 g *R*-(+)-izomert és 2,77 g *S*-(-)-izomert nyertünk.

7. intermedier-előállítási példa

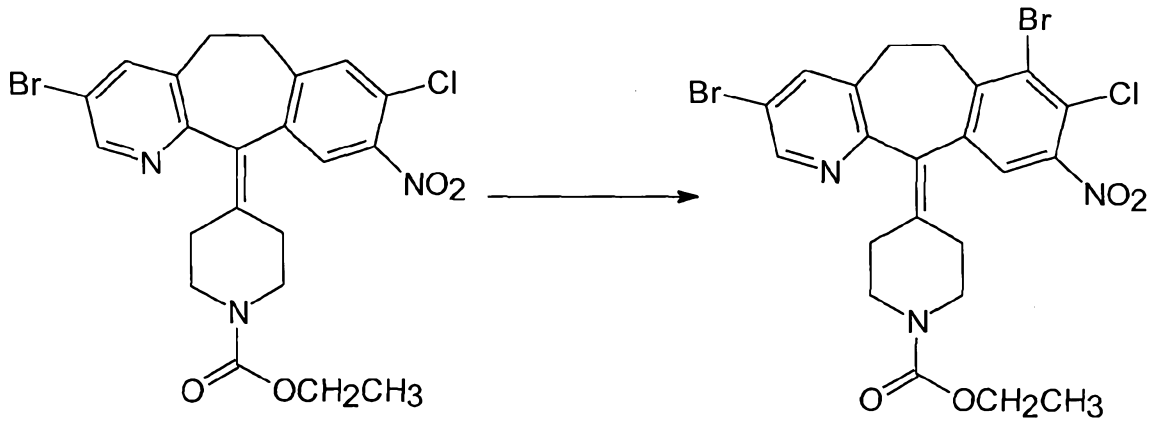


A. lépés



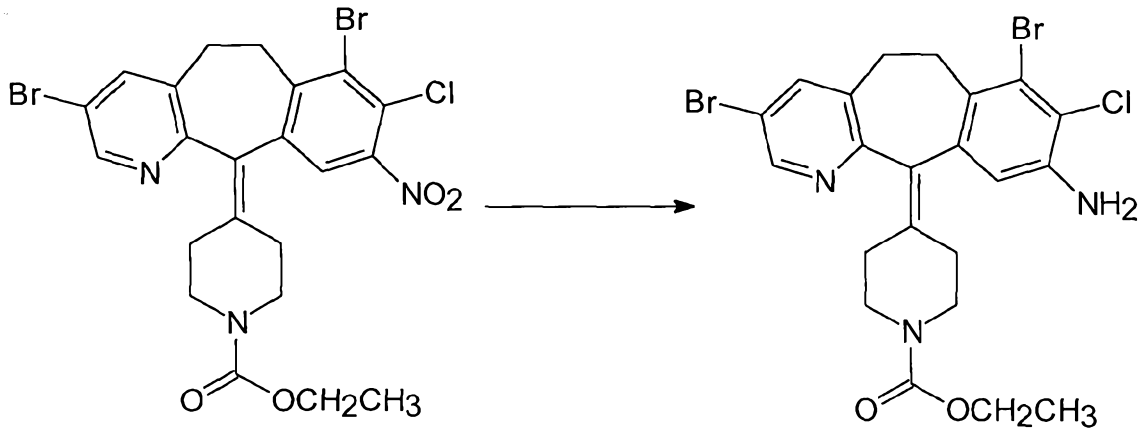
25,86 g (55,9 mmol) 1-(etoxi-karbonil)-4-(8-klór-3-bróm-5,6-dihidro-11*H*-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-*b*]piridin-11-ilidén)-piperidin és 250 ml tömény kénsav -5 °C-os keverékéhez hozzáadtunk 4,8 g (56,4 mmol) nátrium-nitrátot, a reakciókeveréket 2 órán át kevertettük, ezt követően 600 g jégre öntöttük, majd a vizes keveréket tömény ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk. A keveréket szűrtük, a szűrőt 300 ml vízzel mostuk, majd 500 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves fázist 200 ml vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 10:90 térfogatarányú etil-acetát/metilén-diklorid oldószerelegyet alkalmaztunk. 86 %-os kitermeléssel 24,4 g kívánt terméket nyertünk. Olvadáspont: 165-167 °C.

B. lépés



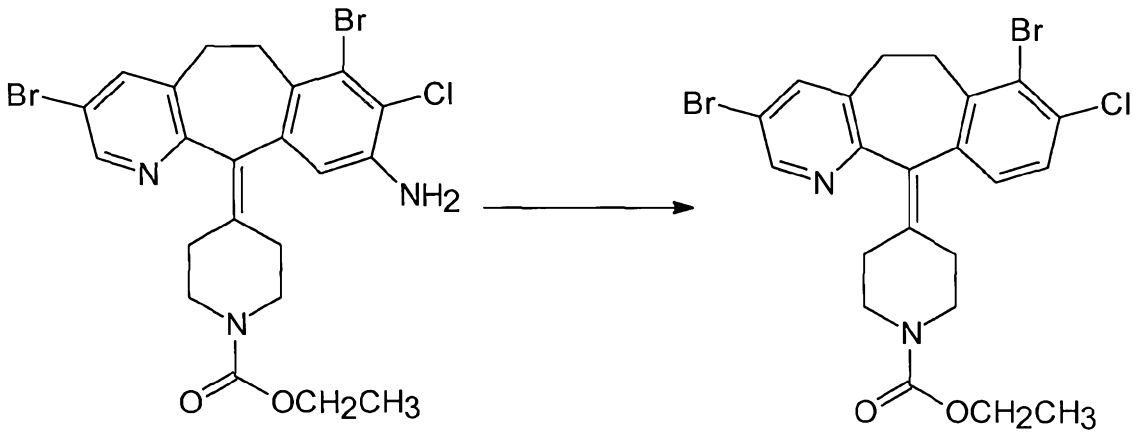
20 g (40,5 mmol) A. lépés szerinti terméket 20 °C-on összekevertünk 200 ml tömény kénsavval, a keveréket 0 °C-ra hűtöttük, ezt követően hozzáadtunk 7,12 g (24,89 mmol) 1,3-dibróm-5,5-dimetil-hidantoint, majd a reakciókeveréket 3 órán át 20 °C-on kevertettük. Ezt követően visszahűtöttük 0 °C-ra, hozzáadtunk további 1,0 g (3,5 mmol) dibróm-hidantoint, a reakciókeveréket 2 órán keresztül 20 °C-on kevertettük, majd 400 g jégre öntöttük. A vizes keveréket 0 °C-on tömény ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk, majd a képződött szilárd anyagot kiszűrtük. A szilárd anyagot 300 ml vízzel mostuk, 200 ml acetonban szuszpendáltuk, majd kiszűrtük. Ennek eredményeként 85,6 %-os kitermeléssel 19,79 g kívánt terméket nyertünk.

