

~~SANOFI SYNTHELABO 174, avenue de France F-75013 Paris, France~~

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Új 1,3-dihidro-2H-indol-2-on-származékok, eljárás a vegyületek előállítására és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények

A találmány (I) általános képletű vegyületekre és szolvátjaikra és/vagy hidrátjaikra vonatkozik, amelyek az arginin-vazopresszin V_{1b} receptorok vagy mind az V_{1b} , mind a V_{1a} receptorok iránt affinitást és szelektivitást mutatnak, a képletben

- n és p értéke 0, 1 vagy 2;
- R_1 jelentése halogénatom; alkil-, alkoxi-, trifluormetil- vagy trifluormetoxicsoport;
- R_2 jelentése hidrogén- vagy halogénatom; alkil-, alkoxi- vagy trifluormetilcsoport;
- vagy R_1 és R_2 együtt trimetiléncsoportot alkot;
- R_3 jelentése halogénatom; hidroxil-, alkil-, alkoxi- vagy trifluormetoxicsoport;
- R_4 jelentése hidrogén- vagy halogénatom; alkil- vagy alkoxicsoport;
- vagy R_3 és R_4 együtt metiléndioxicsoportot alkot;
- R_5 jelentése etilamino-, dimetilamino-, azetidin-1-il- vagy alkoxicsoport;
- R_6 és R_7 jelentése alkoxicsoport;
- R_8 és R_9 jelentése hidrogén vagy halogénatom; alkil- vagy alkoxicsoport.

A találmány kiterjed a vegyületek előállítására, az előállítás (II) általános képletű közbenső termékeire, a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre és gyógyszerek előállítására való alkalmazására is.

TK

P 03 00906

AR

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Új 1,3-dihidro-2H-indol-2-on-származékok, eljárás a vegyületek előállítására és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények

Bejelentő: SANOFI-SYNTHELABO
174, avenue de France
F-75013 Paris
France

Feltalálók:

- SERRADEIL-LE GAL, Claudine, F-31750 Escalquens (FR)
- TONNERRE, Bernard, F-34570 Vailhauques (FR)
- WAGNON, Jean, F-34000 Montpellier (FR)

Uniós elsőbbség: 2000. február 25. (2000.02.25.)
00/02488 (FR)

Nemzetközi bejelentés: PCT/FR01/00509 (2001.02.22.)
közzététel: WO 01/64668 (2001.09.07.)

Képviselő: Mármaros Tamásné
CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt.,
Budapest
(a Szabadalmi Ügyvivői törvény 12 § (1) bekezdése alapján)

SSY-53/MK

A jelen találmány új 1,3-dihidro-2H-indol-2-on-származékokra, a vegyületek előállítására alkalmas eljárásra és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik.

A jelen találmány szerinti vegyületek az arginin-vazopresszin (AVP) V_{1b} receptorok, vagy mind a V_{1b} , mind a V_{1a} receptorok iránt affinitást és szelektivitást mutatnak.

Az AVP egy hormon, amelyről ismert, hogy antidiuretikus hatású és részt vesz az artériás nyomás szabályozásában. Több receptor típust stimulál, ezek a V_1 (V_{1a} , V_{1b}) és a V_2 . Ezek a receptorok különösen a májban, az erekben (szív-, vese- és agyereken), a vérlemezkékben, a vesékben, a méhben, a mellékvesékben, a hasnyálmirigyben, a központi idegrendszerben és a hipofízisben helyezkednek el. Ily módon az AVP kardiovaszkuláris, a májat és hasnyálmirigyet érintő, antidiuretikus és vérlemezke-aggregáló hatást fejt ki, valamint hat a központi és perifériás idegrendszerre és a méhszférára.

A különféle receptorok elhelyezkedését S. Jard és munkatársai írták le a "Vasopressin and oxytocin receptors: an overview" címmel a "Progress in Endocrinology" (szerk. H. Imura és K. Shizurne, *Experta Medica*, Amsterdam, 1988) című könyv 1183-1188. oldalán, valamint a következő közleményekben: *J. Lab. Clin. Med.*, 114(6), 617-632 (1989) és *Pharmacol. Rev.*, 43(1), 73-108 (1991).

Az AVP V_{1a} receptorok közelebbről számos perifériás szervben és az agyban helyezkednek el. Ezeket patkányokban és emberben klónozták, és ezek az AVP legtöbb ismert hatását szabályozzák: a vérlemezke-aggregációt; a méhösszehúzóásokat; a vérerek

SSY-53/MK

összehúzóását; az aldoszteron, kortizol, CRF (kortikotropin felszabadító faktor) és az adrenokortikotrof hormon (ACTH) szekrécióját; a máj-glikogenolízist, a sejtproliferációt és az AVP fő központi hatásait (hipotermia, memória stb.).

A V_{1b} receptorokat kezdetben különféle állatfajok (patkányok sertések, szarvasmarhák, juhok stb.), ezen belül az ember adenohipofízisében azonosították (S. Jard et al., *Mol. Pharmacol.*, 30, 171-177 (1986); Y. Arsenijevic et al., *J. Endocrinol.*, 141, 383-391 (1994); J. Schwartz et al., *Endocrinology*, 129(2), 1107-1109 (1991); Y. De Keyser et al., *FEBS Letters*, 356, 215-220 (1994)], ahol ezek stimulálják az AVP-n keresztül az adrenokortikotrof hormon felszabadulását és potenciórozzák a CRF-nek az ACTH felszabadulására gyakorolt hatását [G. E. Gillies et al., *Nature*, 299, 355 (1982)]. A hipotalamuszban a V_{1b} receptorok a CRF közvetlen felszabadulását is indukálják [*Neuroendocrinology*, 60, 503-508 (1994)], és ezen különböző hatások révén részt vesznek a stressz szituációkban.

Ezeket a V_{1b} receptorokat patkányokban, emberben és egerekben klónozták [Y. De Keyser, *FEBS Letters*, 356, 215-220 (1994); T. Sugimoto et al., *J. Biol. Chem.*, 269(43), 27088-27092 (1994); M. Saito et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 212(3), 751-757 (1995); S. J. Lolait et al., *Neurobiology*, 92, 6783-6787 (1996); M. A. Ventura et al., *Journal of Molecular Endocrinology*, 22, 251-260 (1999)], és különböző vizsgálatok (in situ hibridizáció, PCR (polimerase chain reaction), stb.) felfedték ezeknek a receptoroknak mindenütt, a különféle központi (közelebbről az agy, hipotalamusz és adenohipofízis) SSSY-53/MK

szövetekben és perifériás (vese, hasnyálmirigy, mellékvesék, szív, tüdő, bél, gyomor, máj, bélfodor, hólyag, csecsemőmirigy, lép, méh, retina, pajzsmirigy stb.) szövetekben és bizonyos tumorokban (hipofízis- vagy tüdőtumorokban és hasonlóknban) való jelenlétét, ami ezeknek a receptoroknak széleskörű biológiai és/vagy patológiai szerepét és különböző betegségekben való potenciális részvételét feltételezi.

Példaként említjük, hogy patkányokban a vizsgálatok azt mutatták, hogy az AVP szabályozza az endokrin hasnyálmirigyet a V_{1b} receptorokon keresztül az inzulin és a glükagon szekréciójának stimulálása [B. Lee et al., *Am. J. Physiol.*, 269 (Endocrinol. Metab. 32): E1095-E1100, 1995] vagy katecholaminok mellékvesevelőben való termelésének stimulálása révén, amely az AVP egy lokális szintézisének a helye [E. Grazzini et al., *Endocrinology*, 137(a), 3906-3914 (1996)]. Ily módon az utóbbi szövetben az AVP-ről úgy gondolják, hogy döntő szerepet játszik ezeken a receptorokon keresztül bizonyos szuprarenális feokromocitóma típusokban, amelyek AVP-t választanak ki és ezáltal katecholaminok nyújtott termelését indukálják, amely katecholaminok az angiotenzin II-receptor antagonistákkal és az átalakító enzim gátlóival szemben rezisztens magas vérnyomást okoznak. A mellékvesekéreg is gazdag V_{1a} receptorokban, amelyek a glükokortikoidok és minerálkortikoidok (aldoszteron és kortizol) termelésében vesznek részt. Ezen receptorokon keresztül a keringésben levő vagy helyileg szintetizált AVP aldoszteron termelést válthat ki, amelynek hatása összemérhető az angiotenzin II hatásával [G. Guillon et al., *Endocrinology*, SSY-53/MK

136(3), 1285-1295 (1995)]. A kortizol az ACTH-nak, a stressz hormonnak erőteljes szabályzója.

Az újabban végzett vizsgálatok szintén azt mutatták, hogy a mellékvesék képesek közvetlenül CRF és/vagy ACTH felszabadításra a V_{1b} és/vagy V_{1a} receptok aktiválása révén, amely receptorokat a velősejtek hordozzák [G. Mazzocchi et al., *Peptides*, 18(2), 191-195 (1997); E. Grazzini et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84(6), 2195-2203 (1999)].

A V_{1b} receptorokat az ACTH-szekretáló tumorok, például bizonyos hipofízis tumorok, bizonyos bronchiális karcinómák (SCLC, kissejtes tüdőrák), hasnyálmirigy, adrenális és pajzsmirigy karcinómák jelzőjének is tekintik, amelyek bizonyos esetekben Cushing-szindrómát váltanak ki [J. Bertherat et al., *Eur. J. Endocrinol.*, 135, 173 (1996); G. A. Wittert et al., *Lancet*, 335, 991-994 (1990); G. Dickstein et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81(8), 2934-2941 (1996)]. Ami a V_{1a} receptorokat illeti, azok a kissejtes tüdőrákokra (SCLC) nézve specifikusabb jelzők [P. J. Woll et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 164(1), 66-73 (1989)]. Ily módon a jelen találmány szerinti vegyületek nyilvánvaló diagnosztikai eszközök, és új terápiás megközelítést tesznek lehetővé ezen tumorok proliferációjában és kimutatásában, még korai szakaszokban is [radiojelzés; SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography); PET Scan (Positron Emission Tomography Scanner)].

A V_{1b} receptorok messengerének a gyomorban és bélben való bőséges jelenléte azt feltételezi, hogy az AVP ezen receptor révén részese a gasztrointesztinális hormonok, így a

SSY-53/MK

kolecisztokinin, a gasztrin vagy a szekretin felszabadításának [T. Sugimoto et al., "Molecular cloning and functional expression of V_{1b} receptor gene", a "Neurohypophysis: Recent Progress of Vasopressin and Oxytocin Research" című könyvben (szerk. T. Saito, K. Kurokawa és S. Yoshida, Elsevier Science, 1995, 409-413. oldal).

1,3-Dihidro-2H-indol-2-on-származékokat bizonyos szabadalmi bejelentésekben arginin-vazopresszin receptor ligandumokként és/vagy oxitocin receptor ligandumokként írtak le; példaként a WO 93/15051 számú nemzetközi, az EP 636 608 és az EP 636 609 számú európai, valamint a WO 95/18105, a WO 97/15556 és a WO 98/25901 számú nemzetközi közrebocsátási iratokat említjük.

Az arginin-vazopresszin V_{1b} receptorok, vagy egyidejűleg mind a V_{1b} , mind a V_{1a} receptorok iránti affinitással és szelektivitással rendelkező nem-peptid vegyületek napjainkig nem voltak ismertek.

Most olyan új 1,3-dihidro-2H-indol-2-on-származékokat találtunk, amelyek az arginin-vazopresszin V_{1b} receptorok, vagy mind a V_{1b} , mind a V_{1a} receptorok iránti affinitással és szelektivitással rendelkeznek.

Ezeket a vegyületeket gyógyászati termékek előállítására használhatjuk, amelyek bármely patológia kezelésében vagy megelőzésében alkalmazhatók, amelyben az arginin-vazopresszin és/vagy a V_{1b} receptorok, vagy mind a V_{1b} receptorok, mind a V_{1a} receptorok részt vesznek, különösen a kardiovaszkuláris rendszer panaszainak, például a magas vérnyomásnak, a központi idegrendszer panaszainak, például a stressznek, szorongásnak, SSY-53/MK

depresszióknak, obszesszív-kompulzív rendellenességnek és pánik rohamoknak, a renális rendszer vagy a gyomorrendszer panaszainak kezelésében vagy megelőzésében, valamint a kissejtes tüdőráknak a kezelésében, az elhízás, a II típusú diabétesz, az inzulin-rezisztencia, a hipertrigliceridémia, az ateroszklerózis, a Cushing-szindróma vagy bármilyen stressz-eredetű patológia és krónikus stressz állapotok kezelésére vagy megelőzésére használhatók.

A jelen találmány az egyik megvalósítási módjának megfelelően (I) általános képletű vegyületekre, valamint a vegyületek szolvátjaira és/vagy hidrátjaira vonatkozik, a képletben

- n értéke 0, 1 vagy 2, és p értéke 0, 1 vagy 2; n+p összege 1 vagy 2;
- R₁ jelentése halogénatom; 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos alkoxicssoport; trifluormetilcsoport; vagy trifluormetoxicssoport;
- R₂ jelentése hidrogénatom; halogénatom; 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos alkoxicssoport; vagy trifluormetilcsoport;
- vagy R₂ az indol-2-on gyűrű 6-os helyzetében van, és R₁ és R₂ együtt egy két vegyértékű trimetiléncsoportot alkot;
- R₃ jelentése halogénatom; hidroxilcsoport; 1-2 szénatomos alkilcsoport; 1-2 szénatomos alkoxicssoport; vagy trifluormetoxicssoport;
- R₄ jelentése hidrogénatom; halogénatom; 1-2 szénatomos alkilcsoport; vagy 1-2 szénatomos alkoxicssoport;



- vagy R_4 a fenilgyűrű 3-as helyzetében van, és R_3 és R_4 együtt metiléndioxicsoportot alkot;
- R_5 jelentése etilaminocsoport; dimetilaminocsoport; azetidín-1-ilcsoport; vagy 1-2 szénatomos alkoxicsoport;
- R_6 jelentése 1-4 szénatomos alkoxicsoport;
- R_7 jelentése 1-4 szénatomos alkoxicsoport;
- R_8 jelentése hidrogénatom; halogénatom; 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport;
- R_9 jelentése hidrogénatom; halogénatom; 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek legalább 2 aszimmetriás szénatomot tartalmaznak. Az (I) általános képletű vegyületek optikailag tiszta izomerjei és azok bármilyen arányú keverékei a találmány részét képezik.

A "halogénatom" meghatározás klór-, bróm-, fluor- vagy jódatomot jelent.

Az "alkilcsoport" és "az alkoxicsoport" egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy alkoxicsoportot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületekben az (a) általános képletű csoport (A), (B), (C), (D) vagy (E) általános képletű csoportot jelent.

A jelen találmány szerint előnyben részesítjük azokat az (I) általános képletű vegyületeket és a vegyületek szolvátjait és/vagy hidrátjait, amelyekben

- n értéke 0, 1 vagy 2, és p értéke 0, 1 vagy 2; n+p összege 1 vagy 2;

- R₁ jelentése halogénatom; 1-4 szénatomos alkilcsoport; trifluormetilcsoport; vagy trifluormetoxicssoport;
- R₂ jelentése hidrogénatom; halogénatom; 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos alkoxicsoport; vagy trifluormetilcsoport;
- vagy R₂ az indol-2-on gyűrű 6-os helyzetében van, és R₁ és R₂ együtt egy két vegyértékű trimetiléncsoportot alkot;
- R₃ jelentése halogénatom; hidroxilcsoport; vagy 1-2 szénatomos alkoxicsoport;
- R₄ jelentése hidrogénatom; halogénatom; 1-2 szénatomos alkilcsoport; vagy 1-2 szénatomos alkoxicsoport;
- vagy R₄ a fenilgyűrű 3-as helyzetében van, és R₃ és R₄ együtt metiléndioxicssoportot alkot;
- R₅ jelentése etilaminocsoport; dimetilaminocsoport; azetidín-1-icsoport; vagy 1-2 szénatomos alkoxicsoport;
- R₆ jelentése 1-4 szénatomos alkoxicsoport;
- R₇ jelentése 1-4 szénatomos alkoxicsoport;
- R₈ jelentése hidrogénatom;
- R₉ jelentése hidrogénatom.