C. lépés



20 g (34,19 mmol) B. lépés szerinti termék 700 ml 90:10 térfogatarányú etanol/víz oldószereleggyel 50 °C-on készített szuszpenziójához hozzáadtunk 25 g (447 mmol) vasreszeléket és 10 g (90 mmol) kalcium-kloridot. A reakciókeveréket egy éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően Celite® rétegen szűrtük, majd a szűrőréteget kétszer 200 ml forró etanollal mostuk. A szűrletet és a mosófolyadékot egyesítettük és vákuumban betöményítettük. A maradékot 600 ml metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves fázist 300 ml vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 30:70 térfogatarányú etil-acetát/metilén-diklorid oldószerelegyet alkalmaztunk. 60 %-os kitermeléssel 11,4 g kívánt terméket nyertünk.

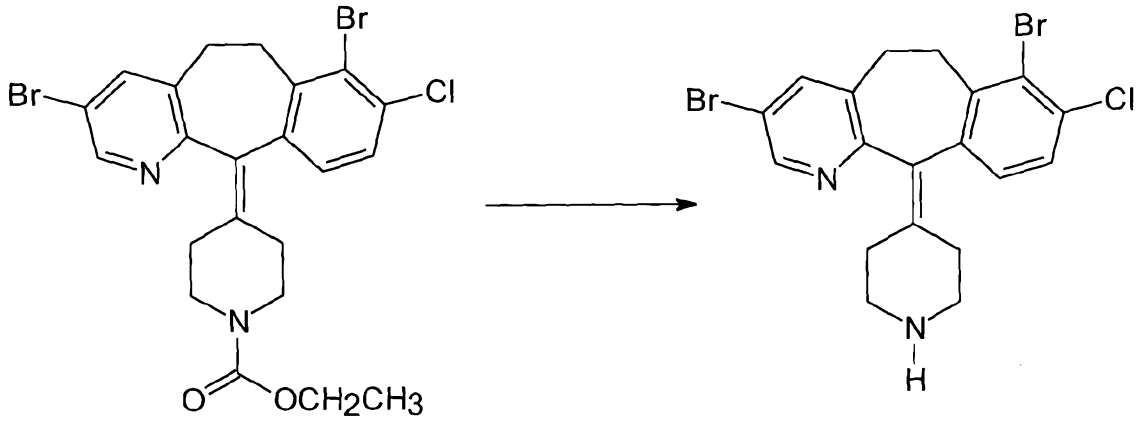
D. lépés



8 g (116 mmol) nátrium-nitrit 120 ml tömény sósavval készített és -10 °C-ra hűtött oldatához részletekben, lassan hozzáadtunk 20 g (35,9 mmol) C. lépés szerinti terméket. Az így nyert

keveréket 2 órán keresztül 0 °C-on kevertettük, majd 0 °C-on egy óra alatt lassan, cseppenként hozzáadtunk 150 ml (1,44 mol) 50 tömeg/térfogat%-os foszfinsavat. A reakciókeveréket 3 órán át 0 °C-on kevertettük, majd 600 g jégre öntöttük. A vizes keveréket tömény ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk és kétszer 300 ml metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 25:75 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerelegyet alkalmaztunk. 70 %-os kitermeléssel 13,67 g kívánt terméket nyertünk.

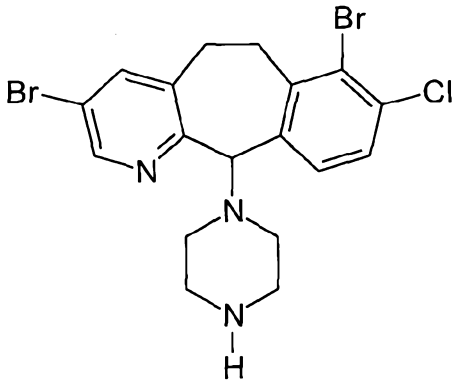
E. lépés



6,8 g (12,59 mmol) D. lépés szerinti termék és 100 ml tömény sósav keverékét egy éjszakán keresztül 85 °C-on kevertettük. Ezt követően a reakciókeveréket lehűtöttük, 300 g jégre öntöttük, majd a vizes keveréket tömény ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk. A keveréket kétszer 300 ml metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során

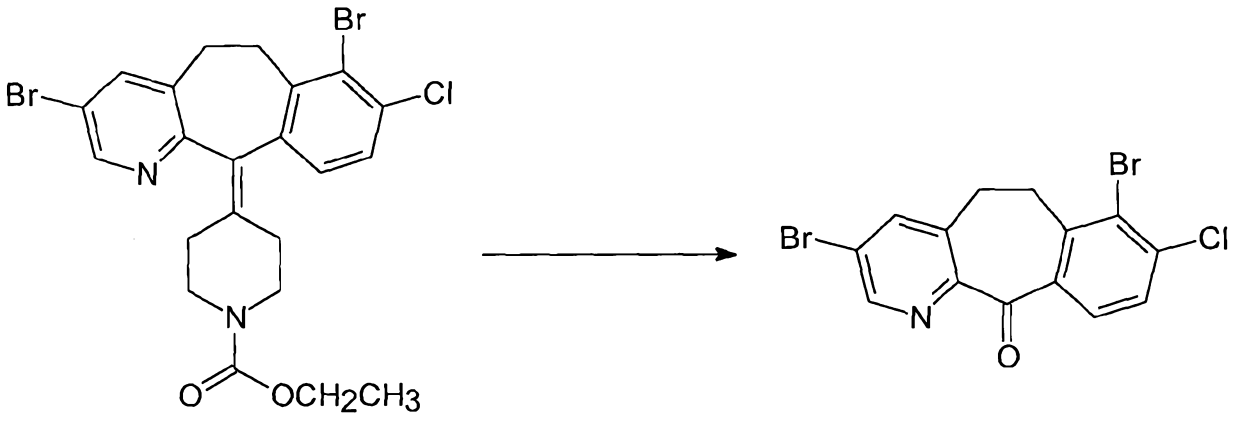
eluensként 2 térfogat% ammónium-hidroxid-oldatot tartalmazó 10:90 térfogatarányú metanol/etil-acetát oldószerelegyet alkalmaztunk. 92 %-os kitermeléssel 5,4 g címvegyületet nyertünk.