A jelen találmány szerint azok az (I) általános képletű vegyületek előnyösek, amelyekben (A), (D) vagy (E) általános képletű csoport van.

A jelen találmánynak megfelelően előnyben részesítjük azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R₁ jelentése klóratom, metilcsoport vagy trifluormetoxicssoport.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R₂ jelentése hidrogénatom, vagy R₄ az indol-2-on gyűrű

SSY-53/MK



4-es vagy 6-os helyzetében van és klóratomot, metilcsoportot, metoxicsoportot vagy trifluormetilcsoportot jelent.

A jelen találmány szerint előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R_3 jelentése klóratom vagy metoxicsoport.

A jelen találmány szerint előnyben részesítjük azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R_4 jelentése hidrogénatom, vagy R_4 a fenilgyűrű 3-as vagy 4-es helyzetében van és metoxicsoportot jelent; vagy R_4 a fenilgyűrű 3-as helyzetében van, és R_3 -mal együtt metiléndioxicsoportot alkot.

A jelen találmány szerint előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R_5 jelentése dimetilaminocsoport, azetidín-1-ilcsoport vagy metoxicsoport.

A jelen találmány szerint előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R_6 a fenilgyűrű 2-es helyzetében van és metoxicsoportot jelent.

A jelen találmány szerint előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R_7 jelentése metoxicsoport.

A jelen találmány szerint előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R_8 és R_9 jelentése egyaránt hidrogénatom.

Még előnyösebbek azok az (I) általános képletű vegyületek és a vegyületek szolvátjai és/vagy hidrátjai, amelyekben

- az (a) általános képletű csoport (A), (D) vagy (E) általános képletű csoportot jelent;
 - R_1 jelentése klóratom vagy metilcsoport;
 - R_2 jelentése hidrogénatom, vagy R_2 az indol-2-on gyűrű 4-es
- SSY-53/MK

vagy 6-os helyzetében van és klóratomot, metilcsoportot vagy metoxicsoportot jelent;

- R₃ jelentése metoxicsoport vagy klóratom;
- R₄ jelentése hidrogénatom, vagy R₄ a fenilgyűrű 3-as vagy 4-es helyzetében van és metoxicsoportot jelent;
- vagy R₄ a fenilgyűrű 3-as helyzetében van és R₃-mal együtt metiléndioxicsoportot alkot;
- R₅ jelentése dimetilaminocsoport vagy metoxicsoport;
- R₆ a fenilgyűrű 2-es helyzetében van és metoxicsoportot jelent;
- R₇ jelentése metoxicsoport;
- R₈ és R₉ jelentése hidrogénatom.

A jelen találmány szerint az optikailag tiszta izomerek formájában levő (I) általános képletű vegyületeket részesítjük előnyben.

Közelebbről előnyösek az (Ia) általános képletű vegyületek optikailag tiszta izomerjei, amelyekben n, p, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ és R₉ jelentése az (I) általános képletű vegyületre meghatározott, a -COR₅ általános képletű csoportot hordozó szénatom (S)-konfigurációjú, és az indol-2-on gyűrű 3-as helyzetében levő szénatom (R)- vagy (S)-konfigurációjú.

Különösen az (Ia) általános képletű vegyületek balraforgató izomerjei előnyösek.

Rendkívül előnyösek a következő vegyületek:

- (3S)-2-{5-klór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balraforgató izomer;

- (1S)-2-{5-klór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-1-karboxamid, balraforgató izomer;
- (2S)-1-{5-klór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-karboxamid, balraforgató izomer;
- (3S)-2-{5-klór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karbonsav-metil-észter, balraforgató izomer;
- (3S)-2-{5,6-diklór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balraforgató izomer;
- (3S)-2-{5-klór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balraforgató izomer;
- (3S)-2-{5-klór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-6,7-dimetoxi-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balraforgató izomer;
- (3S)-2-{5-klór-3-[(2-klórfenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balraforgató izomer;
- (3S)-2-{5-klór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balraforgató izomer;

- (3S)-2-{5-klór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2,4-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balraforgató izomer;
 - (3S)-2-{5-klór-3-[(1,3-benzodioxol-4-il)-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balraforgató izomer;
 - (3S)-2-{5,6-diklór-3-(2-klórfenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balraforgató izomer;
 - (3S)-2-{5-klór-3-(2-klórfenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balraforgató izomer;
 - (3S)-2-{4-klór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balraforgató izomer;
- és a vegyületek szolvátjai és/vagy hidrátjai.

A találmány a továbbiakban (I) általános képletű vegyületek és a vegyületek szolvátjai és/vagy hidrátjai előállítására alkalmas eljárásra is vonatkozik, amelyre jellemző, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben n , p , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_8 és R_9 jelentése az (I) általános képletű vegyületre meghatározott, bázis jelenlétében egy (III) általános képletű halogennel reagáltatunk, a képletben R_6 és R_7 jelentése az (I) általános képletű vegyületre meghatározott, és Hal jelentése halogénatom.

A reakciót erős bázis, így egy fém-hidrid, például nátrium-hidrid, vagy egy alkálifém-alkoxid, például kálium-terc-butoxid jelenlétében, vízmentes oldószerben, például N,N-dimetilformamidban vagy tetrahidrofuránban, és $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük. A reakcióhoz előnyösen olyan (III) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben Hal jelentése klóratom.

Az így előállított (I) általános képletű vegyületeket a reakcióelegyből elkülöníthetjük és a szokásos eljárásokkal, például kristályosítással vagy kromatográfiásan tisztíthatjuk.

A (II) általános képletű vegyületeket (IV) általános képletű 3-halogén-1,3-dihidro-2H-indol-2-onból, a képletben R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése az (I) általános képletű vegyületre meghatározott, és Hal jelentése halogénatom, előnyösen klóratom vagy brómatom, egy (V) általános képletű vegyülettel állítjuk elő, a képletben n , p értéke és R_5 , R_8 és R_9 jelentése az (I) általános képletű vegyületre meghatározott. A reakciót bázis, például diizopropil-etil-amin vagy trietil-amin jelenlétében, közömbös oldószerben, például diklórmetánban, kloroformban vagy tetrahidrofuránban vagy ezen oldószerkelegyében, és a környezet és az oldószer forráshőmérséklete közötti hőfokon valósítjuk meg.

A (III) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert, például az EP-0 469 984 B számú európai szabadalmi leírásban vagy WO 95/18105 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett módszerekkel előállíthatók. A (III) általános képletű vegyületeket például a megfelelő benzolszulfonsavak vagy sóik, például nátrium- vagy káliumsóik halogénezésével

kaphatjuk. A reakciót halogénezőszer, például foszforil-klorid, tionil-klorid, foszfor-triklorid, foszfor-tribromid vagy foszfor-pentaklorid jelenlétében, oldószer nélkül vagy közömbös oldószerben, például halogénezett szénhidrogénben vagy N,N-dimetilformamidban, és $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük.

A 2,4-dimetoxibenzolszulfonil-kloridot a *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 2008 (1952) irodalmi helyen leírt eljárással állítjuk elő. A 3,4-dimetoxibenzolszulfonil-kloridot a kereskedelemben megvásárolhatjuk vagy a *J. Med. Chem.* 20(10), 1235-1239 (1977) irodalmi helyen ismertetett eljárással előállítjuk.

A (IV) általános képletű vegyületek ismertek, és ismert eljárásokkal, például a WO 95/18105 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett módon előállíthatók.

Egy (VI) általános képletű vegyületet például, ahol a képletben R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése az (I) általános képletű vegyületre meghatározott, tionil-kloriddal bázis, például piridin jelenlétében, közömbös oldószerben, például diklórmetánban és $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és a környezet hőmérséklete közötti hőfokon olyan (IV) általános képletű vegyületté alakítunk, amelyben Hal jelentése klóratom.

Egy másik példának megfelelően egy olyan (VII) általános képletű vegyületet, amelyben R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése az (I) általános képletű vegyületre meghatározott, halogénezőszerrel, például brómmal, (IV) általános képletű vegyületté alakítunk a *Farm. Zh. (Kiev)*, 5, 30-33 (1976) irodalmi helyen ismertetett eljárást követve.

A (VI) általános képletű vegyületek ismertek, és például a WO 95/18105 számú nemzetközi közrebocsátási irat szerinti eljárással előállíthatók.

Egy (VI) általános képletű vegyületet például úgy állítunk elő, hogy egy (VIII) általános képletű 1H-indol-2,3-diont, a képletben R_1 és R_2 jelentése az (I) általános képletű vegyületre meghatározott, egy (IX) általános képletű szerves magnézium-vegyülettel, a képletben R_3 és R_4 jelentése az (I) általános képletű vegyületre meghatározott, és Hal jelentése halogénatom, előnyösen bróm- vagy jódatom, közömbös oldószerben, például tetrahidrofuránban vagy dietil-éterben 0 °C és az oldószer forráshőmérséklete közötti hőfokon reagáltatunk.

Egy olyan (VI) általános képletű vegyületet, amelyben R_3 jelentése az (I) általános képletű vegyületre meghatározott, és R_4 , amelynek jelentése hidrogénatomtól eltérő, a fenilcsoport 3-as vagy 6-os helyzetében kapcsolódik, úgy is előállíthatunk, hogy egy (XVI) általános képletű vegyületet, a képletben R_3 jelentése az (I) általános képletű vegyületre meghatározott, és R_4 a fenilcsoport 2-es vagy 5-ös helyzetében kapcsolódik, egy lítium-vegyülettel, például n-butyl-lítiummal reagáltatunk, majd az így kapott lítiált közbenső terméket egy (VIII) általános képletű vegyülettel visszük reakcióba. A reakciót oldószerben, például dietil-éterben, tetrahidrofuránban vagy hexánban vagy ezen oldószerek elegyében -70 °C és a környezet hőmérséklete közötti hőfokon játszadjuk le.

A (VIII) általános képletű 1H-indol-2,3-dion-származékok a kereskedelemben kaphatók, vagy a következő irodalmi helyeken
SSY-53/MK

leírt eljárásokkal előállíthatók: *Tetrahedron Letters*, 39, 7679-7682 (1998); *Tetrahedron Letters*, 35, 7303-7306 (1994); *J. Org. Chem.*, 42(8), 1344-1348 (1977); *J. Org. Chem.*, 17, 149-156 (1952); *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 2697-2703 (1946); *Organic Syntheses*, V, 71-74 (1925); *Advances in Heterocyclic Chemistry* (A. R. Katritzky és A. J. Boulton, Academic Press, New York), 18, 2-58 (1975).

A (IX) általános képletű szerves magnézium-vegyületeket a szokásos, a szakemberek által jól ismert módszerekkel állítjuk elő.

Egy (VI) általános képletű vegyületet egy (VII) általános képletű vegyületből levegővel bázis, például nátrium-hidrid vagy dimetil-diszulfid jelenlétében végzett oxidációval is előállíthatunk.

Az olyan (VI) általános képletű vegyületeket, amelyekben R_3 jelentése 1-2 szénatomos alkoxicsoport, és R_4 jelentése hidrogénatom, vagy R_3 és R_4 jelentése egyaránt 1-2 szénatomos alkoxicsoport, és az R_4 helyettesítő a fenilcsoport 3-as vagy 6-os helyzetében kapcsolódik, R_2 jelentése halogénatomtól eltérő, és R_1 jelentése az (I) általános képletű vegyületre meghatározott, az 1. reakcióvázlaton bemutatott eljárással állíthatjuk elő.

Az 1. reakcióvázlat szerinti a1 lépésben egy (X) általános képletű vegyületet először egy lítiumvegyülettel, például n-butil-lítiummal bázis távollétében, vagy bázis, például N,N,N',N'-tetrametilén-diamin jelenlétében reagáltatunk, majd az így kapott lítiált közbenső terméket dietil-oxaláttal (XI)

általános képletű vegyületté alakítjuk. A reakciót közömbös oldószerben, például dietil-éterben vagy tetrahidrofuránban -70°C és a környezet hőmérséklete közötti hőfokon végezzük.

A b1 lépésben egy (XII) általános képletű vegyületet először két ekvivalens lítium-vegyülettel, például terc-butil-lítiummal reagáltatunk, majd az így kapott lítiált közbenső terméket a (XI) általános képletű vegyülettel visszük reakcióba, így a várt (VI) általános képletű vegyülethez jutunk. A reakciót közömbös oldószerben, például dietil-éterben vagy tetrahidrofuránban -70°C és környezet hőmérséklete közötti hőfokon játszadjuk le.

A (X) általános képletű vegyületek a kereskedelemben kaphatók vagy hagyományos módon szintetizálhatók.

A (XII) általános képletű vegyületeket a megfelelő anilinszármazékok és di(terc-butil)-dikarbonát reagáltatásával állítjuk elő a szokásos eljárások szerint.

A (VII) általános képletű vegyületek ismertek, és ismert, például a WO 95/18105 számú nemzetközi közrebocsátási iratban vagy a *J. Org. Chem.*, 33, 1640-1643 (1968) irodalmi helyen leírt eljárásokkal előállíthatók.

Az (V) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert eljárásokkal előállíthatók. Az olyan (V) általános képletű vegyületeket például, amelyekben R_5 jelentése etilamino- vagy dimetilaminocsoport vagy azetidín-1-ilcsoport, a 2. reakcióvázlat szerint szintetizáljuk, a képletekben Pr jelentése N-védőcsoport, különösen terc-butoxikarbonil- vagy 9-fluorenilmetoxikarbonilcsoport, és n, p, R_8 és R_9 jelentése az (I) általános képletű vegyületre meghatározott.

A 2. reakcióvázlat a2 lépésében a (XIII) általános képletű vegyület nitrogénatomját hagyományos módszerekkel megvédjük, így (XIV) általános képletű vegyülethez jutunk. A (XIV) általános képletű vegyületek közül néhány a kereskedelemben kapható.

A (XIV) általános képletű savat a b2 lépésben etil-aminnal, dimetil-aminnal vagy azetidinnel reagáltatjuk a szokásos peptid-kapcsolási eljárásoknak megfelelően, a képződött (XV) általános képletű vegyületről a védőcsoportot a c2 lépésben ismert eljárásokkal eltávolítjuk, így a várt (V) általános képletű vegyületet kapjuk. Abban az esetben, amikor a Pr 9-fluorenilmtoxikarbonilcsoportot jelent, a védőcsoport eltávolítását a *Synthetic Communications*, 24(2), 187-195 (1994) irodalmi helyen leírt módon végezzük.

Az olyan (V) általános képletű vegyületek, amelyekben R_5 jelentése 1-2 szénatomos alkoxicsoport, ismertek vagy ismert eljárásokkal, például a (XIII) általános képletű savak észterezésével, vagy a következő irodalmi helyeken leírt eljárásokkal előállíthatók: *Tetrahedron Letters*, 27, 2409-2410 (1986); *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 2476-2488 (1970); *Tetrahedron: Asymmetry*, 9, 4295-4299 (1998); *J. Med. Chem.*, 37, 3956-3968 (1994); *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 596-600 (1977); *Gazz. Chim. Ital.*, 106, 65 (1976); *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 312-314 (1983); *J. Med. Chem.*, 26, 1267-1277 (1983); *J. Org. Chem.*, 62, 7679-7689 (1997); *J. Med. Chem.*, 35, 1942-1953 (1992); *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 367-382 (1992); *J. Org. Chem.*, 43, 2115-2119 (1978); *Tetrahedron Letters*, 38, 6977-6980 (1997); *Helv. Chim. Acta*, 42, 2431-2436 (1959).

A (XIII) általános képletű savak a kereskedelemben kaphatók, vagy ismert eljárásokkal előállíthatók.

Így például

- a 2,3-dihidro-1H-indol-2-karbonsavakat a *J. Med. Chem.*, 26, 394-403 (1983); *Agric. Biol. Chem.*, 51, 1833-1838 (1987); *J. Med. Chem.*, 26, 1267-1277 (1983); *Helv. Chim. Acta*, 45, 638 (1962); *Helv. Chim. Acta*, 51, 1476 (1968) irodalmi helyen leírt eljárással állítjuk elő;
- az 1,2,3,4-tetrahidrokinolin-2-karbonsavakat a *J. Org. Chem.*, 55, 738-741 (1990); *J. Med. Chem.*, 35, 1942-1953 (1992) irodalmi helyen leírt eljárással állítjuk elő;
- az izoindolin-1-karbonsavakat a *J. Heterocyclic. Chem.*, 21, 1355-1360 (1984) irodalmi helyen leírtak szerint állítjuk elő;
- az 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karbonsavakat a *Synthesis*, 11, 1157-1160 (1992); *Int. J. Peptide Protein Res.*, 43, 62-68 (1994); *Liebigs Ann./Recueil*, 3, 533-540 (1997); *J. Med. Chem.*, 31, 2092-2097 (1988); *J. Chem. Soc.*, 172-175 (1938); *J. Chem. Soc.*, 1534-1537 (1950); *Synthesis*, 550-556 (1990); *Heterocycles*, 34, 757-764 (1992); *J. Med. Chem.*, 26, 1267-1277 (1983) irodalmi helyen leírt eljárással állítjuk elő;
- az 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-1-karbonsavakat a *J. Med. Chem.*, 36, 314-319 (1993) irodalmi helyen vagy a WO 93/12091 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett módon állítjuk elő.

Amikor optikailag tiszta (I) általános képletű vegyületet kívánunk előállítani, előnyösen egy optikailag tiszta (II)

általános képletű vegyületet reagáltatunk egy (III) általános képletű vegyülettel a találmány szerinti eljárásnak megfelelően.

Az optikailag tiszta (II) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy a (IV) általános képletű racém vegyületet optikailag tiszta (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd a diasztereoizomerek keverékét szokásos módszerekkel, például kristályosítással vagy kromatográfiás eljárással szétválasztjuk.

Úgy is eljárhatunk, hogy a (II) általános képletű vegyület diasztereoizomer keverékét reagáltatjuk a (III) általános képletű vegyülettel, és az így kapott (I) általános képletű vegyület diasztereoizomer keverékét választjuk szét.

Az (I) általános képletű vegyületek vagy a (II), (IV), (V) vagy (VI) általános képletű közbenső vegyületek előállításának bármelyik lépése alatt szükséges és/vagy kívánatos lehet a reakcióképes vagy érzékeny funkciós csoportok, így az amino-, hidroxil- vagy karboxilcsoportok védelme, amelyek a szóban forgó bármelyik vegyületen jelen vannak. Ezt a védést a szokásos védőcsoportokkal, például a "Protective Groups in Organic Chemistry" (J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973), a "Protective Groups in Organic Synthesis" (T. W. Greene és P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, 1991) vagy a "Protecting Groups" (Kocienski P. J., Georg Thieme Verlag, 1994) című kézikönyvekben leírt csoportokkal valósíthatjuk meg. A védőcsoportokat egy megfelelő további lépésben távolíthatjuk el a szakember által ismert olyan eljárások alkalmazásával, amelyek nem érintik a molekula többi részét.

Az adott esetben használt N-védőcsoportok a hagyományos N-védőcsoportok, amelyeket a szakemberek jól ismernek, ilyen például a terc-butoxikarbonil-, a fluorenilmtoxikarbonil-, a benzil-, a benzhidrilidén- vagy a benziloxikarbonilcsoport.

A (II) általános képletű vegyületek újak és a találmány részét képezik.

Így a találmány a továbbiakban (II) általános képletű vegyületekre, valamint a vegyületek szervetlen vagy szerves savakkal alkotott sóira vonatkozik, amelyek optikailag tiszta izomerek formájában vagy diasztereoizomerek keveréke formájában vannak, a képletben

- n értéke 0, 1 vagy 2, és p értéke 0, 1 vagy 2; n+p összege 1 vagy 2;
- R₁ jelentése halogénatom; 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos alkoxicssoport; trifluormetilcsoport; vagy trifluormetoxicssoport;
- R₂ jelentése hidrogénatom; halogénatom; 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos alkoxicssoport; vagy trifluormetilcsoport;
- vagy R₂ az indol-2-on gyűrű 6-os helyzetében van, és R₁ és R₂ együtt egy két vegyértékű trimetiléncsoportot alkot;
- R₃ jelentése halogénatom; hidroxilcsoport; 1-2 szénatomos alkilcsoport; 1-2 szénatomos alkoxicssoport; vagy trifluormetoxicssoport;
- R₄ jelentése hidrogénatom; halogénatom; 1-2 szénatomos alkilcsoport; vagy 1-2 szénatomos alkoxicssoport;
- vagy R₄ a fenilgyűrű 3-as helyzetében van, és R₃ és R₄ együtt

metiléndioxicsoportot alkot;

- R₅ jelentése etilaminocsoport; dimetilaminocsoport; azetidín-1-ilcsoport; vagy 1-2 szénatomos alkoxicsoport;
- R₈ jelentése hidrogénatom; halogénatom; 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport;
- R₉ jelentése hidrogénatom; halogénatom; 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport.

A (II) általános képletű vegyületek sói azokat a szervetlen és szerves savakkal alkotott sókat foglalják magukban, amelyek lehetővé teszik a (II) általános képletű vegyületek megfelelő elválasztását vagy kristályosítását, ilyen például a hidroklorid, a hidrobromid, az oxalát, a maleát, a szukcinát, a fumarát, a citrát vagy az acetát.

A fenti (I) általános képletű vegyületek körébe tartoznak azok a vegyületek is, amelyekben egy vagy több hidrogénatomot vagy szénatomot azok radioaktív izotópja, például trícium vagy szén-14 helyettesít. Az ilyen jelzett vegyületek anyagcsere vagy farmakokinetikai kutatási vizsgálatokban vagy biokémiai meghatározásokban receptor ligandumként használhatók.

A találmány szerinti vegyületeket biokémiai vizsgálatoknak vetettük alá.

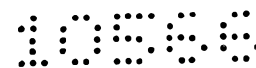
A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek az arginin-vazopresszin V_{1b} receptorok iránti affinitását *in vitro* az Y. De Keyser és munkatársai által a *FEBS Letters*, 356, 215-220 (1994) irodalmi helyen ismerttetett módszerrel határoztuk meg. Ez az eljárás abban áll, hogy *in vitro* vizsgáljuk a tríciált arginin-vazopresszin ([³H]-AVP) helyettesítését V_{1b}

receptorokat hordozó patkány vagy humán adenohipofízis membrán- vagy sejtpreparátumokon jelenlevő V_{1b} receptorokon. A találmány szerinti vegyületek azon koncentrációja, amely a trícíált arginin-vazopresszin kötődését 50 %-ban gátolja (IC_{50}), alacsony, és 10^{-6} és 10^{-9} mol/liter, közelebbről 10^{-7} és 10^{-9} mol/liter között van.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeknek az arginin-vazopresszin V_{1a} receptorok iránti affinitását *in vitro* M. Thibonnier és munkatársai módszerével [*J. Biol. Chem.*, 269, 3304-3310 (1994)] határoztuk meg. Az eljárásnak megfelelően a trícíált az arginin-vazopresszin ($[^3H]$ -AVP) helyettesítését vizsgáltuk *in vitro* V_{1a} receptorokat hordozó patkány vagy humán membrán vagy sejtpreparátumokon jelenlevő V_{1a} receptorokon. Az (I) általános képletű vegyületek közül több mutatott affinitást az arginin-vazopresszin V_{1a} receptorok iránt is, a vegyületek IC_{50} értéke 10^{-6} és 10^{-9} mol/liter, közelebbről 10^{-7} és 10^{-8} mol/liter közötti.

Megvizsgáltuk a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek vazopresszin V_2 receptorok iránti affinitását is a M. Birnbaumer és munkatársai által a *Nature* (London), 357, 333-335 (1992) irodalmi helyen leírt eljárást alkalmazva. A vizsgált vegyületek kis affinitással rendelkeznek vagy semmilyen affinitást nem mutatnak a V_2 receptorok iránt.

A találmány szerinti vegyületek közelebbről gyógyászati készítmények hatóanyagai, amelyeknek a toxicitása kompatibilis gyógyászati terméként való alkalmazásukkal.



A jelen találmány egy másik megvalósítási módjának megfelelően (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatilag elfogadható szolvátjaik és/vagy hidrátjaik gyógyászati termékek előállítására való alkalmazására is vonatkozik, amely termékek bármely olyan patológia kezelésére alkalmasak, amelyben az arginin-vazopresszin és/vagy annak V_{1b} receptorai, vagy mind a V_{1b} , mind a V_{1a} receptorai szerepet játszanak.

A jelen találmány az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható szolvátjaik és/vagy hidrátjaik olyan gyógyászati termékek előállítására való alkalmazására is vonatkozik, amelyek a kardiovaszkuláris rendszer, a központi idegrendszer, a veserendszer vagy a gyomorrendszer patológiáinak, valamint a kissejtes tüdőrákok, elhízás, II típusú diabétesz, inzulin-rezisztencia, hipertrigliceridémia, ateroszklerózis, Cushing-szindróma vagy minden stresszel kapcsolatos patológia és krónikus stressz állapotok kezelésére alkalmasak.

Ily módon a találmány szerinti vegyületeket emberben vagy állatokban különféle vazopresszin-függő panaszok, így kardiovaszkuláris panaszok, például magas vérnyomás, pulmonális magas vérnyomás, szívelégtelenség, szívinfarktus vagy szív-érgörcs, különösen dohányzóknál, Raynaud-szindróma, instabil angina és PTCA (perkután transluminális szívér-plasztika), szív-iszkémia vagy hemosztázis zavarok; a központi idegrendszer panaszainak, így például migrén, agyérgörcs, agyvérzés, agyödéma, depresszió, szorongás, stressz, obszesszív-kompulzív rendellenesség, pánik-rohamok, pszichózisos állapotok vagy

SSY-53/MK

memória-rendellenességek; a veserendszer panaszainak, így például veseérgörcs, vesekéreg nekrozis vagy nefrogén diabetes insipidus; a gyomorrendszer panaszainak, így például gyomorérgörcs, májcirrózis, fekélyek vagy hányásos patológia, például hányinger, ezen belül kemoterápia által okozott hányinger vagy utazási betegség; vagy diabeteszes nefropátiának a kezelésére vagy megelőzésére használhatjuk. A találmány szerinti vegyületek megfelelőek szexuális viselkedési rendellenességek kezelésére is; nőkben a találmány szerinti vegyületet menstruációs zavar vagy koraszülés kezelésére alkalmazhatjuk. A találmány szerinti vegyületeket kissejtes tüdőrákok; alacsony vérnátriumszinttel járó agybetegségek; pulmonális szindróma; Meniére-betegség; glaukóma, hályogok; elhízás; II típusú diabétesz; ateroszklerózis; Cushing-szindróma; inzulin-rezisztencia; vagy hipertrigliceridémia; vagy operáció utáni, különösen alhasi műtét utáni kezelésben is használhatjuk.

A találmány szerinti vegyületeket minden stressz-eredetű patológia, így fáradtság és annak szindrómái, ACTH-függő rendellenességek, szívrendellenességek, fájdalom, a gyomorürítésben, székletkiválasztásban (vastagbélgyulladás, érzékeny bél szindróma, Crohn-betegség) vagy savszekrécióban bekövetkező változások, hiperglikémia, immunszuppresszió, gyulladásos folyamatok (reumás ízületi gyulladás és csontízületi gyulladás), többszörös fertőzések, rákok, asztma, pszoriázis, allergiák és különféle neuropszichiátriai rendellenességek, például anorexia nervosa, bulimia, kedély-rendellenességek,



depresszió, szorongás, alvási rendellenességek, pánik állapotok, fóbiák, kényszerképzet, fájdalom-tűrési rendellenességek (fibromialgia), neurodegeneratív betegségek (Alzheimer-betegség, Parkinson-betegség vagy Huntington-betegség), anyagfüggőség, vérzéses stressz, izomgörcs vagy hipoglikémia kezelésére és megelőzésére is alkalmazhatjuk. A találmány szerinti vegyületeket krónikus stressz állapotok, így immundepresszió, termékenység rendellenességek vagy a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely diszfunkcióinak kezelésére vagy megelőzésére is használhatjuk.

A találmány szerinti vegyületek pszichostimulánsként is alkalmazhatók, amelyek fokozzák az éberséget vagy a környezettel szembeni érzelmi reaktivitást és könnyebbé teszik az alkalmazkodást.

A fenti (I) általános képletű vegyületeket, gyógyászatilag elfogadható szolvátjaikat és/vagy hidrátjaikat a kezelendő emlős testtömegére vonatkoztatva 0,01-100 mg/kg, előnyösen 0,1-50 mg/kg napi dózisban adagolhatjuk. Emberben a napi dózis előnyösen 0,1 és 4000 mg, különösen 0,5 és 1000 mg között változik a kezelendő egyed korától vagy a kezelés típusától, azaz a megelőző vagy gyógyító célú kezeléstől függően.

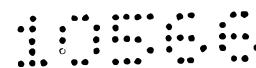
Gyógyászati termékként való alkalmazásra az (I) általános képletű vegyületeket általában dózisegységekben adagoljuk. A dózisegységek előnyösen gyógyászati készítményekké vannak formulálva, amelyekben a hatóanyag egy vagy több gyógyszerészeti excipienssel van keverve.



Ily módon a jelen találmány gyógyászati készítményekre is vonatkozik, amelyek hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyületet, gyógyászatilag elfogadható szolvátját és/vagy hidrátját tartalmazzák.

A jelen találmány szerinti, orális, szublingvális, inhalálás útján történő, szubkután, intramuszkuláris, intravénás, transzdermális, lokális vagy rektális adagolásra alkalmas gyógyászati készítményekben a hatóanyagokat egyetlen dózist tartalmazó adagolási formákban, hagyományos gyógyszerészeti hordozókkal keverve adhatjuk be állatoknak és embereknek. A megfelelő, az egyetlen dózist tartalmazó adagolási formák az orális formák, például a tabletták, zselatin kapszulák, porok, szemcsék és az orális oldatok vagy szuszpenziók, a szublingvális és bukkális adagolási formák, az aeroszolok, a topikális adagolási formák, az implantátumok, a szubkután, intramuszkuláris, intravénás, intranazális vagy intraokuláris adagolási formák és a rektális adagolási formák.

Amikor szilárd készítményt állítunk elő tabletták vagy zselatin kapszulák formájában, gyógyszerészeti excipiensek keverékét adjuk a mikronizált vagy nem mikronizált hatóanyaghoz, amely keverék például hígítóanyagokat, így laktózt, mikrokristályos cellulózt, keményítőt vagy dikalcium-foszfátot, kötőanyagokat, így például polivinilpirrolidont vagy hidroxipropilmetilcellulózt, szétesést elősegítő szereket, így térhálós polivinilpirrolidont vagy térhálós karboximetilcellulózt, folyást könnyítő szereket, így szilícium-dioxidot vagy talkumot, vagy kenőanyagokat, így magnézium-SSY-53/MK



sztearátot, sztearinsavat, gliceril-tribehenátot vagy nátrium-sztearil-fumarátot tartalmazhat.

Nedvesítőszeret vagy felületaktív anyagokat, így nátrium-lauril-szulfátot, poliszorbát 80-at és poloxamer 188-at is adhatunk a készítményhez.