8. intermedier-előállítási példa



[racém keverék, valamint (+)- és (-)-izomer]

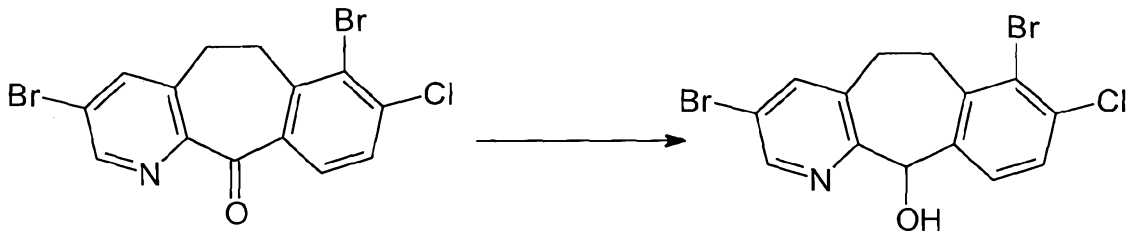
A. lépés



212,65 ml acetonitril és 70,8 ml víz elegyéhez hozzáadtunk 16,6 g (0,03 mol) 7. intermedier-előállítási példa D. lépés szerinti terméket, majd a szuszpenziót egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően hozzáadtunk előbb 32,833 g (0,153 mol) nátrium-perjodátot, majd 0,31 g (2,30 mmol) ruténium(IV)-oxidot. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten kevertetve 69 %-os kitermeléssel 1,39 g terméket nyertünk. [A ru-

ténium(IV)-oxid hozzáadása exoterm reakciót vált ki, amelynek hatására a hőmérséklet 20 °C-ról 30 °C-ra emelkedik.] A reakciókeveréket 1,3 órán keresztül kevertettük (ezalatt a hőmérséklet körülbelül 30 °C-ról 25 °C-ra csökkent), majd a szilárd anyag eltávolítása érdekében szűrtük. A kiszűrt anyagot metilén-dikloriddal mostuk, majd a szűrletet vákuumban betöményítettük. A maradékot feloldottuk metilén-dikloridban, az oldhatatlan anyagot kiszűrtük és metilén-dikloriddal mostuk. A szűrletet vízzel mostuk, körülbelül 200 ml-re töményítettük, klórmészoldattal és vízzel mostuk, majd 6 M sósavoldattal extraháltuk. A vizes oldatot 0 °C-ra hűtöttük, majd 50 tömeg/térfogat%-os vizes nátrium-hidroxid-oldat lassú hozzáadásával a pH-t 4-re állítottuk be, miközben a keverék hőmérsékletét 30 °C alatt tartottuk. A keveréket metilén-dikloriddal kétszer extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékot 20 ml etanolban szuszpendáltuk és a szuszpenziót 0 °C-ra hűtöttük. A szilárd anyagot kiszűrtük és vákuumban szárítottuk. 7,95 g kívánt terméket nyertünk.

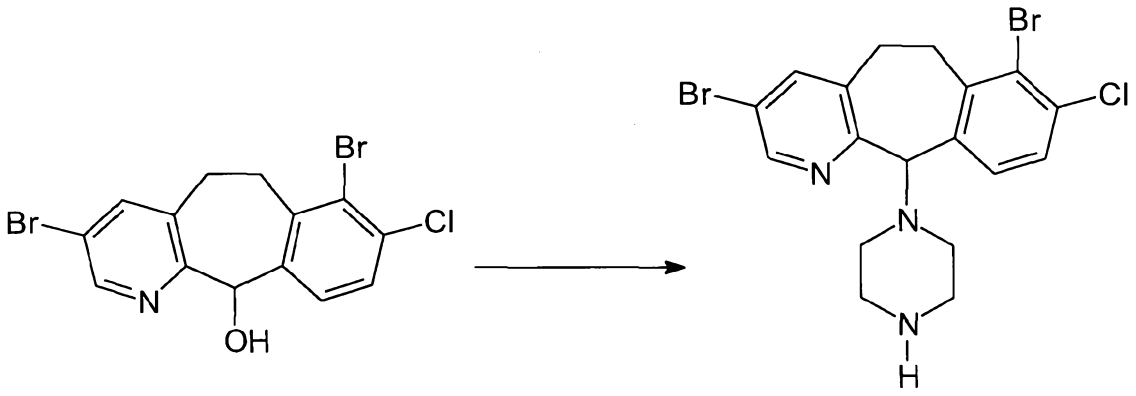
B. lépés



21,58 g (53,75 mmol) A. lépés szerinti termék és 500 ml 1:1 térfogatarányú vízmentes etanol/toluol oldószerelegy keverékéhez hozzáadtunk 1,43 g (37,8 mmol) nátrium-[tetrahidrido-borát](1–)

reagenst. A reakciókeveréket 10 percen át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően 0 °C-ra hűtöttük, hozzáadtunk 100 ml vizet, majd 1 M sósavval a pH-t 4-5-re állítottuk be, miközben a hőmérsékletet 10 °C alatt tartottuk. A keverékhez hozzáadtunk 250 ml etil-acetátot, majd a fázisokat elkülönítettük. A szerves réteget háromszor 50 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A 24,01 g maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 30:70 térfogatarányú hexán/metilén-diklorid oldószerelegyet alkalmaztunk. A szennyezett frakciókat ismét kromatografáltuk. Összesen 18,57 g kívánt terméket nyertünk.