A tablettákat különböző módszerekkel, közvetlen tablettázással, száraz granulálással, nedves granulálással vagy meleg-ömlesztéssel állíthatjuk elő.

A tabletták lehetnek simák vagy cukorral (például szacharózzal) vagy különféle polimerekkel vagy más alkalmas anyagokkal bevontak.

A tabletták lehetnek gyors, késleltetett vagy nyújtott hatóanyag-leadásúak, amit polimer mátrixok előállításával vagy a filmbevonatban specifikus polimerek alkalmazásával érünk el.

A zselatin kapszulák kemények vagy lágyak, és filmmel bevontak vagy bevonat nélküliek lehetnek, hogy a hatóanyagot gyorsan, nyújtottan vagy késleltetve adják le (például egy enterális forma révén).

A zselatin kapszulák nemcsak szilárd készítményt tartalmazhatnak, amelyet a tablettákra fentebb leírt módon formulálunk, hanem folyékony és félszilárd készítményeket is magukban foglalhatnak.

A szirup vagy elixír formájú készítmény a hatóanyagot édesítőszerrel, előnyösen kalóriamentes édesítőszerrel, metilparabén és propilparabén antiszeptikummal, valamint ízesítő és alkalmas színezőanyaggal együtt tartalmazhatja.

A vízben diszpergálható porok vagy szemcsék a hatóanyagot szétesést elősegítő anyagokkal, nedvesítőszerekkel vagy szuszpendálószerekkel, például polivinilpirrolidonnal, valamint édesítőszerekkel vagy ízfokozó anyagokkal együtt foglalhatják magukban.

Rektális adagolásra kúpokat alkalmazunk, amelyeket rektális hőmérsékleten olvadó kötőanyagokkal, például kakaóvajjal vagy polietilénglikolokkal állítunk elő.

Vizes szuszpenziókat, izotóniás sóoldatokat vagy steril és injektálható oldatokat használunk parenterális, intranazális vagy intraokuláris adagolásra, amelyek gyógyászatilag kompatibilis diszpergálószereket és/vagy szolubilizáló szereket, például propilénglikolt tartalmaznak.

Intravénás injektálásra megfelelő vizes oldat előállítására társoldószert, például alkoholt, így etanolt, vagy egy glikolt, például polietilénglikolt vagy propilénglikolt, és egy hidrofil felületaktív anyagot, például poliszorbát 80-at vagy poloxamer 188-at alkalmazhatunk. Egy intramuszkulárisan injektálható olajos oldat előállítására a hatóanyagot egy trigliceridben vagy egy glicerín-észterben oldhatjuk.

Lokális alkalmazásra krémeket, kenőcsöket, géleket, szemcseppeket és permeteket használhatunk.

Transzdermális adagoláshoz többretegű formában kialakított vagy a hatóanyagot például alkoholos oldatban tartalmazó tartállyal rendelkező tapaszokat vagy permeteket alkalmazhatunk.

Inhalálás útján történő adagolásra olyan aeroszolt használhatunk, amely például szorbitán-trioleátot vagy
SSY-53/MK

olajsavat, és triklórfluormetánt, diklórfluormetánt, diklór-tetrafluoretánt, freon helyettesítőket vagy bármilyen más, biológiailag kompatibilis hajtógázt tartalmaz; olyan rendszert is alkalmazhatunk, amely a hatóanyagot önmagában vagy egy excipienssel kombinálva, por formában foglalja magában.

A hatóanyag lehet ciklodextrinnel, például α -, β - vagy γ -ciklodextrinnel vagy 2-hidroxi-propil- β -ciklodextrinnel alkotott komplex formájában is.

A hatóanyagot mikrokapszulák vagy mikrogömbök alakjában is formulálhatjuk, adott esetben egy vagy több vivőanyaggal vagy adalékanyaggal együtt.

A nyújtott hatóanyag-leadású formák között, amelyek krónikus kezelések esetén használatosak, implantátumokat is alkalmazhatunk. Ezeket olajos szuszpenzió formájában vagy mikrogömbök szuszpenziója formájában állíthatjuk elő egy izotóniás közegben.

Mindegyik dózisegységben az (I) általános képletű hatóanyag olyan mennyiségben van jelen, amely a tervezett napi dózisoknak megfelel. Általában mindegyik dózisegység a dózishoz és az adagolás tervezett típusához, például tablettákhoz, zselatin kapszulákhoz és hasonlókhöz, levélkékhez, bliszterekhez, szirupokhoz és hasonlókhöz, vagy cseppekhez van kialakítva oly módon, hogy egy dózisegység 0,1-1000 mg hatóanyagot, előnyösen 0,5-250 mg hatóanyagot tartalmaz, amely naponta egy-négy alkalommal adandó be.

Noha ezek a dózisok az átlagos helyzeteket példázzák, lehetnek olyan speciális esetek, amikor nagyobb vagy kisebb

SSY-53/MK

dózisok a megfelelőek; az ilyen dózisok is a találmány részét képezik. A szokásos gyakorlatnak megfelelően az egyes betegek számára megfelelő dózist az orvos határozza meg az adagolás módjának, a beteg korának, testtömegének és válaszreakciójának figyelembevételével.

A jelen találmány szerinti készítmények az (I) általános képletű vegyületek, a vegyületek gyógyászatilag elfogadható szolvátjai és/vagy hidrátjai mellett más hatóanyagokat is tartalmazhatnak, amelyek a fentebb említett rendellenességek vagy betegségek kezelésében használhatók.

Ily módon a jelen találmány olyan gyógyászati készítményekre is vonatkozik, amelyek több hatóanyagot tartalmaznak kombinációban, és ezek egyike egy jelen találmány szerinti vegyület.

A fentieknek megfelelően tehát a jelen találmány szerint olyan gyógyászati készítményeket is előállíthatunk, amelyek egy találmány szerinti vegyület és egy a CRF receptorokra ható vegyület kombinációját foglalják magukban.

A találmány szerinti vegyületeket állatgyógyászati készítmények előállítására is használhatjuk.

A következő előállítások és példák a találmányt szemléltetik, azonban nem korlátozzák.

Az előállításokban és példákban a következő rövidítéseket alkalmazzuk:

éter: dietil-éter

izo-éter: diizopropil-éter

DMF: N,N-dimetilformamid

SSY-53/MK

THF: tetrahidrofurán
DCM: diklórmétán
EtOAc: etil-acetát
DIPEA: diizopropil-etil-amin
TFA: trifluorecetsav
Boc: terc-butoxikarbonil
Cbz: benziloxikarbonil
BOP: benzotriazol-1-iloxitrisz(dimetilamino) foszfónium-
hexafluorfoszfát
PyBOP: benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofoszfónium-
hexafluorfoszfát
DCC: 1,3-diciklohexilkarbodiimid
HOBT: 1-hidroxibenzotriazol-hidrát
Op.: olvadáspont
AT: környezeti hőmérséklet
Fp. forráspont
HPLC: nagyteljesítményű folyadékkromatográfia

A proton magmágneses rezonancia spektrumokat ($^1\text{H-NMR}$) 200 MHz-en d_6 -DMSO oldószerben vettük fel a d_6 -DMSO csúcsát használva referenciaként. A δ kémiai eltolódásokat ppm (parts per million) egységben fejezzük ki. A megfigyelt jelekre a következőképpen utalunk: s: szingulett; bs: széles szingulett; d: dublett; dd: dublett dublettje; t: triplett; q: kvartett; m: felbontatlan csúcs; mt: multiplett.

ELŐÁLLÍTÁSOK

(IV) általános képletű vegyületek előállítása

1.1. előállítás

3,5-Diklór-3-(2-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

(IV): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; Hal = Cl

A) 5-Klór-3-hidroxi-3-(2-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

A cím szerinti vegyületet a WO 95/18105 számú nemzetközi közrebocsátási iratban leírt eljárással állítjuk elő. 16 g magnéziumból 35 ml dietil-éterben és 124 g 1-bróm-2-metoxibenzol 175 ml dietil-éterrel készült oldatából 2-metoxifenilmagnézium-bromid-oldatot készítünk. Ezt az oldatot argon alatt 30 g 5-klór-1H-indol-2,3-dion 250 ml tetrahidrofuránnal készült és jégfürdőben hűtött oldatához csepegtetjük, majd az elegyet keverés közben hagyjuk környezeti hőmérsékletre melegedni. Egy óras környezeti hőmérsékleten végzett keverés után a reakcióelegyet lassan telített vizes ammónium-klorid-oldatba öntjük, és a tetrahidrofuránt vákuumban lepároljuk. A képződött csapadékot kiszűrjük és diizopropil-éterrel mossuk. Így 42 g várt terméket kapunk, amelyet ebben a formában használunk fel a következő lépésben.

B) 3,5-Diklór-3-(2-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

A cím szerinti vegyületet a WO 95/18105 számú nemzetközi közrebocsátási iratban leírt eljárással állítjuk elő. 12,71 g előző lépésben kapott vegyület és 105 ml diklórmetán 0 °C-ra hűtött elegyéhez 5,3 ml piridint, majd 4,9 ml tionil-kloridot adunk. 30 perces keverés után a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, és a diklórmetánt vákuumban lepároljuk. A kivált csapadékot kiszűrjük, három alkalommal vízzel, majd három alkalommal

SSY-53/MK

diizopropil-éterrel mossuk és szárítjuk. Így 13,66 g várt terméket kapunk, amelyet ebben a formában használunk fel.

1.2. előállítás

3,5,6-Triklór-3-(2-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

(IV): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 6\text{-Cl}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; Hal = Cl

A) 5,6-Diklór-1H-indol-2,3-dion

Ezt a vegyületet a *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 2697-2703 (1946) vagy a *J. Org. Chem.*, 17, 149-156 (1952) irodalmi helyen leírt eljárással állítjuk elő.

B) 5,6-Diklór-3-hidroxi-3-(2-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

0,72 g magnézium 15 ml dietil-éterrel készült és néhány jódkristályt tartalmazó szuszpenziójához 5,57 g 1-bróm-2-metoxibenzolt csepegtetünk, és a forrást megkezdődése után fenntartjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezt követően 2,7 g 5,6-diklór-1H-indol-2,3-dion 30 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk az elegyhez, és a forralást még 30 percig folytatjuk. A reakcióelegyet környezeti hőmérsékletre hűtjük, majd víz, jég és tömény sósav elegyére öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban beprároljuk. A maradékot diizopropil-éterrel meleg körülmények között eldolgozzuk, és a képződött csapadékot kiszűrjük, majd dietil-éterrel mossuk. Így 3 g várt terméket kapunk.

C) 3,5,6-Triklór-3-(2-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

Az előző lépésben kapott 1,5 g vegyület 30 ml diklórmétánnal készült szuszpenziójához jégfürdőben végzett hűtés közben 0,56
SSY-53/MK

ml piridint, majd 0,5 ml tionil-kloridot adunk. Az elegyet 1 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük, ezután diklórmetánnal hígítjuk, a szerves fázist vízzel semlegesre mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és végül vákuumban bepároljuk. Így 1,5 g várt terméket kapunk hab alakjában, amelyet ebben formában használunk fel.

1.3. előállítás

3,5-Diklór-3-(2-metoxifenil)-6-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

(IV): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 6\text{-CH}_3$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; Hal = Cl

A) Etil-[2-(2-metoxifenil)-2-oxoacetát]

27 g 1-bróm-2-metoxibenzol 270 ml dietil-éterrel készült és -70 °C-ra hűtött oldatához argonatmoszféra alatt 90 ml 1,6 mólos pentános n-butyl-lítium-oldatot csepegtetünk, és az elegyet 45 percig keverjük. Ezután 78 ml dietil-oxalátot adunk gyorsan hozzá, és a keverést tovább folytatjuk, miközben hagyjuk az elegyet környezeti hőmérsékletre melegedni. Egy órás környezeti hőmérsékleten végzett keverés után telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk a reakcióelegyhez, a fázisokat elválasztjuk, és a vizes fázist dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A dietil-oxalát feleslegét vákuumban végzett desztillációval (forrpont = 87 °C/2000 Pa) eltávolítjuk. A képződött terméket szilikagélen diklórmetán és hexán 50:50 térfogatarányú elegyével, majd diklórmetánnal eluálva kromatografáljuk. Az elkülönített terméket vákuumban végzett SSY-53/MK

desztillációval tisztítjuk. Így 13 g várt terméket kapunk;
forráspont 110 °C/3 Pa.

B) 5-Klór-3-hidroxi-3-(2-metoxifenil)-6-metil-1,3-dihidro-
2H-indol-2-on

a) (terc-Butil)-[(4-klór-3-metilfenil)karbamát]

10 g 4-klór-3-metilanilin, 15,26 g di(terc-butil)-dikarbonát
és 50 ml dioxán elegyét 24 órán át környezeti hőmérsékleten
keverjük. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot
szilikagélen diklórmetán és hexán 50:50 térfogataránytól 70:30
térfogatarányig változó összetételű gradiens elegyével eluálva
kromatografáljuk, így 5,6 g várt terméket kapunk, amelyet ebben
a formában használunk fel.

b) 5 g (terc-butil)-[(4-klór-3-metilfenil)karbamát] 45 ml
dietyl-éterrel készült és -70 °C-ra hűtött oldatához
argonatmoszféra alatt 30 ml 1,5 mólos pentános terc-butil-
lítium-oldatot csepegtetünk, és az elegyet egy órán át keverjük,
miközben hagyjuk -10 °C-ra melegedni. Ezután egy óra és 40
percig -10 °C-on keverjük, majd -70 °C-ra hűtjük, és 5 g A)
lépésben előállított vegyület 25 ml tetrahidrofuránnal készült
oldatát csepegtetjük hozzá. A képződött elegyet egy órán át
keverjük, miközben hagyjuk -30 °C-ra melegedni. Ezt követően egy
éjszakán át keverjük, ezalatt hagyjuk környezeti hőmérsékletre
melegedni. A reakcióelegyhez telített vizes ammónium-klorid-
oldatot adunk, a tetrahidrofuránt lepároljuk, és a visszamaradó
vizes fázist 3 alkalommal etil-acetáttal extraháljuk. A szerves
fázist vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal
moszuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és részlegesen bepároljuk. A
SSY-53/MK

kristályos terméket kiszűrjük, így 2,6 g várt terméket kapunk;
op.: 254-256 °C.

C) 3,5-Diklór-3-(2-metoxifenil)-6-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

1,3 g B) lépésben kapott vegyület és 30 ml diklórmetán 0 °C-ra hűtött elegyéhez 0,5 ml piridint, majd 0,763 ml tionilkloridot adunk. Az elegyet hagyjuk környezeti hőmérsékletre melegedni, majd két órán át keverjük. Ezután vizet és diklórmetánt adunk hozzá, a fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist négy alkalommal vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A várt terméket hab alakjában kapjuk, amelyet a 3.7 előállításban használunk fel.

1.4. előállítás

3-Bróm-5-klór-3-(2-klórifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

(IV): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{Cl}$; $R_4 = \text{H}$; Hal = Br

Ezt a vegyületet a WO 95/18105 számú nemzetközi közrebocsátási iratban a 2. előállítás A), B) és C) lépésében leírt eljárással állítjuk elő.

1.5 előállítás

3,5-Diklór-3-(2,3-dimetoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

(IV): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = 3\text{-OCH}_3$; Hal = Cl

A) Etil-[2-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxoacetát]

27,6 g 1,2-dimetoxibenzol és 160 ml dietil-éter -40 °C-ra hűtött elegyéhez 250 ml 1,6 mólos hexános n-butillítium-oldatot csepegtetünk, és az elegyet 24 órán át keverjük, miközben hagyjuk környezeti hőmérsékletre melegedni. Ezután -20 °C-ra hűtjük, és gyorsan 136 ml dietil-oxalátot adunk hozzá, majd a
SSY-53/MK

képződött elegyet keverés közben hagyjuk környezeti hőmérsékletre melegedni. 30 perces környezeti hőmérsékleten végzett keverés után a reakcióelegyet telített vizes ammónium-klorid-oldatba öntjük, a fázisokat elválasztjuk, és a vizes fázist dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat kétfő alkalommal vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A dietil-oxalát feleslegét vákuumdesztillációval (forráspont = 90 °C/2400 Pa) eltávolítjuk. A visszamaradó nyers terméket szilikagélen heptán és diizopropil-éter 90:10 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 25 g várt terméket kapunk, amelyet a következő lépésben ebben a formában használunk fel.