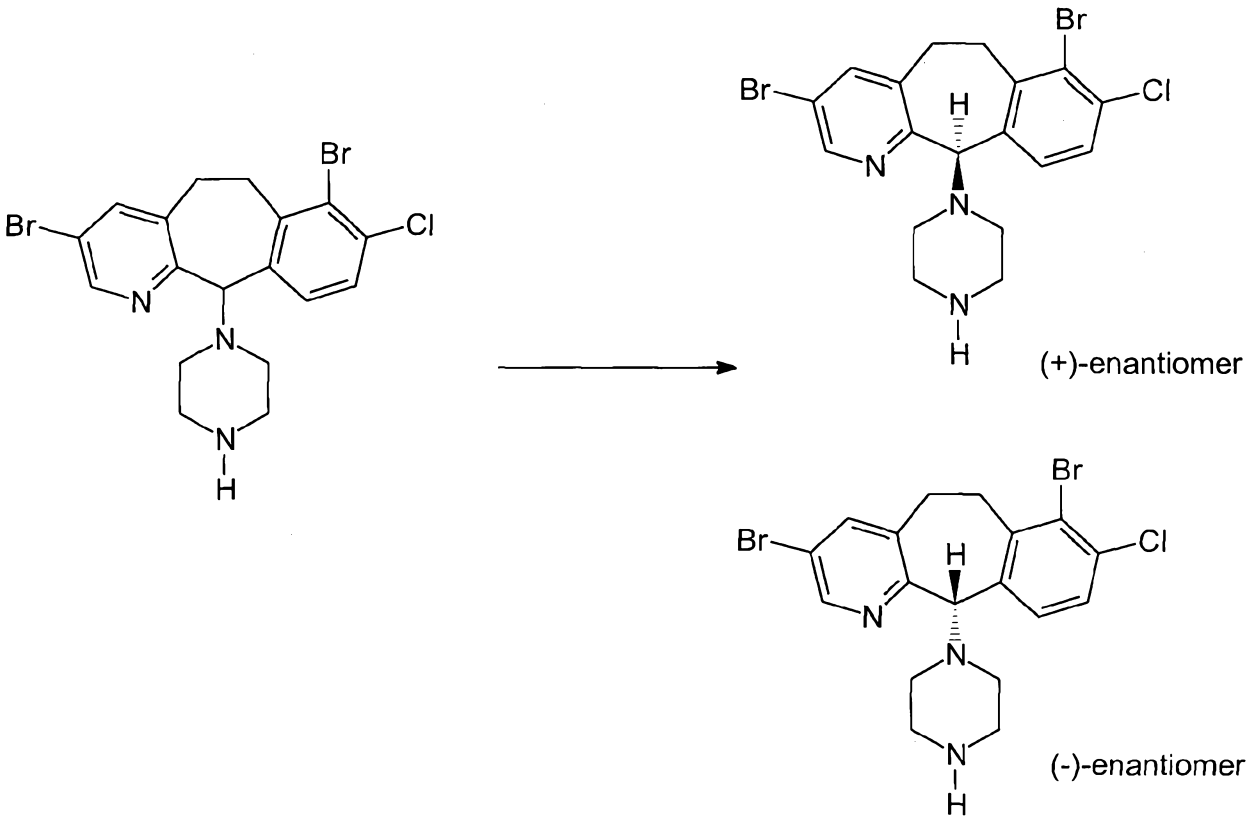
C. lépés



18,57 g B. lépés szerinti termék és 500 ml kloroform keverékéhez hozzáadtunk 6,70 ml (91,2 mmol) szulfinil-kloridot, ezt követően a keveréket 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd 5 perc alatt hozzáadtuk 35,6 g (0,413 mol) piperazin 800 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakciókeveréket egy órán át szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően egy éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd szobahőmérsékletre hűtöttük és meghígítottuk 1 liter metilén-di-

kloriddal. A keveréket ötször 200 ml vízzel mostuk, a vizes fázisokat egyesítettük és háromszor 100 ml kloroformmal extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, háromszor 200 ml telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként ammónium-hidroxidot tartalmazó 5:95 → 7,5:92,5 → 10:90 térfogatarányú oldószergradienst alkalmaztunk. Racém keverék formájában 18,49 g címvegyületet nyertünk.

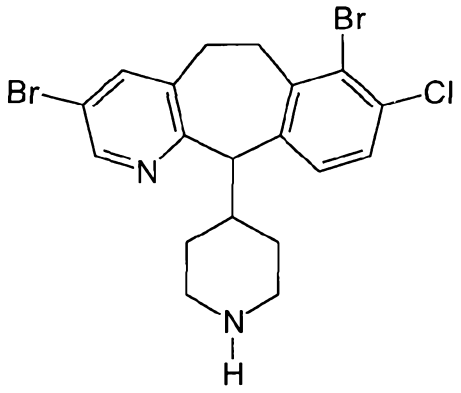
D. lépés - az enantiomerek elválasztása



A C. lépés szerinti racém címvegyületet preparatív királis kromatográfiával (kolonna: Chiralpack AD, 5 cm × 50 cm; eluens: 20:80 térfogatarányú izopropil-alkohol/hexán + 0,2 térfogat% dietil-amin; áramlási sebesség: 100 ml/perc) elválasztva 9,14 g

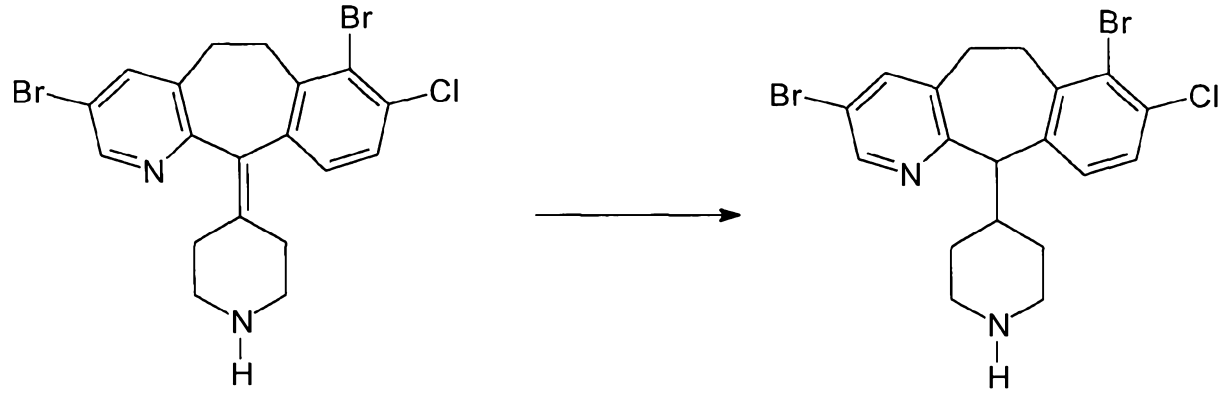
(+)-izomert és 9,30 g (-)-izomert nyertünk.

9. intermedier-előállítási példa



[racém keverék, valamint (+)- és (-)-izomer]

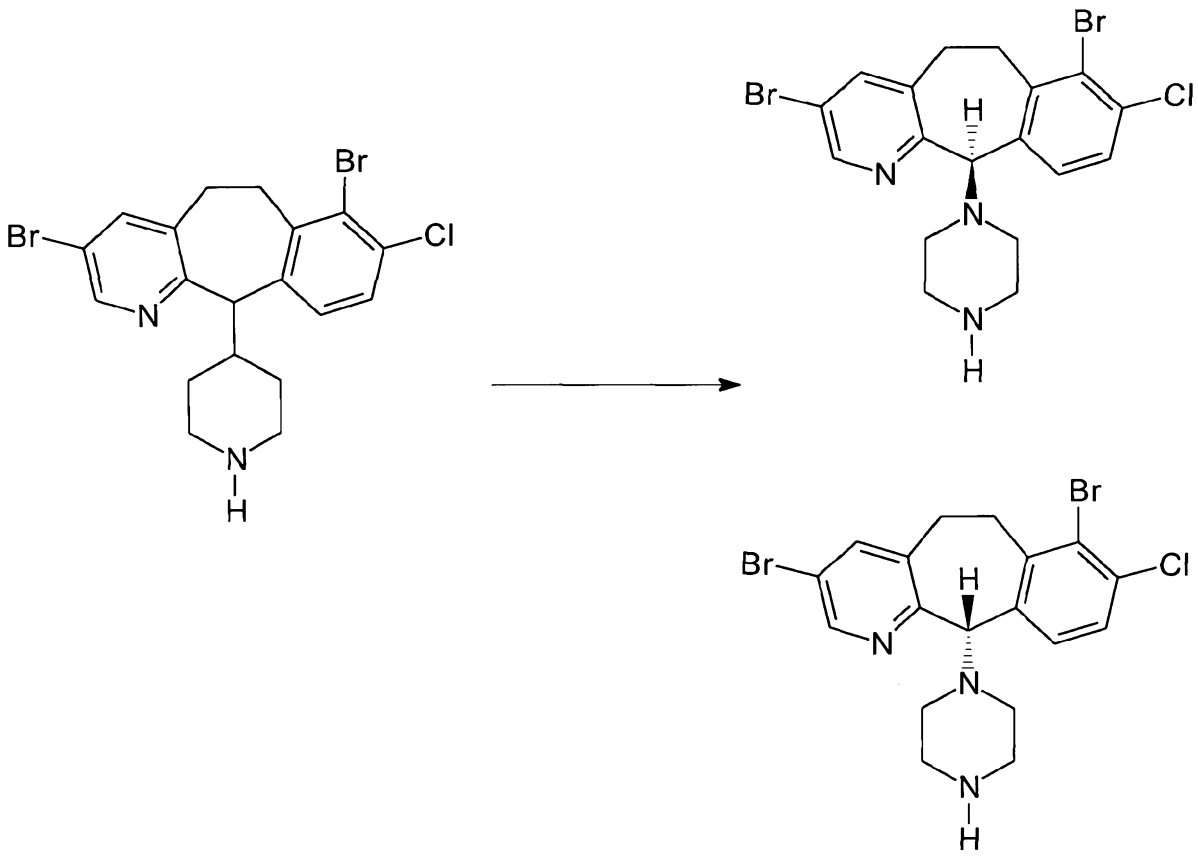
A. lépés



13 g (33,3 mmol) 7. intermedier-előállítási példa E. lépés szerinti címvegyület és 300 ml toluol keverékéhez 20 °C-on hozzáadtunk 32,5 ml (32,5 mmol) 1 M toluolos diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot. A reakciókeveréket egy órán át visszafolyató hűtő alatt forraltuk, ezt követően 20 °C-ra hűtöttük, hozzáadtunk további 32,5 ml (32,5 mmol) 1 M toluolos diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot, újabb egy órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd 20 °C-ra hűtöttük és 400 g jég, 500 ml etil-acetát és 300 ml 10 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldat

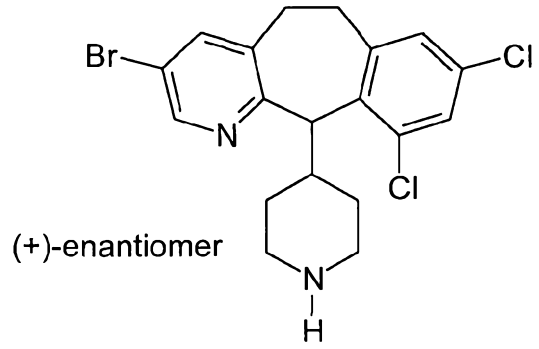
keverékére öntöttük. A vizes fázist háromszor 200 ml metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 4 térfogat% ammónium-hidroxidot tartalmazó 12:88 térfogatarányú metanol/metilén-diklorid oldószerelegyet alkalmaztunk. Racemát formájában 10,4 g címvegyületet nyertünk.

B. lépés - az enantiomerek elválasztása

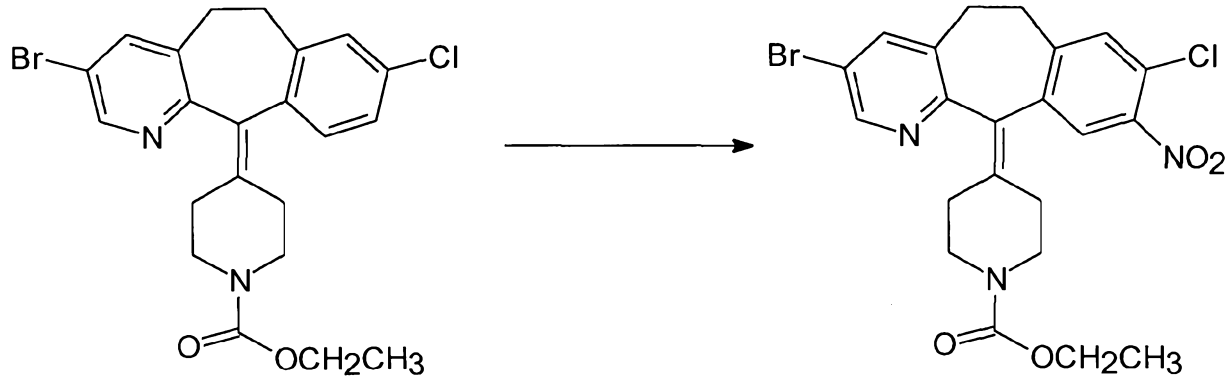


Az A. lépés szerinti racém címvegyületet preparatív királis kromatográfiával (kolonna: Chiralpack AD, 5 cm × 50 cm; eluens: 5:95 térfogatarányú izopropil-alkohol/hexán + 0,2 térfogat% dietil-amin) elválasztva a címvegyület (+)- és (-)-izomerét nyertük.