B) 5-Klór-3-hidroxi-3-(2,3-dimetoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

a) (terc-Butil)-[(4-klórfenil)karbamát]

12,7 g 4-klóranilin, 22 g di(terc-butil)-dikarbonát és 60 ml dioxán elegyét környezeti hőmérsékleten 24 órán át keverjük. Ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot pentánban felvesszük, és a képződött csapadékot kiszűrjük, majd szárítjuk. Így 22,5 g várt terméket kapunk.

b) 11,4 g (terc-butil)-[(4-klórfenil)karbamát] és 100 ml dietil-éter -40 °C-ra hűtött elegyéhez száraz nitrogénatmoszféra alatt 80 ml 1,5 mólos pentános terc-butil-lítium-oldatot csepegtetünk, és az elegyet -20 °C-on 3 órán át keverjük. Ezután -40 °C-ra hűtjük, és az A) lépésben kapott 14 g vegyület 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk hozzá egy óra alatt, majd az elegyet 4 napon át környezeti hőmérsékleten keverjük.

Ezt követően telített vizes ammónium-klorid-oldatba öntjük, és a kivált csapadékot kiszűrjük, majd szárítjuk. Így 10,2 g várt terméket kapunk, amelyet a következő lépésben ebben a formában használunk fel.

C) 3,5-Diklór-3-(2,3-dimetoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

3,35 g B) lépésben kapott vegyület és 30 ml diklórmetán elegyéhez környezeti hőmérsékleten 1,27 ml piridint, majd 1,2 ml tionil-kloridot adunk, és az elegyet 2 órán át keverjük. Ezután vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így a várt terméket kapjuk, amelyet a 3.9 előállításban használunk fel.

1.6 előállítás

3,5-Diklór-3-(2,4-dimetoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

(IV): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = 4\text{-OCH}_3$; Hal = Cl

A) 5-Klór-3-hidroxi-3-(2,4-dimetoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

2,2 g magnéziumból 10 ml tetrahydrofuranban és 18 g 1-bróm-2,4-dimetoxibenzol 40 ml tetrahydrofuránnal készült oldatából 2,4-dimetoxifenilmagnézium-bromid-oldatot készítünk. Ezt az oldatot cseppenként 5 g 5-klór-1H-indol-2,3-dion 50 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához adjuk 30 °C-on, majd az elegyet 2 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Ezt követően környezeti hőmérsékletre hűtjük és telített vizes ammónium-klorid-oldatba öntjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és

vákuumban bepároljuk. A maradékot melegítés közben diizopropil-éterből kristályosítjuk, így 7,2 g várt terméket kapunk.

B) 3,5-Diklór-3-(2,4-dimetoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

3,8 g előző lépésben kapott vegyület, 1,35 ml piridin és 80 ml diklórmetán 0 °C-ra hűtött elegyéhez 1,22 ml tionil-kloridot csepegtetünk, és az elegyet 30 percig 0 °C-on keverjük. Ezután két alkalommal vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban térfogatának felére bepároljuk. Ezt az oldatot használjuk fel a 3.10 előállításban.

1.7 előállítás

3,5-Diklór-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

(IV): $R_1 = Cl$; $R_2 = H$; $R_3 + R_4 = 2,3-O-CH_2-O-$; Hal = Cl

A) 4-Bróm-1,3-benzodioxol

Ezt a vegyületet a *Tetrahedron Lett.*, 36, 6413-6414 (1995) irodalmi helyen leírt eljárással állítjuk elő.

B) 5-Klór-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

0,85 g magnéziumból 10 ml tetrahydrofuranban és 6,7 g előző lépésben kapott vegyület 40 ml tetrahydrofuranos oldatából 1,3-benzodioxol-4-ilmagnézium-bromid-oldatot készítünk. Ezt az oldatot 40 °C alatti hőmérsékleten 3 g 5-klór-1H-indol-2,3-dion és 50 ml tetrahydrofuran elegyéhez adjuk, majd a képződött elegyet egy órán át keverjük. Ezután telített vizes ammónium-klorid-oldatba öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban

SSY-53/MK

bepároljuk. A maradékot diklórmetánból kristályosítjuk, így 1,12 g várt terméket kapunk; op.: 271 °C.

C) 3,5-Diklór-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

1,1 g előző lépésben kapott vegyület, 0,4 ml piridin és 20 ml diklórmetán elegyéhez 25 °C alatti hőmérsékleten 0,3 ml tionil-kloridot adunk, és az elegyet 30 percig keverjük. Ezután két alkalommal vízzel mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot diklórmetánból kristályosítjuk, így 0,62 g várt terméket kapunk; op.: 241 °C.

1.8. előállítás

3-Bróm-5,6-diklór-3-(2-klórfenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

(IV): $R_1 = Cl$; $R_2 = 6-Cl$; $R_3 = Cl$; $R_4 = H$; Hal = Br

Ezt a vegyületet a WO 95/18105 számú nemzetközi körebocsátási irat 72. előállításának A), B) és C) lépésében leírt eljárással állítjuk elő.

1.9 előállítás

3,5-Diklór-3-(2-klórfenil)-6-metoxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

(IV): $R_1 = Cl$; $R_2 = 6-OCH_3$; $R_3 = Cl$; $R_4 = H$; Hal = Cl

A) 4-Klór-3-metoxianilin

36 g 2-klór-5-nitroanizol, 150 ml metanolban lévő Raney-nikkel és 200 ml tetrahidrofurán elegyét Parr-készülékben 4 órán át 35 °C-on és $1,3 \cdot 10^5$ Pa nyomáson hidrogénezzük. Ezután a katalizátort celitrétegen át végzett szűréssel eltávolítjuk, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Így 28 g várt terméket kapunk, amelyet ebben a formában használunk fel.

B) N-(4-Klór-3-metoxifenil)-D,L-2-klórmandulasav-amid

28 g előző lépésben kapott vegyület, 33,13 g D,L-2-klórmandulasav és 128 ml 1,2-diklórbenzol elegyét 4 órán át 230 °C-on melegítjük, miközben a reakcióban képződött vizet Dean-Stark vízleválasztó segítségével eltávolítjuk. A reakcióelegyet vákuumban részlegesen bepároljuk, majd hagyjuk kristályosodni. A kivált kristályos terméket kiszűrjük és diizopropil-éterrel mossuk. Ily módon 40 g várt terméket kapunk.

C) 5-Klór-3-(2-klórifenil)-6-metoxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

40 g előző lépésben kapott vegyületet gyorsan 550 g polifoszforsavhoz adunk, és az elegyet 60 °C-on 8 órán át keverjük, majd egy éjszakán át végzett keverés közben hagyjuk környezeti hőmérsékletre hűlni. Ezután jeges vizet adunk hozzá, és a képződött csapadékot kiszűrjük, majd vízzel mossuk. A csapadékot etil-acetátban felvesszük, az eldolgozás után kapott fehér csapadékot kiszűrjük és diizopropil-éterrel mossuk. Így 17,2 g várt terméket kapunk; op.: 243-247 °C.

D) 5-Klór-3-(2-klórifenil)-3-hidroxi-6-metoxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

17,2 g előző lépésben kapott vegyület 220 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához argonatmoszféra alatt és környezeti hőmérsékleten 2,56 g 60%-os olajos nátrium-hidridet, majd a gázfejlődés befejeződése után 6,85 g dimetil-diszulfidot adunk, és a reakcióelegybe levegőt buborékoltatunk, majd az elegyet 72 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. Ezután vízzel hígítjuk, és a tetrahidrofuránt vákuumban lepároljuk. A visszamaradó vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, a szerves
SSY-53/MK

fázist vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó anyagot diklórmetánban oldjuk, az oldatot részlegesen bepároljuk, a terméket hagyjuk kristályosodni, majd a kivált kristályos terméket kiszűrjük. Így 6 g várt terméket kapunk; op.: 237-240 °C.

E) 3,5-Diklór-3-(2-klórphenil)-6-metoxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

3 g előző lépésben kapott vegyület és 90 ml diklórmetán jégfürdőben hűtött szuszpenziójához 1,2 ml piridint, majd 0,96 ml tionil-kloridot adunk, és az elegyet 30 percig keverjük. Ezután vízzel a semleges pH eléréséig mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldatot térfogatának felére bepároljuk. A várt termék oldatát kapjuk, amelyet követlenül használunk fel a 3.13 előállításban.

1.10 előállítás

3,6-Diklór-3-(2-metoxifenil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

(IV): $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = 6\text{-Cl}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; Hal = Cl

A) 6-Klór-5-metil-3-metiltio-1,3-dihidro-2H-indol-2-on és 4-klór-5-metil-3-metiltio-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

320 ml -70 °C-ra hűtött diklórmetánba 8,5 ml klórt vezetünk, majd 20 perc alatt és -70 °C-on 24 ml etil-metiltioacetát 60 ml diklórmetánnal készült oldatát adjuk az oldathoz, és a képződött elegyet 15 percig -70 °C-on keverjük. Ezután 52,64 g 3-klór-4-metilanilin 100 ml diklórmetánnal készült oldatát adjuk hozzá -70 °C-on és 30 perc alatt, majd az elegyet 1 óra és 45 percig -SSY-53/MK

70 °C-on keverjük. Végül 41,3 ml trietil-amint adunk hozzá -70 °C-on, és a képződött elegyet egy órán át keverjük, miközben hagyjuk környezeti hőmérsékletre melegedni. Ezt követően 2x250 ml vízzel mossuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 600 ml dietil-éter és 130 ml 2 n sósav elegyében felvesszük és 72 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. Az oldatlan anyagot kiszűrjük, és a szűrlet fázisait elválasztjuk. A szerves fázist két alkalommal vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmetánnal, majd diklórmetán és etil-acetát 85:15 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, és a kapott keveréket szilikagélen diklórmetánnal, majd diklórmetán és etil-acetát 95:5 térfogatarányú elegyével eluálva ismételten kromatografáljuk. Így két izomert különítünk el:

- 1,16 g kevésbé poláros izomert, amely 6-klór-5-metil-3-metiltio-1,3-dihidro-2H-indol-2-on, és
- 0,72 g polárosabb izomert kapunk, amely 4-klór-5-metil-3-metiltio-1,3-dihidro-2H-indol-2-on.

B) 6-Klór-5-metil-1H-indol-2,3-dion

1,16 g előző lépésben kapott 6-klór-5-metil-3-metiltio-1,3-dihidro-2H-indol-2-on, 0,681 g N-klórszukcinimid és 100 ml széntetraklorid elegyét egy órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot 80 ml tetrahydrofuran és 20 ml víz elegyében felvesszük és 16 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezt követően a tetrahydrofuránt vákuumban lepároljuk, és a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. A

SSY-53/MK

szerves fázist vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmétán és etil-acetát 100:0 térfogataránytól 85:15 térfogatarányig változó összetételű gradiens elegyével eluálva kromatografáljuk, így 0,793 g várt terméket kapunk; op.: 264 °C.

C) 6-Klór-3-hidroxi-3-(2-metoxifenil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

0,687 g magnéziumból 1,5 ml dietil-éterben és 5,35 g 1-bróm-2-metoxibenzol 7,55 ml dietil-éterrel készült oldatából 2-metoxifenilmagnézium-bromid-oldatot készítünk. Ezt az oldatot cseppenként, argonatmoszféra alatt 1,4 g előző lépésben kapott vegyület és 14 ml tetrahydrofuran jégfürdőben hűtött elegyéhez adjuk, és a képződött elegyet keverés közben hagyjuk környezeti hőmérsékletre melegedni. Ezután egy órán át környezeti hőmérsékleten keverjük, majd lassan telített vizes ammónium-klorid-oldatba öntjük. a tetrahydrofuránt vákuumban lepároljuk, és a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és az etil-acetátot vákuumban lepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmétánnal, majd diklórmétán és metanol 98:2 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 1,6 g várt terméket kapunk, amely tetrahydrofuran és metanol elegyéből végzett kristályosítás után 266 °C-on olvad.

D) 3,6-Diklór-3-(2-metoxifenil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

0,913 g előző lépésben kapott vegyület 10 ml diklórmetánnal készült és jégfürdőben hűtött szuszpenziójához 0,36 ml piridint, majd 0,33 ml tionil-kloridot adunk, és az elegyet 20 percig keverjük. Ezután 50 ml diklórmetánnal hígítjuk, a szerves fázist három alkalommal vízel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 0,5 g várt terméket kapunk.

1.11 előállítás

3,4-Diklór-3-(2-metoxifenil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

(IV): $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = 4\text{-Cl}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; Hal = Cl.

A) 4-Klór-5-metil-1H-indol-2,3-dion

Ezt a vegyületet az 1.10 előállítás B) lépésében leírt eljárással állítjuk elő 0,72 g 4-klór-5-metil-3-metiltio-1,3-dihidro-2H-indol-2-on és 0,422 g N-klórszukcinimid 72 ml széntetrakloridban végzett reagáltatásával, majd a képződött anyag 58 ml tetrahidrofurán és 14 ml víz elegyében végzett forralásával. A kapott terméket szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként diklórmetán és etil-acetát 100:0 térfogataránytól 90:10 térfogatarányig változó összetételű gradienselegyet használjuk, így 0,5 g várt terméket különítünk el.

B) 4-Klór-3-hidroxi-3-(2-metoxifenil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

0,638 g magnézium 1,5 ml dietil-éterrel készült szuszpenziójához 5 g 1-bróm-2-metoxibenzol 7 ml dietil-éterrel készült oldatát csepegtetjük addig, amíg a reakcióelegy forrásba jön, és az adagolást a forrás fenntartása közben folytatjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet 20 percig 30 °C-on

melegítjük. Ezután argonatmoszféra alatt 1,3 g előző lépésben kapott vegyület 13 ml tetrahidrofuránnal készült és előzőleg jégben hűtött szuszpenziójához csepegtetjük, majd a képződött elegyet keverés közben hagyjuk környezeti hőmérsékletre melegedni. Ezt követően egy órán át környezeti hőmérsékleten keverjük, majd telített vizes ammónium-klorid-oldatba öntjük, és a tetrahidrofuránt vákuumban eltávolítjuk. A maradékot etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmetánnal, majd diklórmetán és metanol 98:2 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk. Tetrahidrofurán és metanol elegyéből végzett kristályosítás után 0,846 g várt terméket kapunk, op: 262-263 °C.

C) 3,4-Diklór-3-(2-metoxifenil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-on

1,5 g előző lépésben kapott vegyület 30 ml diklórmetánnal készült és 0 °C-ra hűtött szuszpenziójához 0,6 ml piridint, majd 0,54 ml tionil-kloridot adunk, és az elegyet 45 percig keverjük. Ezután 15 ml diklórmetánnal hígítjuk, a szerves fázist 3 alkalommal vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 1 g várt terméket kapunk.

(V) általános képletű vegyületek előállítása

2.1 előállítás

(3S)-N,N-Dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid-hidroklorid [(V_{2.1}).HCl képletű vegyület]

A) (3S)-N,N-Dimetil-2-(terc-butoxikarbonil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-3-karboxamid

5 g (kereskedelemben kapható) (3S)-2-(terc-butoxikarbonil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-3-karbonsav 50 ml diklórmetánnal készült és 0 °C-ra hűtött oldatához 5,45 g trietil-amint, majd 8 g BOP reagenst adunk. Az oldatba 5 percen át dimetil-amin gázt buborékoltatunk, majd az elegyet 18 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. Ezután víz és diklórmetán elegyével felvesszük, és a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát-oldattal, majd 5%-os vizes nátrium-karbonát-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így a várt terméket 4 g olaj alakjában kapjuk, amely állás közben kristályosodik.

B) (3S)-N,N-Dimetil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-3-karboxamid-hidroklorid

4 g előző lépésben kapott vegyület és 50 ml 4 normál dioxános hidrogén-klorid-oldat elegyét 2 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. Ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot diklórmetán és diizopropil-éter elegyében felvesszük, majd a kivált csapadékot kiszűrjük. Így 4,9 g várt terméket kapunk.

2.2 előállítás

(1S)-N,N-Dimetil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-karboxamid
[(V_{2.2}) képletű vegyület]

A) (1S)-N,N-Dimetil-2-(9-fluorenilmetoxikarbonil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-karboxamid

5 g (kereskedelemben kapható) (1S)-2-(9-fluorenilmetoxikarbonil)-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-karbonsav 100 ml diklórmétánnal készült oldatához 1,6 g diizopropil-etil-amint, 5,58 g BOP reagenst, majd 5 ml 5,6 mólos etanolos dimetil-amin-oldatot adunk. A reakcióelegyet 3 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük, majd víz és diklórmétán elegyével hígítjuk. A fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmétán és etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 4,5 g várt terméket kapunk olaj alakjában.

B) (1S)-N,N-Dimetil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-karboxamid

Ezt a vegyületet a *Synthetic Communications* 24(2), 187-195 (1994) irodalmi helyen leírt eljárással állítjuk elő. 4,5 g előző lépésben kapott vegyület 50 ml dimetilformamiddal készült oldatához nitrogénatmoszféra alatt és környezeti hőmérsékleten 4 g kálium-fluoridot és 0,4 g 18-korona-6 korona-étert adunk. A reakcióelegyet környezeti hőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot dietil-éterben felvesszük, és az oldatlan anyagot kiszűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a visszamaradó olajat szilikagélen diklórmétán és metanol 80:20 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk. Ily módon 1,6 g várt terméket kapunk olaj alakjában.

2.3 előállítás

(2S)-N,N-Dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-karboxamid [(V_{2.3}) képletű vegyület]

A) (2S)-N,N-Dimetil-1-(terc-butoxikarbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-karboxamid

5 g (kereskedelemben kapható) (2S)-1-(terc-butoxikarbonil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-karbonsav, 5,8 g trietil-amin és 100 ml diklórmetán jégfürdőben hűtött elegyéhez 8,4 g BOP reagenst adunk, és az elegyet 15 percig keverjük. Ezután 10 percig dimetil-amin gázt buborékoltatunk át rajta, majd a keverést környezeti hőmérsékleten 3 órán át folytatjuk. A reakcióelegyet ezt követően vákuumban bepároljuk, és a maradékot etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel, 5%-os vizes nátrium-karbonát-oldattal és 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 85:15 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk. Így 4,1 g várt terméket kapunk.

B) (2S)-N,N-Dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-karboxamid

4 g előző lépésben kapott vegyület és 20 ml trifluorecetsav elegyét 2 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. Ezután vákuumban bepároljuk, a maradékhoz pH 9 eléréséig 5%-os vizes nátrium-karbonát-oldatot adunk, majd a képződött elegyet dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 2,65 g várt terméket kapunk.

2.4 előállítás

(3S)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karbonsav-metil-észter-hidroklorid [(V_{2.4}) képletű vegyület]

5 g (kereskedelemben kapható) (3S)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karbonsav és 100 ml telített metanolos hidrogén-klorid-oldat elegyét 72 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot metanolban felvesszük, majd az oldószert vákuumban lepároljuk. Így 6 g várt terméket kapunk.

2.5 előállítás

N,N-Dimetilizoinolin-1-karboxamid [(V_{2.5}) képletű vegyület]

A) N,N-Dimetil-2-(9-fluorenilmetoxikarbonil)izoinolin-1-karboxamid

5 g (kereskedelemben kapható) 2-(9-fluorenilmetoxikarbonil)-izoinolin-1-karbonsav 100 ml diklórmetánnal készült oldatához 1,66 g diizopropil-etil-amint, majd 5,73 g BOP reagenst adunk, és az elegyet 15 percig környezeti hőmérsékleten keverjük. Ezután 4,6 ml 5,6 mólos etanolos dimetil-amin-oldatot adunk hozzá, és a keverést 30 percig környezeti hőmérsékleten folytatjuk. Ezt követően a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot vízben felvesszük és diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist 5%-os vizes kálium-hidrogén-szulfát-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklór-metán és etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 5 g várt terméket kapunk.

B) N,N-Dimetilizoindolin-1-karboxamid

Ezt a vegyületet a *Synthetic Communications* 24(2), 187-195 (1994) irodalmi helyen leírt eljárással állítjuk elő. 5 g előző lépésben kapott vegyület 50 ml dimetilformamiddal készült oldatához környezeti hőmérsékleten és nitrogénatmoszféra alatt 4,6 g kálium-fluoridot és 1 g 18-korona-6 korona-étert adunk, és az elegyet 20 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. Ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot dietil-éterben felvesszük, és az oldatlan anyagot kiszűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen diklórmetán és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 1,5 g várt terméket kapunk.

2.6 előállítás

(3S)-N,N-Dimetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-3-karboxamid-hidroklorid [(V_{2.6}).HCl képletű vegyület]

A) (3S)-2-(terc-Butoxikarbonil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-3-karbonsav

10 g (kereskedelemben kapható) (3S)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-3-karbonsav-(para-toluolszulfonát), 5,85 g di(terc-butyl)-dikarbonát, 5,17 g trietil-amin, 100 ml dioxán és 50 ml víz elegyét 18 órán át keverjük. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot vízben felvesszük. A vizes fázist dietil-éterrel mossuk, kálium-hidrogén-szulfáttal pH 3-ra savanyítjuk és diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 10 g várt terméket kapunk olaj alakjában.

B) (3S)-N,N-Dimetil-2-(terc-butoxikarbonil)-6,7-dimetoxi-
-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid

10 g előző lépésben kapott vegyület és 8,96 g trietil-amin
200 ml diklórmetánnal készült és jégfürdőben hűtött oldatához 13
g BOP reagenst adunk, és az elegyet 15 percig keverjük. Ezután 5
percig dimetil-amin gázt buborékoltatunk bele, majd a keverést
18 órán át környezeti hőmérsékleten folytatjuk. Az elegyet
vákuumban bepároljuk, és a maradékot etil-acetáttal extraháljuk.
A szerves fázist vízzel, 5%-os vizes nátrium-karbonát-oldattal
és 5%-os kálium-hidrogén-szulfát-oldattal mossuk, nátrium-
szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot
szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 60:40 térfogatarányú
elegyével eluálva kromatografáljuk. Diizopropil-éterből végzett
kristályosítás után 7,6 g várt terméket kapunk.

C) (3S)-N,N-Dimetil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-
tetrahidroizokinolin-3-karboxamid-hidroklorid

7,6 g előző lépésben kapott vegyület és 50 ml 4 n dioxános
hidrogén-klorid-oldat elegyét 3 órán át környezeti hőmérsékleten
keverjük. Ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot dietil-
éterben felvesszük, és a képződött csapadékot kiszűrjük. Így 6,2
g várt terméket kapunk.

(II) általános képletű vegyületek előállítása

3.1 előállítás

(3S)-2-[5-Klór-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-
3-il]-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid,
diasztereoizomerek keveréke

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_8 = \text{H}$;
 $R_9 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$

2 g 1.1 előállításban kapott vegyület, 1,71 g 2.1 előállításban kapott vegyület, 1,5 g trietil-amin és 50 ml tetrahydrofuran elegyét környezeti hőmérsékleten 48 órán át keverjük. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot diklórometánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórometán és etil-acetát 50:50 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 3,6 g várt terméket kapunk diasztereoizomerek keveréke alakjában.

3.2 előállítás

(1S)-2-[5-Klór-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-karboxamid,
 diasztereoizomerek keveréke

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_8 = \text{H}$;
 $R_9 = \text{H}$; $n = 2$; $p = 0$

Ezt a vegyületet a 3.1 előállításban leírt eljárással 2,4 g 1.1 előállításban kapott vegyületből, 1,6 g 2.2 előállításban kapott vegyületből és 1,57 g trietil-aminből állítjuk elő 50 ml tetrahydrofuranban. Így 2,5 g várt terméket kapunk diasztereoizomerek keveréke alakjában.

3.3 előállítás

(2S)-1-[5-Klór-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-N,N-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-karboxamid,
 balraforgató izomer



(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_8 = \text{H}$;
 $R_9 = \text{H}$; $n = 0$; $p = 1$

5 g 1.1 előállításban kapott vegyület, 3 g 2.3 előállításban kapott vegyület, 1,62 g trietil-amin, 100 ml tetrahidrofurán és 100 ml kloroform elegyét 48 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 50:50 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk. A diasztereoizomereket elválasztjuk, és a polárosabb vegyületet összegyűjtjük. Így 2,2 g várt terméket kapunk hab alakjában.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -515^\circ$ ($c = 0,4$, kloroform).

3.4 előállítás

(3S)-2-[5-Klór-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karbonsav-metil-észter, diasztereoizomerek keveréke

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{OCH}_3$; $R_8 = \text{H}$; $R_9 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$

1,6 g 1.1 előállításban kapott vegyület, 1,42 g 2.4 előállításban kapott vegyület, 1,3 g trietil-amin, 20 ml tetrahidrofurán és 20 ml kloroform elegyét 2 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmetánnal, majd diklórmetán és etil-acetát 99:1 térfogataránytól 90:10 térfogatarányig változó

összetételű gradiens elegyével eluálva kromatografáljuk, így 2,3 g várt terméket kapunk diasztereoizomerek keveréke alakjában.

3.5 előállítás

2-[5-Klór-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-N,N-dimetilizoindolin-1-karboxamid

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_8 = \text{H}$;
 $R_9 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 0$

1,48 g 1.1 előállításban kapott vegyület, 0,91 g 2.5 előállításban kapott vegyület, 0,5 g trietil-amin és 50 ml tetrahidrofurán elegyét környezeti hőmérsékleten 48 órán át keverjük. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot vízben felvesszük, majd diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 2,5 g várt terméket kapunk hab alakjában, amelyet ebben a formában használunk fel.

3.6 előállítás

(3S)-2-[5,6-Diklór-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, diasztereoizomerek keveréke

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 6\text{-Cl}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_8 = \text{H}$;
 $R_9 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$

1,5 g 1.2 előállításban kapott vegyület és 1,5 g 2.1 előállításban kapott, szabad bázis formában levő vegyület 30 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 0,7 g trietil-amint adunk, és az elegyét 18 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton

SSY-53/MK



szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 60:40 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 1,4 g várt terméket kapunk diasztereoizomerek keveréke alakjában.

3.7 előállítás

(3S)-2-[5-Klór-3-(2-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, diasztereoizomerek keveréke

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 6\text{-CH}_3$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_8 = \text{H}$; $R_9 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$

Az 1.3 előállításban kapott vegyület 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 1,7 g 2.1 előállításban kapott, szabad bázis alakjában levő vegyületet és 0,86 g trietil-amint adunk, és az elegyet 18 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 50:50 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 1,5 g várt terméket kapunk diasztereoizomerek keveréke alakjában.

3.8 előállítás

(3S)-2-[5-Klór-3-(2-klórfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, diasztereoizomerek keveréke

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{Cl}$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_8 = \text{H}$; $R_9 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$



2 g 1.4 előállításban kapott vegyület, 1,25 g 2.1 előállításban kapott, szabad bázis formájában levő vegyület, 0,678 g trietil-amin és 50 ml tetrahydrofuran elegyét 3 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot diklórometánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórometán és etil-acetát 80:20 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 1,7 g várt terméket kapunk diasztereoizomerek keveréke alakjában.

3.9 előállítás

(3S)-2-[5-Klór-3-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-3-karboxamid, diasztereoizomerek keveréke

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = 3\text{-OCH}_3$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_8 = \text{H}$; $R_9 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$

Az 1.5 előállításban kapott vegyület, 1,7 g 2.1 előállításban kapott vegyület, 50 ml tetrahydrofuran és 10 ml diklórometán elegyéhez 2,63 g trietil-amint adunk, majd az elegyét 72 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot diklórometánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórometán és etil-acetát 50:50 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 1,2 g várt terméket kapunk diasztereoizomerek keveréke alapjában.

3.10 előállítás

(3S)-2-[5-Klór-3-(2,4-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-SSY-53/MK

indol-3-il]-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-3-karboxamid, diasztereoizomerek keveréke

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = 4\text{-OCH}_3$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = \text{H}$; $R_7 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$

Az 1.6 előállításban kapott vegyület diklórmetános oldatához 3 g 2.1 előállításban kapott, szabad bázis formájában lévő vegyületet és 1,6 g trietil-amint adunk, majd az elegyet 18 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. Ezután diklórmetánnal hígítjuk, a szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 50:50 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 2,8 g várt terméket kapunk diasztereoizomerek alakjában.

3.11 előállítás

(3S)-2-[5-Klór-3-(1,3-benzodioxol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-3-karboxamid, diasztereoizomerek keveréke

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 + R_4 = 2,3\text{-O-CH}_2\text{-O-}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = \text{H}$; $R_7 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$

1,5 g 1.7 előállításban kapott vegyület 15 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 0,89 g 2.1 előállításban kapott, szabad bázis formájában lévő vegyületet és 0,52 g trietil-amint adunk, majd az elegyet 18 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 70:30

térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 1,5 g várt terméket kapunk diasztereoizomerek keveréke alakjában.

3.12 előállítás

(3S)-2-[5,6-Diklór-3-(2-klórfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, diasztereoizomerek keveréke

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 6\text{-Cl}$; $R_3 = \text{Cl}$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_8 = \text{H}$; $R_9 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$

2,66 g 1.8 előállításban kapott vegyület, 2,1 g 2.1 előállításban kapott, szabad bázis formájában lévő vegyület, 1 g trietil-amin és 100 ml diklórmetán elegyét 18 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet vízzel mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 80:20 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 1,1 g várt terméket kapunk diasztereoizomerek keveréke alakjában.

3.13 előállítás

(3S)-2-[5-Klór-3-(2-klórfenil)-6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, diasztereoizomerek keveréke

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 6\text{-OCH}_3$; $R_3 = \text{Cl}$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_8 = \text{H}$; $R_9 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$

Az 1.9 előállításban kapott vegyület diklórmetános oldatához 2,26 g 2.1 előállításban kapott, szabad bázis formájában lévő vegyületet és 1,4 g trietil-amint adunk, és az elegyet 18 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. Ezután diklórmetánnal hígítjuk, a szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton

szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 50:50 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 1,3 g várt terméket kapunk diasztereoizomerek keveréke alakjában.

3.14 előállítás

(3S)-2-[4-Klór-3-(2-metoxifenil)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, diasztereoizomerek keveréke

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 4\text{-Cl}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_8 = \text{H}$; $R_9 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$

1 g 1.11 előállításban kapott vegyület 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 1,5 g 2.1 előállításban kapott, szabad bázis formájában lévő vegyületet és 1 g trietil-amint adunk, és az elegyet 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 50:50 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így 2 g várt terméket kapunk diasztereoizomerek keveréke alakjában.

3.15 előállítás

(3S)-2-[5-Klór-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-6,7-dimetoxi-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, diasztereoizomerek keveréke

(II): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_8 = 6\text{-OCH}_3$; $R_9 = 7\text{-OCH}_3$; $n = 1$; $p = 1$

2 g 1.1 előállításban kapott vegyület, 2,92 g 2.6 előállításban kapott vegyület, 1,63 g trietil-amin, 100 ml tetrahidrofurán és 25 ml diklórmetán elegyét 8 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot vízben felvesszük és diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen etil-acetáttal eluálva kromatografáljuk, így 3 g várt terméket kapunk diasztereoizomerek keveréke alakjában.

1. és 2. PÉLDA

(3S)-2-{5-Klór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, A izomer és B izomer

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = 2\text{-OCH}_3$; $R_7 = \text{OCH}_3$; $R_8 = \text{H}$; $R_9 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$

1,4 g 3.1 előállításban kapott vegyület 20 ml dimetilformamiddal készült oldatához környezeti hőmérsékleten és nitrogénatmoszféra alatt 0,123 g 60%-os olajos nátrium-hidridet, majd 15 perces keverés után 0,7 g 2,4-dimetoxibenzolszulfonil-kloridot adunk, és az elegyet 3 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. Ezután vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így a diasztereoizomereket elválasztjuk:

- a kevésbé poláros A izomert, az 1. példa szerinti vegyületet, amely heptánból kristályosodik, op.: 186 °C,

$[\alpha]^{20}_D = +138^\circ$ ($c = 0,6$, kloroform) és

- a polárosabb B izomert, a 2. példa szerinti vegyületet, amely heptánból kristályosodik, 0,84 g mennyiségben kapjuk, op.: 160 °C,

$[\alpha]^{20}_D = -263^\circ$ ($c = 0,22$, kloroform).

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ (ppm): 2,4 (bs, 6H); 2,9 (mt, 2H); 3,1 (s, 3H); 3,6 és 3,8 (2 bs, 6H); 3,5 és 3,8 (2 mt, 2H); 3,7 (d, 1H); 6,5 (s, 1H); 6,7 (dd, 1H); 6,8-7,1 (m, 7H); 7,3 (mt, 1H); 7,4 (dd, 1H); 7,6 (d, 1H); 7,8 (d, 1H); 8,0 (d, 1H).

3. PÉLDA

(1S)-2-{5-Klór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-1-karboxamid, balraforgató izomer

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = 2\text{-OCH}_3$; $R_7 = \text{OCH}_3$; $R_8 = \text{H}$; $R_9 = \text{H}$; $n = 2$; $p = 0$

2,5 g 3.2 előállításban kapott vegyület 20 ml dimetilformammal készült oldatához környezeti hőmérsékleten és nitrogénatmoszféra alatt 0,225 g 60%-os olajos nátrium-hidridet, majd 30 perces keverés után 1,25 g 2,4-dimetoxibenzolszulfonil-kloridot adunk, és az elegyet egy órán át keverjük. Ezután vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk. A diasztereoizomereket elválasztjuk, és a polárosabb vegyületet összegyűjtjük. Diizopropil-éterből végzett kristályosítás után 1,2 g várt terméket kapunk, op.: 263 °C,

$[\alpha]_D^{20} = -262^\circ (c = 0,4, \text{ kloroform})$.

$^1\text{H NMR (d}_6\text{-DMSO) } \delta$ (ppm): 2,0-3,0 (m+2s, 8H); 3,2-4,2 (mt+s, 11H); 5,2 és 5,4 (2s, 1H); 6,4-8,0 (mt, 14H).

4. PÉLDA

(2S)-1-{5-Klór-1-[(2,4-dimetoxifenil)-szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-karboxamid, balraforgató izomer

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = 2\text{-OCH}_3$; $R_7 = \text{OCH}_3$; $R_8 = \text{H}$; $R_9 = \text{H}$; $n = 0$; $p = 1$

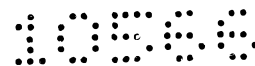
0,7 g 3.3 előállításban kapott vegyület 20 ml dimetilformammiddal készült oldatához környezeti hőmérsékleten és nitrogénatmoszféra alatt 0,066 g 60%-os olajos nátrium-hidridet, majd 15 perces keverés után 0,36 g 2,4-dimetoxibenzolszulfonil-kloridot adunk, és az elegyet 2 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. Ezután vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 70:30 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk. Dietil-éterből végzett kristályosítás után 0,58 g várt terméket kapunk. Op.: 167 °C,

$[\alpha]_D^{20} = -305^\circ (c = 0,18, \text{ kloroform})$.

$^1\text{H NMR (d}_6\text{-DMSO) } \delta$ (ppm): 2,4 és 2,7 (2s, 6H); 2,6 és 3,6 (2mt, 2H); 3,1 (s, 3H); 3,8 (2s, 6H); 5,2 (dd, 1H); 6,4 (d, 1H); 6,5 (t, 1H); 6,5-7,6 (m, 10H); 7,8 (d, 1H); 8,0 (d, 1H).

5. PÉLDA

(3S)-2-{5-Klór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-1,2,3,4-



tetrahydroizokinolin-3-karbonsav-metil-észter, balraforgató izomer

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{OCH}_3$; $R_6 = 2\text{-OCH}_3$; $R_7 = \text{OCH}_3$; $R_8 = \text{H}$; $R_9 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$

2,3 g 3.4 előállításban kapott vegyület 20 ml dimetilformamiddal készült oldatához környezeti hőmérsékleten és nitrogénatmoszféra alatt 0,208 g 60%-os olajos nátrium-hidridet, majd 15 perces keverés után 1,17 g 2,4-dimetoxibenzolszulfonil-kloridot adunk, és az elegyet 2 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. Ezután vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmetán és hexán 70:30 térfogatarányú elegyével, majd diklórmetán és etil-acetát 95:5 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk. A diasztereoizomereket elválasztjuk, és a polárosabb vegyületet összegyűjtjük. Hexánból végzett kristályosítás után 1,1 g várt terméket kapunk. Op.: 170 °C

$[\alpha]_D^{20} = -220^\circ$ ($c = 0,2$, kloroform).

$^1\text{H NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$) δ (ppm): 2,8-4,4 (m, 17H); 6,0-7,0 (m, 9H); 7,2 (t, 1H); 7,4 (dd, 1H); 7,6 (d, 1H); 7,8 (d, 1H); 8,0 (d, 1H).

6. PÉLDA

2-{5-Klór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetilizoinolin-1-karboxamid

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = 2\text{-OCH}_3$; $R_7 = \text{OCH}_3$; $R_8 = \text{H}$; $R_9 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 0$

2,5 g 3.5 előállításban kapott vegyület 20 ml dimetilformamiddal készült oldatához környezeti hőmérsékleten és nitrogénatmoszféra alatt 0,227 g 60%-os olajos nátrium-hidridet, majd 15 perces környezeti hőmérsékleten végzett keverés után 1,27 g 2,4-dimetoxibenzolszulfonil-kloridot adunk, és az elegyet környezeti hőmérsékleten 30 percig keverjük. Ezután vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, így a két enantiomer párt elkülönítjük, és a polárosabb enantiomer elegyet összegyűjtjük. Diizopropil-éter és hexán elegyéből végzett kristályosítás után 0,81 g várt terméket kapunk. Op.: 168 °C.

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ (ppm): 2,6 (s, 6H); 3,3 (s, 3H); 3,7 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 3,9 és 4,2 (2dd, 2H); 5,9 (d, 1H); 6,5 (dd, 1H); 6,6 (d, 1H); 6,9 (mt, 2H); 7,1 (mt, 2H); 7,2 (t, 1H); 7,3 (dd, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,8 (2d, 2H).

7. PÉLDA

(3S)-2-{5,6-Diklór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balrafordító izomer

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 6\text{-Cl}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = 2\text{-OCH}_3$; $R_7 = \text{OCH}_3$; $R_8 = \text{H}$; $R_9 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$

1,35 g 3.6 előállításban kapott vegyület 10 ml dimetilformamiddal készült oldatához környezeti hőmérsékleten és nitrogénatmoszféra alatt 0,111 g 60%-os olajos nátrium-hidridet, SSY-53/MK

majd 15 perces környezeti hőmérsékleten végzett keverés után 0,624 g 2,4-dimetoxibenzolszulfonil-kloridot adunk, és az elegyet 2 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. Ezután vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk. A diasztereoizomereket elválasztjuk, és polárosabb vegyületet összegyűjtjük. Heptánból végzett kristályosítás után 0,8 g várt terméket kapunk. Op.: 155 °C

$[\alpha]^{20}_D = -221^\circ (c = 0,23, \text{ kloroform})$.

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ (ppm): 2,0-2,6 (2bs, 8H); 2,8 (bs, 3H); 3,0-5,0 (m, 9H); 6,0-7,2 (m, 10H); 7,4 (d, 1H); 8,0 (mt, 2H).

8. PÉLDA

(3S)-2-{5-Klór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balraforgató izomer

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = 6\text{-CH}_3$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = 2\text{-OCH}_3$; $R_7 = \text{OCH}_3$; $R_8 = \text{H}$; $R_9 = \text{H}$; $n = 1$; $p = 1$.

Ezt a vegyületet az 1. példában leírt eljárással 1,4 g 3.7 előállításban kapott vegyületből 15 ml dimetilformamidban, 0,123 g 60%-os olajos nátrium-hidriddel és 0,7 g 2,4-dimetoxibenzolszulfonil-kloriddal állítjuk elő. A terméket szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, a diasztereoizomereket elválasztjuk, és a polárosabb vegyületet összegyűjtjük. Hexánból

SSY-53/MK

végzett kristályosítás után 0,88 g várt terméket kapunk. Op.:

160 °C,

$[\alpha]^{20}_D = -227^\circ (c = 0,18, \text{ kloroform})$.

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ (ppm): 2,2-2,8 (m, 11H); 3,6 (s, 3H); 3,8 (d, 2H); 4,4 (bs, 1H); 6,5-7,4 (mt, 9H); 7,6 (dd, 1H); 10,2 (2s, 1H).

9. PÉLDA

(3S)-2-{5-Klór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-6,7-dimetoxi-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balraforgató izomer

(I): $R_1 = \text{Cl}$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{OCH}_3$; $R_4 = \text{H}$; $R_5 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; $R_6 = 2\text{-OCH}_3$; $R_7 = \text{OCH}_3$; $R_8 = 6\text{-OCH}_3$; $R_9 = 7\text{-OCH}_3$; $n = 1$; $p = 1$

Ezt a vegyületet az 1. példában leírt eljárással 3 g 3.15 előállításban kapott vegyületből 20 ml dimetilformamidban, 0,235 g 60%-os olajos nátrium-hidriddel és 1,32 g 2,4-dimetoxibenzolszulfonil-kloriddal állítjuk elő. A terméket szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 85:15 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, a diasztereoizomereket elválasztjuk, és a polárosabb vegyületet összegyűjtjük. Dietil-éterből végzett kristályosítás után 0,64 g várt terméket kapunk. Op.: 157 °C, $[\alpha]^{20}_D = -253^\circ (c = 0,18, \text{ kloroform})$.

Az előző példában leírt eljárásokkal az I. táblázatban összegyűjtött találmány szerinti vegyületeket a 3. előállításokban kapott (II) általános képletű vegyületekből és 2,4-dimetoxibenzolszulfonil-kloridból állítjuk elő:

I. táblázat

(I) általános képletű vegyületek, ahol $R_8=H$; $R_9=H$; $n=1$; $p=1$

Példák	R_1	R_2	R_3	R_4	Op. ($^{\circ}C$); Kristályosítási oldószer; $[\alpha]_D^{20}$ (kloroform)
10 (a)	Cl	H	Cl	H	155 heptán -254° ($c = 0.18$)
11 (b)	Cl	H	OCH ₃	3-OCH ₃	215 diizopropil-éter -275° ($c = 0.14$)
12 (c)	Cl	H	OCH ₃	4-OCH ₃	145 heptán/dietil-éter -252° ($c = 0.3$)
13 (d)	Cl	H	2,3-O-CH ₂ -O-		160 hexán -233° ($c = 0.25$)
14 (e)	Cl	6-Cl	Cl	H	234 heptán / diizopropil éter -334° ($c = 0.22$)
15 (f)	Cl	6-OCH ₃	Cl	H	178 heptán -323° ($c = 0.19$)
16 (g)	CH ₃	4-Cl	OCH ₃	H	146 diizopropil éter -282° ($c = 0.28$)

(a) A vegyületet az 1. példában leírt eljárással állítjuk elő a 3.8 előállításban kapott vegyületből. A reakcióterméket szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 94:6 térfogatarányú

elegyével eluálva kromatografáljuk, és a polárosabb vegyületet összegyűjtjük.

(b) A vegyületet az 1. példában leírt eljárással állítjuk elő a 3.9 előállításban kapott vegyületből. A reakcióterméket szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, és a polárosabb vegyületet összegyűjtjük.

(c) A vegyületet az 1. példában leírt eljárással állítjuk elő a 3.10 előállításban kapott vegyületből. A reakcióterméket szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 85:15 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, és a polárosabb vegyületet összegyűjtjük.

(d) A vegyületet az 1. példában leírt eljárással állítjuk elő a 3.11 előállításban kapott vegyületből. A reakcióterméket szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 93:7 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, és a polárosabb vegyületet összegyűjtjük.

(e) A vegyületet az 1. példában leírt eljárással állítjuk elő a 3.12 előállításban kapott vegyületből. A reakcióterméket szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, és a polárosabb vegyületet összegyűjtjük.

(f) A vegyületet az 1. példában leírt eljárással állítjuk elő a 3.13 előállításban kapott vegyületből. A reakcióterméket szilikagélen diklórmetán és etil-acetát 90:10 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, és a polárosabb vegyületet összegyűjtjük.

(g) A vegyületet az 1. példában leírt eljárással állítjuk elő a 3.14 előállításban kapott vegyületből. A reakcióterméket szilikagélen diklórometán és etil-acetát 85:15 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk, és a polárosabb vegyületet összegyűjtjük.

Szabadalmi igénypontok:

1. (I) általános képletű vegyület, a képletben
- n értéke 0, 1 vagy 2, és p értéke 0, 1 vagy 2; $n+p$ összege 1 vagy 2;
 - R_1 jelentése halogénatom; 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos alkoxicssoport; trifluormetilcsoport; vagy trifluormetoxicssoport;
 - R_2 jelentése hidrogénatom; halogénatom; 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos alkoxicssoport; vagy trifluormetilcsoport;
 - vagy R_2 az indol-2-on gyűrű 6-os helyzetében van, és R_1 és R_2 együtt egy két vegyértékű trimetiléncsoportot alkot;
 - R_3 jelentése halogénatom; hidroxilcsoport; 1-2 szénatomos alkilcsoport; 1-2 szénatomos alkoxicssoport; vagy trifluormetoxicssoport;
 - R_4 jelentése hidrogénatom; halogénatom; 1-2 szénatomos alkilcsoport; vagy 1-2 szénatomos alkoxicssoport;
 - vagy R_4 a fenilgyűrű 3-as helyzetében van, és R_3 és R_4 együtt metiléndioxicssoportot alkot;
 - R_5 jelentése etilaminocsoport; dimetilaminocsoport; azetidín-1-ilcsoport; vagy 1-2 szénatomos alkoxicssoport;
 - R_6 jelentése 1-4 szénatomos alkoxicssoport;
 - R_7 jelentése 1-4 szénatomos alkoxicssoport;
 - R_8 jelentése hidrogénatom; halogénatom; 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoport;
 - R_9 jelentése hidrogénatom; halogénatom; 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy 1-4 szénatomos alkoxicssoport;

és a vegyület szolvátjai és/vagy hidrátjai.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület optikailag tiszta izomerek formájában.

3. A 2. igénypont szerinti (Ia) általános képletű vegyület, amelyben a $-COR_5$ általános képletű helyettesítőt hordozó szénatom (S)-konfigurációjú, és az indol-2-on gyűrű 3-helyzetű szénatomja (R)-konfigurációjú vagy (S)-konfigurációjú.

4. A 3. igénypont szerinti vegyület balraforgató izomer formájában.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amelyben az

- az (a) általános képletű csoport (A), (D) vagy (E) általános képletű csoportot jelent;
- R_1 jelentése klóratom vagy metilcsoport;
- R_2 jelentése hidrogénatom, vagy R_2 az indol-2-on gyűrű 4-es vagy 6-os helyzetében van és klóratomot, metilcsoportot vagy metoxics csoportot jelent;
- R_3 jelentése metoxics csoport vagy klóratom;
- R_4 jelentése hidrogénatom, vagy R_4 a fenilgyűrű 3-as vagy 4-es helyzetében van és metoxics csoportot jelent;
- vagy R_4 a fenilgyűrű 3-as helyzetében van és R_3 -mal együtt metiléndioxics csoportot alkot;
- R_5 jelentése dimetilaminocsoport vagy metoxics csoport;
- R_6 a fenilgyűrű 2-es helyzetében van és metoxics csoportot jelent;
- R_7 jelentése metoxics csoport;
- R_8 és R_9 jelentése hidrogénatom;

és a vegyület szolvátjai és/vagy hidrátjai.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyület, amely

- (3S)-2-{5-klór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balrafordító izomer;
- (1S)-2-{5-klór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-1-karboxamid, balrafordító izomer;
- (2S)-1-{5-klór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-karboxamid, balrafordító izomer;
- (3S)-2-{5-klór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karbonsav-metil-észter, balrafordító izomer;
- (3S)-2-{5,6-diklór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balrafordító izomer;
- (3S)-2-{5-klór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balrafordító izomer;
- (3S)-2-{5-klór-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-6,7-dimetoxi-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balrafordító izomer;
- (3S)-2-{5-klór-3-[(2-klórfenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil)szulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balrafordító izomer;

- (3S)-2-{5-klór-1-[(2,4-dimetoxifenil) szulfonil]-3-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balraforgató izomer;
 - (3S)-2-{5-klór-1-[(2,4-dimetoxifenil) szulfonil]-3-(2,4-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balraforgató izomer;
 - (3S)-2-{5-klór-3-[(1,3-benzodioxol-4-il)-1-[(2,4-dimetoxifenil) szulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balraforgató izomer;
 - (3S)-2-{5,6-diklór-3-(2-klórfenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil) szulfonil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balraforgató izomer;
 - (3S)-2-{5-klór-3-(2-klórfenil)-1-[(2,4-dimetoxifenil) szulfonil]-6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balraforgató izomer;
 - (3S)-2-{4-klór-1-[(2,4-dimetoxifenil) szulfonil]-3-(2-metoxifenil)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karboxamid, balraforgató izomer;
- és a vegyületek szolvátjai és/vagy hidrátjai.

7. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületeknek, a vegyületek szolvátjainak és/vagy hidrátjainak az előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben n , p , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_8 és R_9 jelentése az (I) általános képletű vegyületre az 1. igénypontban meghatározott, bázis jelenlétében egy (III) általános képletű

halogéniddel reagáltatunk, a képletben R_6 és R_7 jelentése az 1. igénypontban az (I) általános képletű vegyületre meghatározott, és Hal jelentése halogénatom.

8. (II) általános képletű vegyület és a vegyület szervetlen vagy szerves savakkal alkotott sói optikailag tiszta izomerek vagy diasztereoizomerek vagy racém elegy formájában, a képletben - n értéke 0, 1 vagy 2, és p értéke 0, 1 vagy 2; $n+p$ összege 1 vagy 2;

- R_1 jelentése halogénatom; 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos alkoxicsoport; trifluormetilcsoport; vagy trifluormetoxicsoport;

- R_2 jelentése hidrogénatom; halogénatom; 1-4 szénatomos alkilcsoport; 1-4 szénatomos alkoxicsoport; vagy trifluormetilcsoport;

- vagy R_2 az indol-2-on gyűrű 6-os helyzetében van, és R_1 és R_2 együtt egy két vegyértékű trimetiléncsoportot alkot;

- R_3 jelentése halogénatom; hidroxilcsoport; 1-2 szénatomos alkilcsoport; 1-2 szénatomos alkoxicsoport; vagy trifluormetoxicsoport;

- R_4 jelentése hidrogénatom; halogénatom; 1-2 szénatomos alkilcsoport; vagy 1-2 szénatomos alkoxicsoport;

- vagy R_4 a fenilgyűrű 3-as helyzetében van, és R_3 és R_4 együtt metiléndioxicsoportot alkot;

- R_5 jelentése etilaminocsoport; dimetilaminocsoport; azetidín-1-ilcsoport; vagy 1-2 szénatomos alkoxicsoport;

- R_8 jelentése hidrogénatom; halogénatom; 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport;

- R₉ jelentése hidrogénatom; halogénatom; 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport.

9. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet, a vegyület gyógyászatiilag elfogadható szolvátját és/vagy hidrátját tartalmazza.

10. Az 12-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületnek, a vegyület gyógyászatiilag elfogadható szolvátjainak és/vagy hidrátjainak az alkalmazása bármely olyan patológia kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására, amelyben az arginin-vazopresszin és/vagy annak V_{1b} receptorai, vagy mind a V_{1b}, mind a V_{1a} receptorai szerepet játszanak.

11. Gyógyszer, amely az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületből áll.

A Bejelentő helyett a Meghatalmazott

szószó-gyártó

Dr. János

CHUNCIN RL

10. Szószó-gyártó. Az alkilcsoport 1-4

11. Gyógyszer, amely az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületből áll.

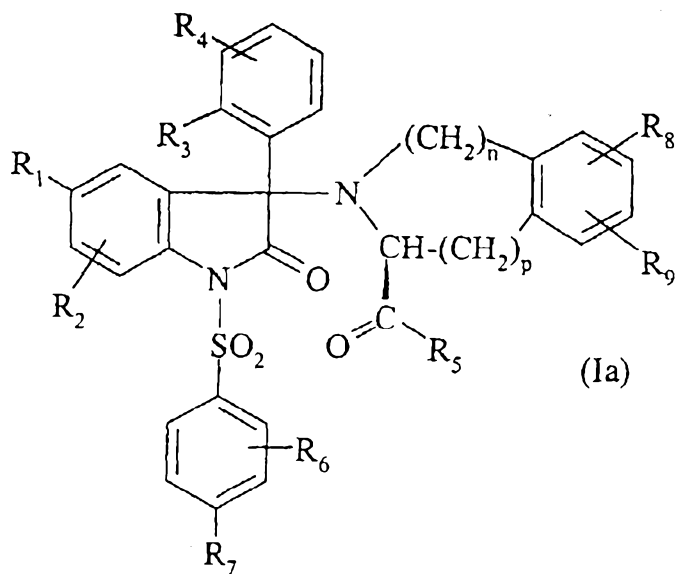
11. Gyógyszer, amely az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületből áll.

11. Gyógyszer, amely az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületből áll.

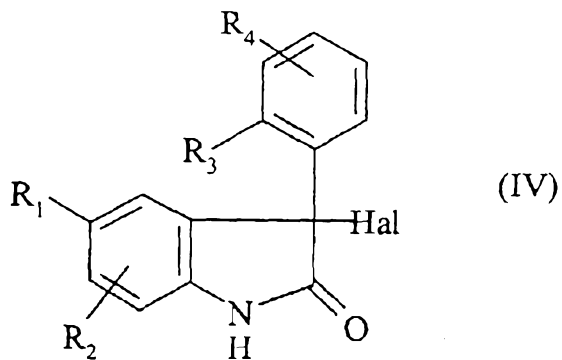
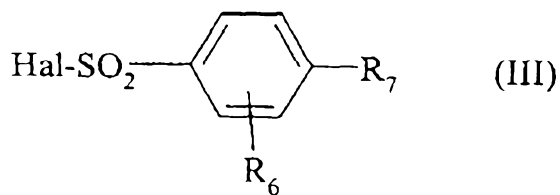
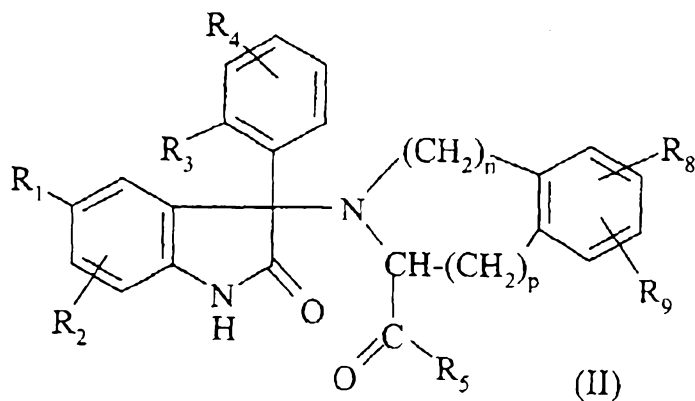
P 0 3 0 0 9 0 6

SANOFI-SYNTHELABO
78, AVENUE DE FRANCE
CHIROIN III. 2/
a Sanofi-Synthelabo vállalatcsoport tagja

SANOFI-SYNTHELABO 174, avenue de France F-75013 Paris



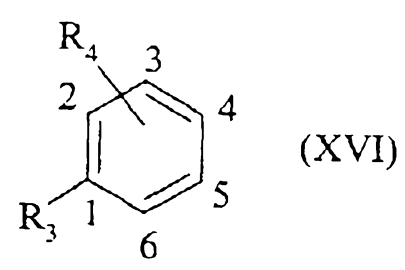
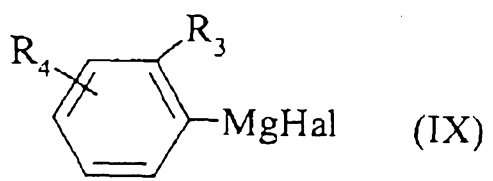
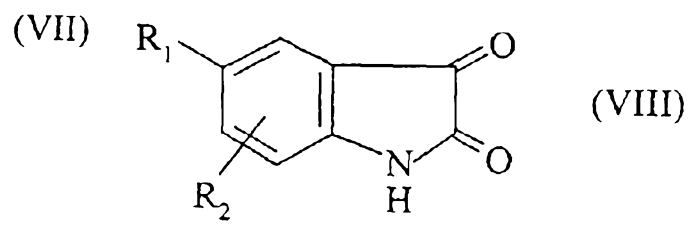
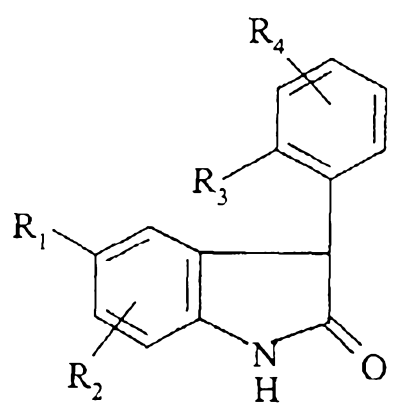
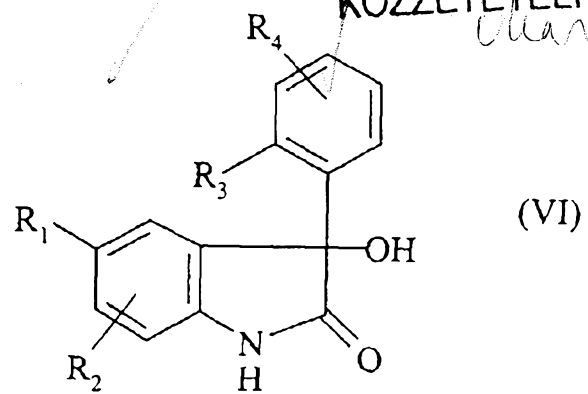
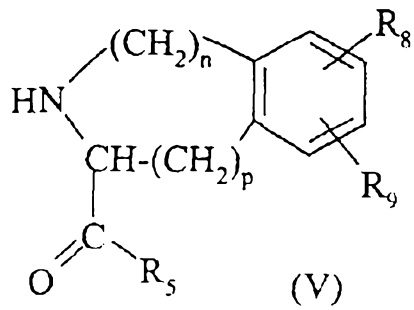
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



PCT/FR01/00509
SSY-53

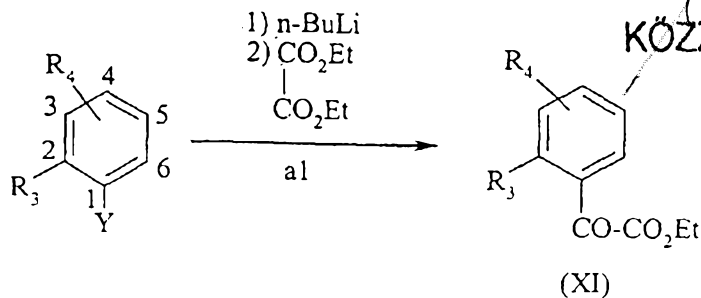
SANOFI-SYNTHELABO 174, avenue de France F-75013 Paris

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY
Ullmann



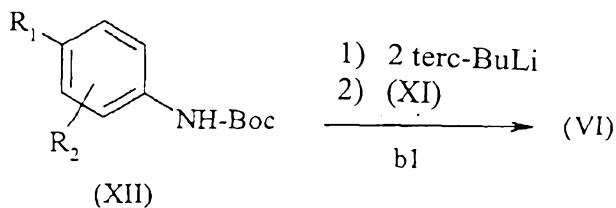
SANOFI-SYNTHELABO 174, avenue de France F-75013 Paris

1 reakcióvázlat

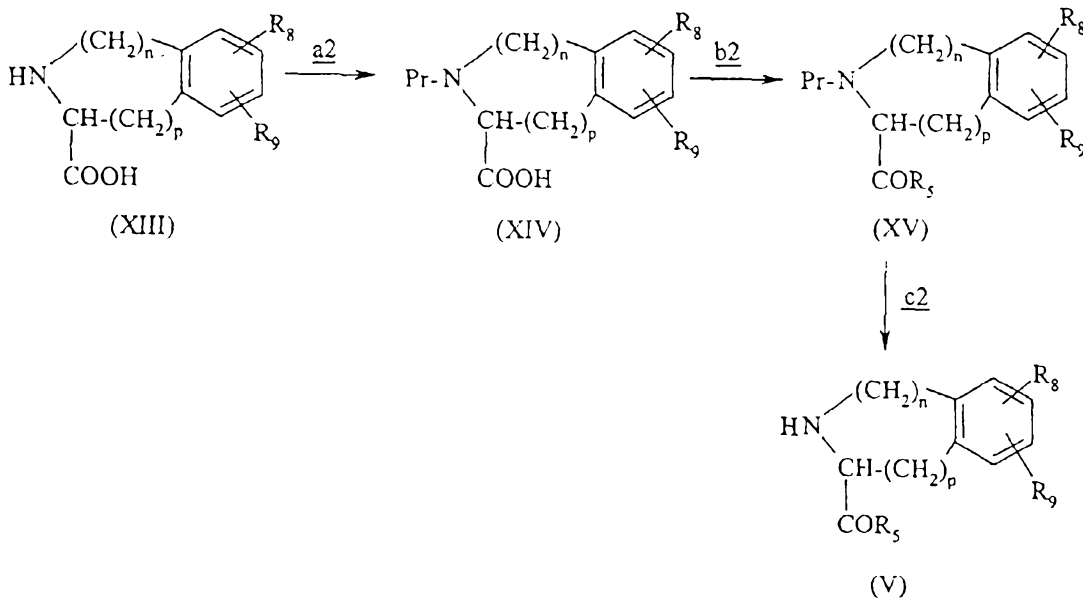


KÖZZÉTÉTELI PÉLDANY

(X): $R_3 = 1\text{-}2$ szénatomos alkoxicsoport, $R_4 = \text{H}$;
 $R_3 = R_4 = 1\text{-}2$ szénatomos alkoxicsopor, és
 R_4 a 3-as vagy 6-os helyzetben van;
 $Y = \text{H}$ vagy Br .



2 reakcióvázlat



P 0 3 0 0 9 0 6

1055

77. 1. 1985

CH. 1055

a Sanofi-Synthelabo vállalat jogát fenntartva

KÖZZÉTÉTELI PÉLD
Utánvizsgál

SANOFI-SYNTHELABO 174, avenue de France F-75013 Paris