10. intermedier-előállítási példa

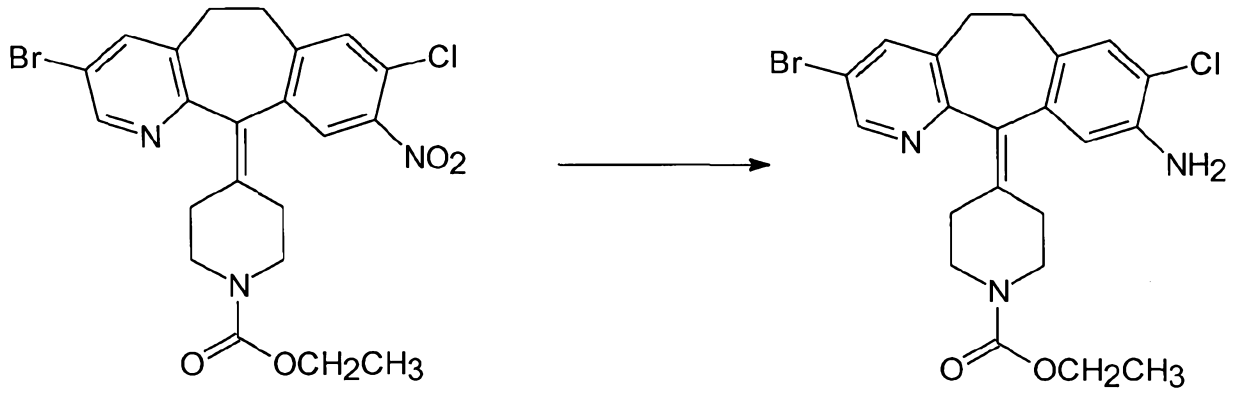


A. lépés



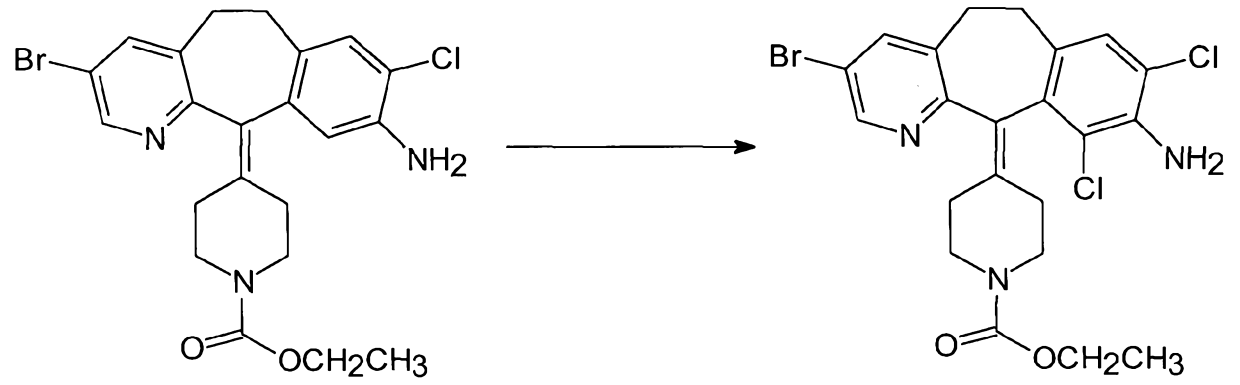
15 g (38,5 mmol) 1-(etoxi-karbonil)-4-(8-klór-3-bróm-5,6-dihidro-11*H*-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-*b*]piridin-11-ilidén)-piperidin és 150 ml tömény kénsav -5 °C-os keverékéhez hozzáadtunk 3,89 g (38,5 mmol) kálium-nitrátot, a reakciókeveréket 4 órán át kevertettük, ezt követően 3 liter jégre öntöttük, majd a vizes keveréket 50 tömeg/térfogat%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk. Az így nyert keveréket metilén-dikloriddal extraháltuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és vákuumban betöményítettük. A maradékot acetonból átkristályosítva 6,69 g kívánt terméket nyertünk.

B. lépés



6,69 g (13,1 mmol) A. lépés szerinti termék és 100 ml 85:15 térfogatarányú etanol/víz elegy keverékéhez hozzáadtunk 0,66 g (5,9 mmol) kalcium-kloridot és 6,56 g (117,9 mmol) vasreszeléket, majd a reakciókeveréket egy éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk. A forró reakciókeveréket Celite® rétegen szűrtük és a kiszűrt anyagot forró etanollal mostuk. A szűrletet vákuumban betöményítve 7,72 g kívánt terméket nyertünk.

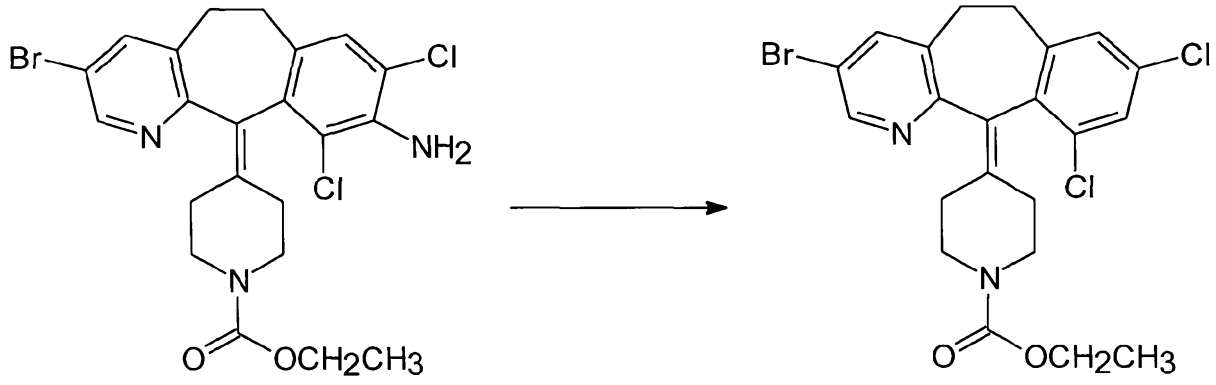
C. lépés



9,90 g (18,9 mmol) B. lépés szerinti terméket feloldottunk 150 ml metilén-diklorid és 200 ml acetonitril elegyében, az oldatot 60 °C-ra melegítettük, majd hozzáadtunk 2,77 g (20,8 mmol) *N*-klór-szukcinimidet. A reakciókeveréket 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, miközben vékonyréteg-kromatográfiával folyamatosan nyomon követtük a reakció előrehaladását (eluens: 30:70 térfogatarányú etil-acetát/víz). Ekkor további

2,35 g (10,4 mmol) *N*-klór-szukcinimidet adtunk a reakciókeverékhez és újabb 45 percen át folytattuk a visszafolyató hűtő alatti forralást. Végül a reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtöttük, majd 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal és metilén-dikloriddal extraháltuk. A metilén-dikloridos fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, majd 1200 ml normál fázisú szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 30:70 térfogatarányú etil-acetát/víz oldószerelegyet alkalmaztunk. 6,24 g kívánt terméket nyertünk. Olvadáspont: 193-195,4 °C.

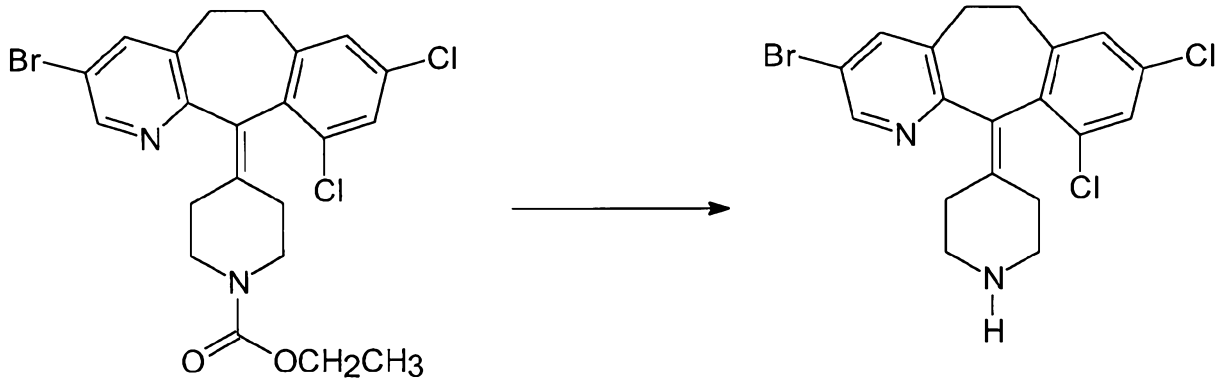
D. lépés



160 ml tömény sósavat -10 °C-ra hűtöttünk, ezt követően hozzáadtunk 2,07 g (30,1 mmol) nátrium-nitritet, majd a keveréket 10 percen át kevertettük. Ezt követően hozzáadtunk 5,18 g (10,1 mmol) C. lépés szerinti terméket, a reakciókeveréket 2 óra alatt -10 °C-ról 0 °C-ra melegítettük, majd visszahűtöttük -10 °C-ra, hozzáadtunk 100 ml foszfinsavat (hipofoszforossavat; H_3PO_2), és a reakciókeveréket egy éjszakán keresztül állni hagytuk. Ezt követően a reakciókeveréket tört jégre öntöttük, a vizes keveréket 50 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk, majd metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves fázist vízmentes

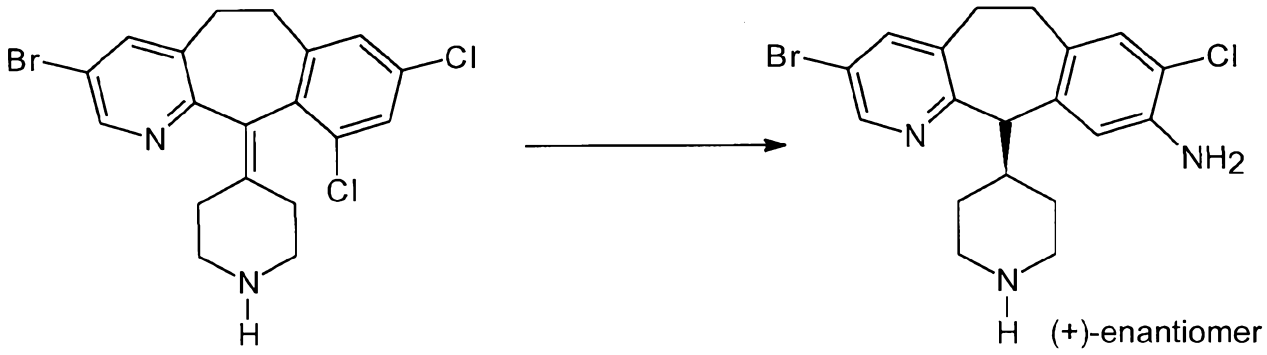
magnézium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és szárazra pároltuk. A maradékot 600 ml normál fázisú szilikagélen gyorskromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 20:80 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerelegyet alkalmaztunk. 3,98 g kívánt terméket nyertünk.

E. lépés



3,9 g D. lépés szerinti terméket feloldottunk 100 ml tömény sósavban, ezt követően az oldatot egy éjszakán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraltuk, majd lehűtöttük, 50 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk, és az így nyert keveréket metilén-dikloriddal extraháltuk. A metilén-dikloridos fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, ezt követően az oldószert lepároltuk, és a maradékot vákuumban szárítottuk. 3,09 g kívánt terméket nyertünk.

F. lépés



Egy, a 8. intermedier-előállítási példában ismertetetthez hasonló eljárás alkalmazásával 1,73 g címvegyületet állítottunk elő. Olvadáspont: 169,6-170,1 °C. $[\alpha]_D^{25}$ = +48,2° (c = 1, metanol). MH^+ = 425.

BIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK

1. *In vitro* enzim vizsgálatok

A WO 95/10515. és a WO 95/10516. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett módszerekkel meghatároztuk az FPT IC_{50} értékeket. Az adatok azt bizonyítják, hogy a találmány szerinti vegyületek gátolják a részlegesen tisztított nyúlagy farnezil-protein transzferáz által történő Ras-CVLS farnezileződést. Az adatok azt is mutatják, hogy a találmány szerinti vegyületek gátolják a részlegesen tisztított nyúlagy farnezil-protein transzferáz által történő Ras-CVLS farnezileződés hatásos inhibitorai (IC_{50} < 10 μM).

2. Sejtszintű vizsgálat

A WO 95/10515. és a WO 95/10516. számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett módszerekkel meghatároztuk azokat a COS IC_{50} értékeket, amelyek a Ras átalakulás esetén a COS sejtek aktivitásának a gátlására jellemzők.

Példa	**H-ras FPT IC_{50} (μM)**
1.	0,0080
2.	0,1640
3.	0,0260
4.	0,0070
5.	0,0154

6.	0,0320
7.	0,1100
8.	0,3200
9.	0,0340
10.	0,0890
11.	0,0320
12.	0,1790
13.	0,0850
14.	0,2760

A találmány szerinti vegyületekből formált gyógyszerkészítmények előállítása során felhasználható inert, gyógyszerészetileg elfogadható hordozók szilárd vagy folyékony anyagok lehetnek. A szilárd készítményformák körébe tartoznak például a porok, a tabletták, a diszpergálható granulák, a kapszulák, az ostyák és a kúpok. A porok és a tabletták körülbelül 5-70 tömeg% hatóanyagot tartalmazhatnak. Az alkalmas szilárd hordozók a szakterületen jól ismertek; ilyenek — egyebek mellett — például a következők: magnézium-karbonát, magnézium-sztearát, talkum, szacharóz, laktóz. A tablettákat, porokat, ostyákat és kapszulákat orális beadásra alkalmas szilárd dózisformákként használhatjuk fel.

Kúpok előállításához egy alacsony olvadáspontú viaszt, például egy zsírsavglicerid-keveréket vagy kakaóvajat először megolvasztunk, majd az olvadékban keverés közben egyenletesen disz-

pergáljuk a hatóanyagot. A homogén olvadékot ezt követően szokásos méretű öntőformákba töltjük, majd hagyjuk lehűlni és ily módon megszilárdulni.

A folyékony készítményformák oldatok, szuszpenziók és emulziók lehetnek. Parenteralis injekció útján beadható készítmény lehet például egy vizes vagy egy vizes propilénglikolos oldat.

A folyékony készítményformák magukban foglalhatnak intranasalis beadásra alkalmas oldatokat is.

Az inhalálásra alkalmas aeroszol készítmények olyan oldatok vagy por formájú szilárd anyagok lehetnek, amelyeket egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval, például inert, sűrített gázzal kombinálhatunk.

A találmány szerinti készítmények körébe tartoznak az olyan szilárd készítményformák is, amelyeket közvetlenül a felhasználás előtt alakítunk át orális vagy parenteralis beadásra alkalmas folyékony készítményformákká. Az utóbbiak például oldatok, szuszpenziók és emulziók lehetnek.

A találmány szerinti vegyületeket transdermalis úton is bejuttathatjuk a szervezetbe. A transdermalis készítmények például krémek, lotiók, aeroszolok és/vagy emulziók, illetve a szakterületen jól ismert, mátrix vagy rezervoár típusú transdermalis tapaszok lehetnek.

A vegyületet előnyösen orális úton adjuk be.

A gyógyszerkészítmény előnyösen egységdózisformában van. Az ilyen formában a készítményt a hatóanyag megfelelő, például a kívánt cél eléréséhez elegendő mennyiségét tartalmazó egységdózisokra osztjuk.

A készítmény egységdózisában lévő hatóanyag mennyisége az adott felhasználásnak megfelelően változhat, általában körülbelül 0,1-1000 mg, előnyösen körülbelül 1-300 mg.

A konkrét esetben alkalmazott adagolás a beteg igényeitől és a kezelendő betegség súlyosságától függően változhat. Egy adott helyzetben az előnyös adagolás meghatározása az ezen a területen jártas szakember feladata. Általában a kezelést kisebb, a vegyület optimális dózisánál kisebb dózisokkal kezdjük. Ezt követően a dózist az adott körülmények között elérhető optimális hatás kialakulásáig kis mértékben növeljük. Kívánt esetben a teljes napi dózist részekre osztva a nap folyamán több részletben is beadhatjuk.

A találmány szerinti vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik beadott mennyiségeit és beadási gyakoriságát a beteg korának, állapotának és testtömegének, valamint a kezelendő tünetek súlyosságának figyelembe vételével a kezelést végző orvos határozza meg. Orális beadás esetén a tumornövekedés blokkolásához jellegzetesen 10-2000 mg/nap, előnyösen 10-1000 mg/nap dózist alkalmazunk, amelyet 2-4 részre osztva adunk be a nap folyamán. Az említett dózistartományokon belül a vegyületek nem toxikusak.

Az alábbiakban példaszerűen bemutatunk néhány olyan gyógyszerészeti dózisformát, amely hatóanyagként egy találmány szerinti vegyületet tartalmaz. A találmánynak a gyógyszerkészítményekre vonatkozó oltalmi körét, illetve terjedelmét a bemutatott példák nem korlátozzák.

GYÓGYSZERÉSZETI DÓZISFORMA PÉLDÁK

A. PÉLDA

Tabletták

Szám	Összetevő	mg/tabletta	mg/tabletta
1.	hatóanyag	100	500
2.	US gyógyszerkönyvi laktóz	122	113
3.	tisztított vízzel készült 10 %-os paszta formájában lévő élelmiszer minőségű kukoricakeményítő	30	40
4.	élelmiszer minőségű kukoricakeményítő	45	40
5.	magnézium-sztearát	3	7
	Összesen:	300	700

Előállítási eljárás

Az 1. és 2. számú összetevőt alkalmas keverőben 10-15 percen keresztül összekeverjük. Szükséges esetben a nedves szemcséket egy durva [például 0,63 cm-es (1/4")] szitán átjuttatva felaprítjuk. A nedves szemcséket megszárítjuk. Szükséges esetben a megszárított szemcséket átszitáljuk, majd összekeverjük a 4. számú komponenssel; a keverést 10-15 percen keresztül végezzük. Ezt követően hozzáadjuk az 5. számú összetevőt és a keveréket további 1-3 percen át kevertetjük. A keveréket egy alkalmas tablettázógépen megfelelő méretű és tömegű tablettákká préseljük.

B. PÉLDA

Kapszulák

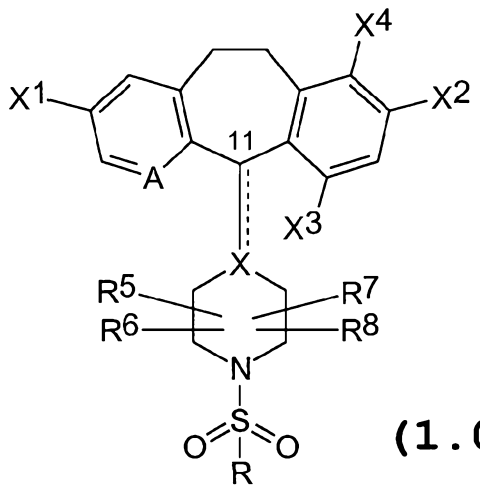
Szám	Összetevő	mg/tabletta	mg/tabletta
1.	hatóanyag	100	100
2.	US gyógyszerkönyvi laktóz	106	123
3.	élelmiszer minőségű kukoricakeményítő	40	70
4.	magnézium-sztearát	7	7
	Összesen:	253	700

Előállítási eljárás

Az 1., 2. és 3. számú összetevőket alkalmas keverőben 10-15 percen keresztül összekevertük. A keverékhez hozzáadtuk a 4. számú komponenst, majd a kevertetést további 1-3 percen át folytattuk. Az így nyert keveréket egy megfelelő kapszulázógépben alkalmas kétrészes kemény zselatin kapszulákba töltöttük.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (1.0) általános képletű vegyületek



(1.0)

— amelyek képletében

A jelentése nitrogénatom vagy *N*-oxid-csoport;

X jelentése nitrogénatom, metincsoport, ha a 11-es szénatomhoz kapcsolódó --- jelentése egyes kötés, vagy szénatom, ha a 11-es szénatomhoz kapcsolódó --- jelentése kettős kötés;

X^1 és X^2 jelentése egymástól függetlenül bróm-, jód- vagy klóratom;

X^3 és X^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, bróm-, klór- vagy fluoratom, azzal a megkötéssel, hogy X^3 és X^4 közül csak egynek a jelentése hidrogénatom;

R^5, R^6, R^7 és R^8 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, arilcsoport vagy $-CONR^{20}R^{21}$ általános képletű csoport, ahol

R^{20} és R^{21} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, alkoxi-, aril-, aralkil-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterocikloalkil- vagy heterocikloalkil-alkil-csoport,

valamint R^5 és R^6 együtt oxo- vagy tioxocsoportot képezhet és/vagy R^7 és R^8 együtt oxo- vagy tioxocsoportot képezhet;

R jelentése alkil-, aril-, aralkil-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterocikloalkil-, heterocikloalkil-alkil-csoport vagy $-NR^{10}R^{11}$ általános képletű csoport, ahol

R^{10} és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkenil-, alkil-, aril-, aralkil-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterocikloalkil-, heterocikloalkil-alkil-csoport —

vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy szolvátjaik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyekben a 11-es helyzetű szénatomnál kettős kötés van, X jelentése metincsoport, valamint R^5, R^6, R^7 és R^8 jelentése hidrogénatom.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben X^1, X^2 és X^3 jelentése bróm- vagy klóratom, és X^4 jelentése hidrogénatom.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R jelentése alkil-, trifluor-metil-, alkenil-, aril-, heteroaril-csoport vagy $-NR^{10}R^{11}$ általános képletű csoport, amelyben R^{10} és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R jelentése trifluor-metil-csoporttal szubsztituált alkilcsoport.

6. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R jelentése alkilcsoporttal vagy heteroaril-csoporttal szubsztituált heteroaril-csoport.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek az 1-14. példa szerinti címvegyületek közül kiválasztva.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek az 1., 3., 4., 5., 6., 9., 10., 11. és 13. példa szerinti címvegyületek közül kiválasztva.

9. Gyógyszerkészítmény sejtek abnormális növekedésének a gátlására, amely egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálva egy 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét tartalmazza.

10. Eljárás sejtek abnormális növekedésének a gátlására, ***azzal jellemezve***, hogy beadjuk egy 1. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, ***azzal jellemezve***, hogy a gátolandó sejtek aktivált Ras onkogént kifejező tumorsejtek.

12. A 10. igénypont szerinti eljárás, ***azzal jellemezve***, hogy a gátolandó sejtek hasnyálmirigytumor-sejtek, tüdőráksejtek, myeloid leukaemia tumorsejtek, pajzsmirigy follicularis ráksejtek, myelodysplasticus tumorsejtek, epidermalis carcinoma tumorsejtek, hólyag carcinoma tumorsejtek, prosztatatumorsejtek, emlőtumorsejtek vagy vastagbéltumorsejtek.

13. A 10. igénypont szerinti eljárás, ***azzal jellemezve***, hogy a sejtek abnormális növekedésének a gátlását a Ras farnezil-protein transzferáz gátlása okozza.

14. A 10. igénypont szerinti eljárás, ***azzal jellemezve***, hogy olyan tumorsejteket gátolunk, amelyekben a Ras protein egy másik, a Ras géntől eltérő génben történő onkogén mutáció eredményeként aktiválódik.

A meghatalmazott: