

69.590/SZE

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

NOS GÁTLÓ HATÁSÚ, ELÁGAZÓ SZÉNLÁNCÚ, ALKOXI-
CSOPORTTAL HELYETTESÍTETT 2-AMINO-PIRIDINEK

A találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek, ahol

X jelentése CHOH- , CH_2- , vagy CHR^{10} általános képletű csoport, ahol

az X-ben lévő R^{10} szubsztituens, az X mellett lévő CH_2 csoport és az NR^1R^2 általános képletű csoport nitrogénatomja együtt egy 5 vagy hattagú telített gyűrűt alkotnak,

R^1 , R^2 , R^3 illetve R^4 jelentése egymástól függetlenül ^{adott esetben szubsztituált} 1-6 szénatomos alkilcsoport, tetrahydro-naftalin, aril- vagy aralkilcsoport, ~~ahol vagy~~

~~Az aril-csoport, illetve az aralkil-csoport aril-lánca egyenes vagy elágazó szénláncú, és 1-6 szénatomot tartalmaz, és ahol az 1-6 szénatomos alkilcsoport, a tetrahydro-naftalin valamint az aralkilcsoport aril-lánca adott esetben 1-3, előnyösen 0-2 szubsztituenssel helyettesíthető.~~

~~tett lehet, amely szubsztituensek egymás-~~
tól függetlenül halogénatom, így például
klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom; nitro-,
hidroxi-, ciano-, amino-, 1-4 szénatomos
alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkil-amino
csoportok lehetnek, vagy

R^1 és R^2 a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatom-
mal együtt piperazin-, piperidin- vagy
pirrolidin-gyűrűt vagy egy 6-14 tagú, 1-3
nitrogénatomot és a fennmaradó tagokként
szénatomokat tartalmazó azabicyklusos
gyűrűt alkotnak, és ahol

az említett piperazin, piperidin vagy
pirrolidin-gyűrűk adott esetben egy vagy
több előnyösen 0-2 szubsztituenssel he-
lyettesítettek, és ahol az említett
szubsztituen-sek egymástól függetlenül 1-
6 szénatomos alkil-, amino-, 1-6 szénato-
mos alkil-amino-, vagy di-(1-6 szénatomos
alkil)-amino-csoport; 5 vagy hattagú, 1-
4, a gyűrűben lévő nitrogénatomot tartal-
mazó, fenil-csoporttal helyettesített he-
terociklusos csoport, benzoil-, benzoil-
metil-, benzil-karbonil-, fenil-amino-
karbonil-, fenil-etil- vagy fenoxi-
karbonil-csoportok lehetnek, és ahol

~~a~~ korábbiakban említett szubsztituensek bármely fenil-lánca egy vagy több, előnyösen 0-2 szubsztituenssel helyettesített lehet, amely szubsztituensek egymástól függetlenül halogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, nitro-, amino-, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoportok lehetnek, és ahol

R^3 és R^4 a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy adott esetben helyettesített, 3-8 tagú karbociklusos gyűrűt alkotnak,

valamint ezen vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói képezik. Szintén a találmány tárgyát képezik az ezen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények valamint ezen vegyületek alkalmazása a nitrogén-monoxid-szintetáz (NOS) enzim gátlására,

~~emlősben, beleértve az embert is.~~ ^{peleoidul} így központi idegrendszeri, gyulladáscsökkentő, fertőző és sok más kezelésére.

felismerő leírás: (I)

02.

69.590/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

NOS GÁTLÓ HATÁSÚ, ELÁGAZÓ SZÉNLÁNCÚ, ALKOXI-CSO-
PORTTAL HELYETTESÍTETT 2-AMINO-PIRIDINEK

A találmány tárgya nitrogén-monoxid szintetáz enzimet (NOS) gátló hatású, elágazó szénláncú alkoxi-csoporttal helyettesített 2-amino-piridinnek, e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint a vegyületek felhasználása központi idegrendszeri, gyulladásos rendellenességek, fertőzések, és más rendellenességek gyógyító és megelőző kezelésére.

A NOS enzimnek három izoalakja ismert - egy indukálható alak (I-NOS), és két szerkezeti (aktív) alak, melyek jelölése: idegi NOS (neuronal, N-NOS) és endoteliális (belhám-) NOS (E-NOS). Mindezen enzimek az arginint citrullinná alakítják különféle ingerek hatására, miközben egy molekula nitrogén-monoxid képződik. Jelenlegi ismereteink szerint az, hogy a NOS fölös mennyiségű nitrogén-monoxidot (NO) termel, az emlősök szervezetében számos rendellenesség és kóros állapot patológiájában (kórtanában) játszik szerepet. Feltételezik például, hogy I-NOS által termelt NO köz-

rejátszik olyan betegségek előidézésében, amelyek szisztémás (az egész szervezetre kiterjedő) alacsony vérnyomással járnak, mint például a mérgező sokk és bizonyos citokinekkal való kezelés során fellépő sokk. Kimutatták, hogy a citokinekkal, mint például interleukin 1-el (IL-1), interleukin 2-vel (IL-2), vagy tumor nekrozis faktorral (TNF) kezelt rákos betegeknél fellépő, a citokinek által kiváltott sokkot és alacsony vérnyomást makrofágok, vagyis indukálható NOS enzimek (I-NOS) által termelt NO váltja ki, lásd Chemical Engineering News, Dec. 20, 33. oldal (1993). Ez a folyamat I-NOS gátló anyagokkal megfordítható. Az is elfogadott, hogy az I-NOS enzimnek szerepe van a központi idegrendszer betegségei, például a vértelenség patológiájában. Kimutatták például, hogy I-NOS gátlásával patkány agyában enyhíthetők a vértelenség által okozott károsodások, lásd Am. J. Physiol., **268**. R286. old. (1995). Beszámoltak adjuváns (hatásfokozó) által kiváltott ízületi gyulladás csökkentéséről I-NOS szelektív gátlásával (Eur. J. Pharmacol., **273**, 15-24 old. (1995)).

Az N-NOS által termelt NO-nak szerepet tulajdonítanak olyan betegségekben, mint az agyi vértelenség, a fájdalom, és az opiát hozzászokás. Például, N-NOS gátlásával csökkenthető a patkányok agyában a középső agyi artéria elzáródásával lét-

rehozott infarktus mérete, lásd J. Cerebr. Blood Flow Metab., **14**, 924-929 old. (1994). Kimutatták, hogy az N-NOS gátlás a fájdalomcsillapításban is hatásos, amit bizonyítanak a "formalinnal kiváltott hátsó láb nyalogatás" (hind paw licking) késői szakaszában, és az "ecetsavval kiváltott hasi összehúzódnási" kísérletekben kapott eredmények, lásd Br. J. Pharmacol., **110**, 219-224 old. (1993). Végül, beszámoltak arról, hogy rágcsálókban az N-NOS gátlása csökkenti az opioid elvonási tüneteket, lásd Neuropsychopharma-col., **13**, 269-293 old. (1995).

A jelen találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek, ahol az

X jelentése CHOH- , CH_2- , vagy CHR^{10} általános képletű csoport, ahol

az X-ben lévő R^{10} szubsztituens, az X mellett lévő CH_2 csoport és az NR^1R^2 általános képletű csoport nitrogénatomja együtt egy 5 vagy hattagú telített gyűrűt alkotnak,

R^1 , R^2 , R^3 illetve R^4 jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport, tetrahidro-naftalin, aril- vagy aralkilcsoport, ahol

az aril-csoport, illetve az aralkil-csoport aril-lánca egyenes vagy elágazó szénlán-cú, és 1-6 szénatomot tartalmaz, és ahol az 1-6 szénatomos alkilcsoport, a tetrahydro-naftalin valamint az aralkil-csoport aril-lánca adott esetben 1-3, előnyösen 0-2 szubsztituenssel helyettesített lehet, amely szubsztituensek egymástól függetlenül halogénatom, így például klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom; nitro-, hidrox-, ciano-, amino-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkil-amino csoportok lehetnek, vagy

R^1 és R^2 a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt piperazin-, piperidin- vagy pirrolidin-gyűrűt vagy egy 6-14 tagú, 1-3 nitrogénatomot és a fennmaradó tagokként szénatomokat tartalmazó azabicyklusos gyűrűt alkotnak, így például (a), (b), (c), (d) vagy (e) képletű csoportot, ahol

R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil-, naftil-, 1-6 szénatomos alkil-C(=O)-, HC(=O)-, 1-6 szénatomos alkoxi-C(=O)-, fenil-C(=O)-, naftil-C(=O)- vagy $R^8R^9NC(=O)$ -csoport, ahol

R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport,

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil-, naftil-, fenil-1-6 szénatomos alkil- vagy naftil-1-6 szénatomos alkilcsoport, és ahol

az említett piperazin, piperidin vagy piroolidin-gyűrűk adott esetben egy vagy több előnyösen 0-2 szubsztituenssel helyettesítettek, ahol az említett szubsztituensek egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil, amino-, 1-6 szénatomos alkil-amino-, vagy di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport; 5 vagy hattagú, 1-4, a gyűrűben lévő nitrogénatomot tartalmazó, fenil-csoporttal helyettesített heterociklusos csoport, benzoil-, benzoil-metil-, benzil-karbonil-, fenil-amino-karbonil-, fenil-etil- vagy fenoxi-karbonil-csoportok lehetnek, és ahol

a korábbiakban említett szubsztituensek bármely fenil-lánca egy vagy több, előnyösen 0-2 szubsztituenssel helyettesített lehet, amely szubsztituensek egymástól függetlenül halogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-,

nitro-, amino-, trifluor-metil- vagy trifluor-metoxi-csoportok lehetnek, és ahol

R^3 és R^4 a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy adott esetben helyettesített, 3-8 tagú karbociklusos gyűrűt alkotnak, valamint ezen vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói képezik.

A jelen találmány tárgya továbbá az I általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sav-addíciós sói. A jelen találmány szerinti, az előzőekben felsorolt bázikus vegyületek gyógyászatilag elfogadható sav-addíciós sói elő-állításához azok a savak használhatók, amelyek nem mérgező sav-addíciós sókat képeznek, vagyis a gyógyászatilag elfogadható anionokat tartalmazó sók, mint például a hidroklorid, hidrobromid, hidrojodid, nitrát, szulfát, hidrogén-szulfát, foszfát, savas foszfát, acetát, laktát, citrát, savas citrát, tartarát, hidrogén-tartarát, szukcinát, maleát, fumarát, glukonát, ~~szac~~charát, benzoát, metán-szulfonát, etán-szulfonát, benzoil-szulfonát, p-toluol-szulfonát, és pamoát [vagyis 1,1-metilén-bisz(2-hidroxi-3-naftoát)] sók.

Az „alkil” kifejezés jelentése a jelen leírásban, ha nem jelezzük másként, egyenes, elágazó vagy gyűrűs csoportokat tartalmazó telített, egy



szabad vegyértékű szénhidrogén gyökök, vagy azok kombinációja.

Az „egy vagy több szubsztituens” kifejezés a jelen leírásban egy, és a rendelkezésre álló kötőhelyek alapján lehetséges maximális számú helyettesítő csoport közötti tetszőleges számú helyettesítő csoportot jelenthet.

A „halogénatom” kifejezés jelentése a jelen leírásban, ha nem jelezzük másként, klór-, fluor-, bróm-, vagy jódatomot jelent.

A találmány lehetséges kiviteli alakjai például az alábbiak:

- (a) olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- (b) olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport, és R^1 és R^2 a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy gyűrűt alkot,
- (c) olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 és R^2 valamelyike 1-6 szénatomos alkilcsoport, és a másik jelentése fenil- vagy fenil-1-6 szénatomos alkilcsoport,
- (d) olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 és R^2 a hozzájuk kapcsolódó



nitrogénatommal együtt piperazin, piperidin vagy pirrolidin gyűrűt alkotnak, vagy

(e) olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport, és R^3 és R^4 a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy gyűrűt alkotnak.

A találmány szerinti különböző, előnyös vegyületek lehetnek például az alábbiak:

6-{2-izopropoxi-4-[(4-fenetil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-il-amin,

6-{2-izobutoxi-4-[(4-fenetil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-il-amin,

6-[2-izobutoxi-4-(4-dimetil-amino-etil)-fenil]-piridin-2-il-amin,

6-{2-izopropoxi-[N-(2-metil)-propil]-4-pirrolidin-3-il-fenil}-piridin-2-il-amin,

1-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-izopropoxi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etanol

6-[2-ciklopentil-oxi-4-(4-dimetil-amino-etil)-fenil]-piridin-2-il-amin,

6-[2-ciklopentil-oxi-4-[(4-fenetil-piperazin-1-il)-etil]-fenil]-piridin-2-il-amin,

valamint ezen vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói.

További, találmány szerinti vegyületek lehetnek például a következők:



6-{2-ciklohexil-oxi-4-[(4-fenetil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-il-amin,

6-{2-ciklobutil-oxi-4-[(4-fenetil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-il-amin,

6-{2-ciklopropil-oxi-4-[(4-fenetil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-il-amin,

6-{2-izopentil-oxi-4-[(4-fenetil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-il-amin,

6-{2-izohexil-oxi-4-[(4-fenetil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-il-amin,

6-{2-ciklopentil-oxi-[N-(2-metil)-propil]-4-(pirrolidin-3-il)-fenil}-piridin-2-il-amin,

6-{2-ciklohexil-oxi-[N-(2-metil)-propil]-4-(pirrolidin-3-il)-fenil}-piridin-2-il-amin,

6-{2-ciklobutil-oxi-[N-(2-metil)-propil]-4-(pirrolidin-3-il)-fenil}-piridin-2-il-amin,

6-{2-ciklopropil-oxi-[N-(2-metil)-propil]-4-(pirrolidin-3-il)-fenil}-piridin-2-il-amin,

6-{2-izopentil-oxi-[N-(2-metil)-propil]-4-(pirrolidin-3-il)-fenil}-piridin-2-il-amin,

6-{2-izohexil-oxi-[N-(2-metil)-propil]-4-(pirrolidin-3-il)-fenil}-piridin-2-il-amin,

1-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-izobutoxi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il-etanol,

1-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-izopropoxi-fenil]-2-(6,7-dimetoksi-tetrahidroizokinol-2-il)-etanol,

1-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-izopropoxi-fenil]-2-(4-dimetil-amino-piperidin-1-il)-etanol,

1-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-izopropoxi-fenil]-2-(dimetil-amino)-etanol vagy

1-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-ciklopentil-oxi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etanol,

vagy ezen vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói.

A jelen találmány tárgya továbbá emlősöknél, beleértve az embert is, migrén, gyulladásos betegségek, asztma, agyvérzés, akut és krónikus fájdalom, hipovolémiás (a keringő vérmennyiség csökkenéséből eredő) (a keringő vérmennyiség csökkenéséből eredő) sokk, baleseti sokk, reperfúziós (a keringés újraindításával kapcsolatos) sérülés, Crohn-kór, fekélyes vastagbélgyulladás, fertőzőes sokk, szklerózis multiplex, az AIDS-el (szerzett immunhiányos tünetegyüttes) kapcsolatos értelmi leépülés, az idegrendszer leépülésével kapcsolatos betegségek, idegi mérgezés, Alzheimer-kór, vegyi anyagoktól való függőség és szenvedélybetegség (például drogoktól, alkoholtól és nikotintól való függőség), Parkinson-kór, hányás, epilepszia, szorongás, kedélybetegség, depresszió (így például előrehaladott depresszív rendellenességek és disztímia), a fejét ért baleset, felnőttkori légzőszervi elégtelenség tünetegyüttese (adult

respiratory distress syndrome, ARDS), morfinnal kiváltott tolerancia és megvonási tünetek, bélgyulladás, csontizületi gyulladás, reumás izületi gyulladás, ovuláció, tágulósos szívizombetegség, akut gerincoszlop sérülés, Huntington-kór, Parkinson-kór, zöldhályog, foltos elfajulás, cukorbetegséggel összefüggő idegrendszeri rendellenesség, cukorbetegséggel összefüggő vese-rendellenesség, valamint rák kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmény, amely az (I) általános képletű vegyületek valamelyikének ezen betegségek kezelésére vagy megelőzésére alkalmas, hatásos mennyiségét és egy gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

A találmány tárgya továbbá eljárás migrén, gyulladásos betegségek, asztma, agyvérzés, akut és krónikus fájdalom, hipovolémiás (a keringő vérmenyiség csökkenéséből eredő) (a keringő vérmenyiség csökkenéséből eredő) sokk, baleseti sokk, reperfüziós (a keringés újraindításával kapcsolatos) sérülés, Crohn-kór, fekélyes vastagbélgyulladás, fertőzőes sokk, szklerózis multiplex, az AIDS-el (szerzett immunhiányos tünetegyüttes) kapcsolatos értelmi leépülés, az idegrendszer leépülésével kapcsolatos betegségek, idegi mérgezés, Alzheimer-kór, vegyi anyagoktól való függőség és szenvedélybetegség (például drogoktól, alkoholtól



és nikotintól való függőség), Parkinson-kór, hányás, epilepszia, szorongás, kedélybetegség, depresszió (így például előrehaladott depresszív rendellenességek és disztímia), a fejet ért bal eset, felnőttkori légzőszervi elégtelenség tünetegyüttese (adult respiratory distress syndrome, ARDS), morfinnal kiváltott tolerancia és megvonási tünetek, bélgyulladás, csontizületi gyulladás, reumás izületi gyulladás, ovuláció, tárgulások szívizombetegség, akut gerincoszlop sérülés, Huntington-kór, Parkinson-kór, zöldhályog, foltos elfajulás, cukorbetegséggel összefüggő idegrendszeri rendellenesség, cukorbetegséggel összefüggő vese-rendellenesség, valamint rák kezelésére vagy megelőzésére emlősökben, beleértve az embert is, amelynek során az arra rászoruló egyednek az (I) általános képletű vegyületek valamelyikének ezen betegségek kezelésére vagy megelőzésére alkalmas, hatásos mennyiségét adjuk be.

A jelen találmány tárgya továbbá emlős, többek között ember szervezetében a nitrogén-monoxid szintetáz enzim (NOS) gátlására szolgáló gyógyászati készítmény, amely I általános képletű vegyületnek vagy gyógyászatiilag elfogadható sójának a NOS gátlására hatásos mennyiségét, valamint egy gyógyászatiilag elfogadható vivőanyagot tartalmaz.



A jelen találmánynak tárgya továbbá módszer NOS gátlására emlősben, többek között emberben, amely módszer abból áll, hogy a mondott emlősnek I általános képletű vegyület, vagy gyógyászatilag elfogadható sója NOS gátlásra hatásos mennyiségét adjuk be.

A jelen találmány tárgya továbbá a következő betegségcsoportba tartozó valamely kóros állapot emlősben, többek között embernél végzett gyógyító vagy megelőző kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény:

migrén, gyulladásos betegségek (például, asztma), agyvérzés, akut és krónikus fájdalom, hipovolémiás (a keringő vérmennyiség csökkenéséből eredő) (a keringő vérmennyiség csökkenéséből eredő) sokk, baleseti sokk, reperfúziós (a keringés újraindításával kapcsolatos) sérülés, Crohn-kór (bélgyulladás), fekélyes vastagbélgyulladás, fertőzéses sokk, szklerózis multiplex, az AIDS-el (szerzett immunhiányos tünetegyüttes) kapcsolatos értelmi leépülés, az idegrendszer leépülésével kapcsolatos betegségek, idegi mérgezés, Alzheimer-kór, vegyi anyagoktól való függőség és szenvedélybetegség (például drogoktól, alkoholtól és nikotintól való függőség), Parkinson-kór, hányás, epilepszia, szorongás, kedélybetegség, depresszió (így például előrehaladott depresszív rendellenes-



ségek és disztímia), a fejét ért baleset, felnőttkori légzőszervi elégtelenség tünetegyüttese (adult respi-ratory distress syndrome, ARDS), morfinnal kiváltott tolerancia és megvonási tünetek, bélgyulladás, csontizületi gyulladás, reumás izületi gyulladás, ovuláció, tágu-lásos szívizombetegség, akut gerincoszlop sérülés, Huntington-kór, Parkinson-kór, zöldhályog, foltos elfajulás, cukorbetegséggel összefüggő idegrendszeri rendellenesség, cukorbetegséggel összefüggő vese-rendellenesség, valamint rák;

amely gyógyszerkészítmény I általános képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható sójának NOS gátlására alkalmas hatásos mennyiséget, és egy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot tartalmaz.

A jelen találmány tárgya továbbá módszer a következő betegségcsoportba tartozó valamely kóros állapot gyógyító vagy megelőző kezelésére:

migrén, gyulladásos betegségek (például, asztma vagy psoriasis), agyvérzés, akut és krónikus fájdalom, hipovolémiás (a keringő vérmennyiség csökkenéséből eredő) (a keringő vérmennyiség csökkenéséből eredő) sokk, baleseti sokk, reperfüziós (a keringés újraindításával kapcsolatos) (a keringés újraindításából eredő) sérülés, Crohn-kór (bélgyulladás), fekélyes vastagbélgyul-

ladás, fertőzőes sokk, szklerózis multiplex, az AIDS-el (szerzett immunhiányos tünetegyüttes) kapcsolatos értelmi leépülés, az idegrendszer leépülésével kapcsolatos betegségek, idegi mérgezés, Alzheimer kór, vegyi anyagoktól való függőség és szenvedélybetegség (például drogoktól, alkoholtól és nikotintól való függőség), hányás, epilepszia, szorongás, kedélybetegség, depresszió (például előrehaladott depresszív rendellenességek vagy disztímia), a fejét ért baleset, felnőttkori légzőszervi elégtelenség tünetegyüttese (adult respiratory distress syndrome, ARDS), morfinnal kiváltott hozzászokás és megvonási tünetek, bélgyulladás, csontizületi gyulladás, reumás izületi gyulladás, ovuláció, tágulásos szívizombetegség, akut gerincoszlop sérülés, Huntington-kór, Parkinson-kór, zöldhályog, foltos elfajulás, cukorbetegséggel összefüggő idegrendszeri rendellenesség, cukorbetegséggel összefüggő vese-rendellenesség, valamint rák;

amely módszer abból áll, hogy emlősnek, többek között embernek I általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója NOS gátló hatású mennyiségét adjuk be.

Az I általános képletű vegyületekben királis centrumok találhatók, ezért azoknak különböző enantiomer és diasztereomer alakjaik létezhetnek.

A jelen találmány tárgya az I általános képletű vegyületek valamennyi optikai izomerje és valamennyi sztereoizomerje, és azok keverékei, továbbá minden gyógyászati készítmény, illetve kezelési módszer, a-melyik ezeket a vegyületeket tartalmazza, illetve felhasználja.

A fenti, I általános képlet tartalmazza azokat a vegyületeket is, amelyek az ábrázoltaktól csak abban térnek el, hogy egy vagy több hidrogénatomot, szén- vagy más atomot izotópjaikkal helyettesítünk. Ilyen vegyületek hasznosak lehetnek kutatási és diagnosztikai célokra farmakokinetikai, metabolizmus vizsgálatokban, továbbá receptor kötődési mérésekben.

Az I általános képletű vegyületek a következő reakcióvázlatok, és azok leírása szerint állíthatók elő. Ha nem jelezzük másként, a következő reakcióvázlatokban és tárgyalásukban az R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 és R^{10} általános képletű csoportok, valamint az I általános szerkezeti képlet jelentése a fent meghatározott.

Az 1. reakcióvázlaton ismertetett eljárásnál a (II) képletű vegyületet egy CHR^3R^4Br általános képletű vegyülettel vagy CHR^2R^4I általános képletű vegyülettel és kálium-karbonáttal reagáltatjuk, valamilyen oldószerben, így például acetonitrilben kb. a reakcióelegy reflux hőmérsékletén, a (II)

képletű vegyület hidroxici-soprotjának $-OCHR^3R^4$ általános képletű csoporttá történő átalakítása végett. A kapott vegyületet ezután szobahőmérsékleten, hidrogéngázban, 10%-os szénre felvitt palládium katalizátor jelenlétében, etanol oldószerben redukáljuk, amelynek eredményeképpen egy $3-OCHR^3R^4$ -4-amino-toluolhoz jutunk, amelyet ezután tömény kénsavban nátrium-nitrittel és rézbromiddal reagáltatva $3-OCHR^3R^4$ -4-bróm-toluolhoz jutunk.

Az előző lépésben előállított $3-OCHR^3R^4$ -4-bróm-toluolt száraz tetrahidrofuránban $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük, és n-butillítium oldatot adunk hozzá. A kapott elegyet ezután trietil-boráttal kezeljük, és hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, amelynek eredményeképpen a (III) általános képletű vegyülethez jutunk.

A (III) általános képletű vegyületet a (IV) képletű vegyülettel reagáltatjuk, amely reakciótermékeként az (V) általános képletű vegyületet kapjuk. Ezt a reakciót általában vizes etanolos oldószerben végezzük, nátrium-karbonát és tetrakisz-trifenil-foszfin palládium jelenlétében, kb. a reakcióelegy reflux hőmérsékletén.

A (VII) általános képletű vegyület előállítása a következő módon történhet: először az (V) általános képletű vegyületet N-bróm-szukcinimiddal



(NBS) és bisz-(1-ciano-1-aza)-ciklohexánnal ((VI) képletű vegyület) reagáltatjuk széntetrakloridban, majd kb. 8 órán át refluxáltatjuk, miközben a refluxáltatás kezdetétől számított 1, 2, illetve négy óra elteltével az elegyhez az iniciátor újabb adagjait adjuk. Az oldószer elpárologtatása után a reakcióterméket trietilammónium-cianiddal reagáltatjuk metilén kloridban, szobahőmérsékleten, amelynek eredményeképpen a (VII) általános képletű vegyületet kapjuk.

A (VII) általános képletű vegyületet hidrogénkloridos etanolban telítjük, majd az elegyet refluxáltatjuk, és vizes sósavban melegítjük, amelynek eredményeképpen a (VIII) általános képletű vegyületet kapjuk. A (VIII) általános képletű vegyület hidrolízisével a megfelelő (IX) általános képletű vegyületet kapjuk. A bázisos hidrolízist jellemzően alkáli- vagy alkáliföldfém-hidroxid alkalmazásával, víz és etanol keverékében, szobahőmérséklet és az oldószer refluxhőmérséklete közötti hőmérséklet-értéken hajtjuk végre.

Az előző lépésben kapott (IX) általános képletű vegyület az alábbi módon alakíthatjuk át (I) általános képletű vegyületté: először, a (VII) általános képletű vegyületet bázis jelenlétében egy megfelelő, R^2R^1NH általános képletű aminnal és N-etil-N-dimetil-amino-propil-karbodiimiddel (EDAC)

reagáltatjuk. Megfelelő bázisok lehetnek például a trialkil-aminok, az alkálifém-karbonátok vagy az alkáliföldfém-karbonátok. Ezt a reakciót jellemzően oldószerben, így például acetonitrilben, metilén-kloridban vagy N,N-dimetil-formamidban végezzük, szobahőmérséklet és 100 C° közötti hőmérsékleten, előnyösen azonban szobahőmérsékleten. A reakciót előnyösen katalitikus adalékanyag, így például N-hidroxi-szuk-cinamid vagy hidroxi-benzotriazol jelenlétében hajtjuk végre.

Az előző reakció termékét ezután a szakember számára jól ismert módszerek szerint redukáljuk. Így például, a redukció végezhető tetrahidrofuránban oldott lítium-alumínium-hidrid alumínium-kloriddal vagy anélkül történő alkalmazásával, vagy tetrahidrofurános borán-metil-szulfiddal, -78 C° és 0 C° közötti hőmérsékleten, előnyösen azonban -70 C°-on, amelynek eredményeképpen az (I) általános képletű vegyületet kapjuk.

A 2. reakcióvázlaton ismertetett reakció során a 4-bróm-3-fluor-toluolt először bórsavszármazékká alakítjuk, majd ezt 6-bróm-2-(terc-butil-karbonil-amino)-piridinhez kapcsolva a következő módon állítjuk elő az (X) képletű vegyületet: a 4-bróm-3-fluor-toluolon először egy halogén-fém lecserélési reakciót hajtunk végre tetra-

hidrofuránban, éterben, dimetoxi-etánban, hexánban vagy más, hasonló, éter-jellegű vagy szénhidrogén-jellegű oldószerben, szobahőmérséklet és $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, butil-lítium vagy más, hasonló, alkalmas alkil-lítium reagens alkalmazásával, majd ezt követően egy borát-triészteres - így például trietil- vagy trii-*zo*-propil-borátos - reakciót hajtunk végre a refluxhőmérséklet és $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, 1-48 órán keresztül. A köztiterméként keletkező bórsav-származékot ezután vizes etanol oldószerben, nátrium-karbonát és tetrakisz-trifenil-foszfin palládium jelenlétében, kb. a reakcióelegy reflux hőmérsékletén (X) képletű vegyületté alakítjuk át, kapcsoló partnerként 6-bróm-2-(terc-butil-karbonil-amino)-piridint alkalmazva.

A kapott (X) képletű vegyületet ezután az alkohol fluorid-csoportjának egy megfelelő, oldószerben, így például dimetil-formamidban, tetrahid-rofuránban vagy dioxánban kialakított alkoxiddal és fémhidriddel, így például nátrium-hidriddel történő, kb. szobahőmérséklet és kb. reflux hőmérséklet között történő, 5 perc és 5 óra közötti időtartam alatt végrehajtott kicserélése útján (XI) általános képletű vegyületté alakítjuk. A jelen reakció során a (X) képletű vegyülettel lejátszatott reakciót 1-48 óra közötti ideig, szo-

bahőmérséklet és reflux hőmérséklet között hajtottuk végre.

A (XI) általános képletű vegyületet ezután a megfelelő (IX) általános képletű vegyületté alakítjuk át a következő módszer szerint: a (XI) általános képletű vegyületet először vegyületet N-bróm-szuk-cinimiddel (NBS) és bisz-(1-ciano-1-aza)-ciklo-hexánnal ((VI) képletű vegyület) reagáltatjuk szén-tetrakloridban, majd kb. 8 órán át refluxáltatjuk, miközben a refluxáltatás kezdetétől számított 1, 2, illetve négy óra elteltével az elegyhez az iniciátor újabb adagjait adjuk a vegyület metil-csoportjának brominálása céljából. Az oldószer elpárologtatása után a reakcióterméket trietil-ammónium-cianiddal reagáltatjuk metilén kloridban, szobahőmérsékleten, amelynek eredményeképpen a megfelelő vegyületet kapjuk, ahol a bróm szubsztituenst ciano-csoportra cseréltük le. A kapott ciano-származékot elhidrolizálva a (IX) általános képletű vegyülethez jutunk. A bázisos hidrolízist jellemzően egy alkáli- vagy alkáliföldfém-hidroxid alkalmazásával, víz és etanol elegyében, szobahőmérséklet és az oldószer reflux hőmérséklete között hajtjuk végre.

Az előző lépésben kapott (XII) általános képletű vegyületet az alábbi módon alakíthatjuk (I) általános képletű vegyületté: először, a (VII) ál-

talános képletű vegyületet bázis jelenlétében egy megfelelő, R^2R^1NH általános képletű aminnal és N-etil-N-dimetil-amino-propil-karbodiimiddel (EDAC) reagáltatjuk. Megfelelő bázisok lehetnek például a trialkil-aminok, az alkálifém-karbonátok vagy az alkáliföldfém-karbonátok. Ezt a reakciót jellemzően oldószerben, így például acetonitrilben, metilén-kloridban vagy N,N-dimetil-formamidban végezzük, szobahőmérséklet és $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, előnyösen azonban szobahőmérsékleten. A reakciót előnyösen katalitikus adalékanyag, így például N-hidroxi-szuk-cinamid vagy hidroxi-benzotriazol jelenlétében hajtjuk végre.

Az előző reakció termékét ezután a szakember számára jól ismert módszerek szerint redukáljuk. Így például, a redukció végezhető tetrahidrofuránban oldott lítium-alumínium-hidrid alumínium-kloriddal vagy anélkül történő alkalmazásával, vagy tetrahidrofurános borán-metil-szulfiddal, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, előnyösen azonban $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, amelynek eredményeképpen az (I) általános képletű vegyületet kapjuk.

Az olyan (I) általános képletű vegyület, amelyekben X jelentése CHOH-csoport a jelen találmány 7. példájában ismertetett módszerrel analóg módon állíthatók elő. Az olyan (I) általános képletű ve-



gyületek, amelyekben X egy öt- vagy hattagú gyűrű része, a jelen találmány 6. példájában ismertetett módszerrel analóg módon állíthatók elő.

Az 1. és 2. reakcióábrán bemutatott reakciók kiindulási termékei vagy kereskedelmi forgalomban kaphatók, vagy ismert vegyületekből szakember számára jól ismert módszerek szerint előállíthatók.

Azon (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárások, amely vegyületek nem kerülnek a jelen találmány keretein belül részletes ismertetésre a fent leírt reakciók kombinálásával, szakember számára nyilvánvaló módon kivitelezhetők.

A fent ismertetett reakciók végrehajtásánál a nyomás nem játszik jelentős szerepet, hacsak azt külön nem jelezzük. A reakciók során az elfogadott nyomásérték általában 0,5 - 5 bar, ez az érték környelmi szempontokból előnyösen a légköri nyomás, azaz kb. 1 bar.

Az I általános képletű vegyületek („a jelen találmány szerinti aktív vegyületek”), melyek bázikus természetűek, különböző szervetlen és szerves savakkal nagyszámú, különféle sókat képezhetnek. Bár a sóknak állatoknak való beadhatósághoz gyógyászatilag elfogadhatónak kell lenniük, a gyakorlatban gyakran kedvezőbb, ha a reakcióelegyből az I általános képletű vegyületet gyógyászatilag



nem elfogadható só alakjában választjuk el, majd ezt a sót lúgos reagenssel való kezeléssel a szabad bázissá alakítjuk, amit azután gyógyászatilag elfogadható sav-addíciós sóvá alakítunk. A jelen találmány szerinti aktív bázikus vegyületek sav-addíciós sói könnyen előállíthatók oly módon, hogy a bázisos vegyületet a választott ásványi vagy szerves sav lényegében egyenértéknyi mennyiségével kezeljük vizes oldószeres közegben vagy megfelelő szerves oldószerben, mint például metanolban vagy etanolban. Az oldószer óvatos eltávolításával könnyen kaphatjuk a kívánt szilárd sót.

A jelen találmány szerinti aktív vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik beadhatók orálisan (a szájon át), parenterálisan (a gyomor- és bélrendszer megkerülésével), vagy alkalmazhatók helyileg. Ezeket a vegyületeket általánosságban a legkedvezőbben körülbelül 0,01 és körülbelül 250 mg napi mennyiségben adagoljuk, egyszeres, vagy több részre elosztott adagokban (azaz naponta 1-4 adagban), bár a kezelt egyed fajától, súlyától, állapotától, és a választott adagolási módtól függően szükségszerűen előfordulhatnak eltérések. A leginkább kívánatos azonban, ha a választott napi adagok egy kg testsúlyra számítva körülbelül 0,07 mg és körülbelül 21 mg között vannak. Mindazonáltal, a kezelt állatfajtól, a mondott hatóanyagra

adott válaszreakciójától, csakúgy, mint a választott gyógyszerformától, valamint a kezelés időtartamától és hosszától függően előfordulhatnak eltérések. Előfordulhatnak esetek, amelyekben az előzőekben említett tartomány alsó határánál kisebb adagok is több, mint elégségesnek bizonyulnak, míg más esetekben még nagyobb adagok is alkalmazhatók anélkül, hogy bármi káros mellékhatásuk lenne, feltéve, hogy az ilyen, nagy adagokat az alkalmazás során több kisebb, az egész nap folyamán beadott adagra osztjuk el.

A jelen találmány szerinti aktív vegyületek alkalmazhatók önmagukban, vagy gyógyászatilag elfogadható vivőanyagokkal vagy hígító anyagokkal kombinálva, a korábban jelzett háromféle beadási mód bármelyikében, és az ilyen alkalmazások végezhetők egyetlen, vagy többszörös adagokban. Közélebről, a jelen találmány szerinti új terápiás hatóanyagok számos különféle adagolási formában alkalmazhatók, vagyis különféle gyógyászatilag elfogadható, semleges vivőanyagokkal kombinálhatók tablettá, kapszula, szögletes tablettá, pirula, kemény cukorka, por, permet, krém, balzsam, végbélkúp, zselé, paszta, bedörzsölő folyadék, kenőcs, vizes szuszpenzió, injektálható oldat, elixír, szirup, és hasonló formában. A mondott vivőanyagok lehetnek szilárd hígítók vagy töltőanyag-

ok, steril vizes közegek és különféle nem mérgező szerves oldószerek, stb. Az orális készítményekhez ezenkívül hozzáadhatók megfelelő édesítő- és/vagy aromaanyagok. A jelen találmány szerinti, terápiásan hatásos vegyületek az ilyen adagolási formákban általában körülbelül 5,0 és körülbelül 70 súly% közötti koncentrációban vannak jelen.

Az orálisan alkalmazott tabletták tartalmazhatnak különféle töltőanyagokat, úgymint mikrokristályos cellulózt, nátrium-citrátot, kalcium-karbonátot, dikalcium-foszfátot és glicint, valamint különféle, a szétesést elősegítő anyagokat, például keményítőt (mégpedig kedvezően kukorica-, burgonya- vagy tapioka-keményítőt), alginsavat és bizonyos komplex szilikátokat, továbbá a szemcsésítést elősegítő kötőanyagokat, mint például polivinil-pirrolidon, szaccharóz, zselatin vagy akácmézga. Ezenkívül, tablettázási célból gyakran nagyon hasznosak a tapadást elősegítő adalékok, mint például a magnézium-sztearát, a nátrium-lauril-szulfát és a talkum. Hasonló összetételű szilárd készítmények alkalmazhatók zselatin kapszulák tölteteiként is; ilyen összefüggésben előforduló további, kedvező adalékok a laktóz vagy tejcukor, valamint nagy molekulásúlyú polietilén-glikolok. Ha orális adagoláshoz vizes szuszpenzió és/vagy elixír kívánatos, az aktív alkotórész kü-

lönböző édesítő- vagy aromaanyagokkal, színezékekkel vagy színező anyagokkal kombinálható, valamint szükség esetén emulgeáló és/vagy szuszpendálószerekkel, és oldószerekkel, mint például víz, etanol, propilén-glikol, glicerín, és ezeknek különféle kombinációi.

Parenterális alkalmazáshoz a jelen találmány szerinti aktív vegyületek szezám- vagy mogoróolajban, vagy vizes propilén-glikolban készült oldatai használhatók. A vizes oldatok pH-ját szükség szerint pufferoldattal megfelelően be kell állítani (a pH kedvezően nagyobb, mint 8), és a folyékony hígítószerket először izotóniásra (a testnedvekkel azonos ozmózisnyomásúra) kell beállítani. Ezek a vizes oldatok megfelelnek intravénás (a vénába beadott) injekciók céljára. Az olajos oldatok alkalmasak intraartériás, intramuszkuláris (az izomba adott), és szubkután (a bőr alá adott) injekciók céljára. Valamennyi ilyen oldat steril körülmények között, önmagukban ismert, szabványos eljárásokkal könnyen elkészíthető.

A jelen találmány szerinti aktív vegyületek az említett módokon kívül alkalmazhatók helyileg is, ha a bőr gyulladásos állapotait kezeljük, és erre a célra krémek, zselék, gélek, paszták, ragtapaszok, kenőcsök, és hasonló gyógyszerformák

használhatók, a szabványos gyógyszerészeti gyakorlattal összhangban.

Az I általános képletű vegyületek NOS gátló képessége a szakirodalomban leírt eljárásokkal határozható meg. Az I általános képletű vegyületek endoteliális NOS (E-NOS) gátló képessége meghatározható a Schmidt és mtsai. (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88, 365-369 old. (1991)), valamint a Pollock és mtsai. (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88, 10480-10484 old. (1991)) által leírt módszerekkel. Az I általános képletű vegyületek indukálható NOS (I-NOS) gátló képessége meghatározható a Schmidt és mtsai. (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88, 365-369 old. (1991)), valamint a Garley és mtsai. (J. Biol. Chem., 269, 26669-26676 old (1994)) által leírt módszerekkel. Az I általános képletű vegyületek idegi NOS (N-NOS) gátló képessége meghatározható a Bredt és Snyder (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87, 682-685 (1990)) által leírt módszerrel.

Mind a 100 vizsgált, I általános képletű vegyület IC_{50} értéke kisebb, mint $10 \mu\text{mol/l}$, akár az indukálható, akár az idegi NOS gátlásában.

A jelen találmányt a következő példákkal szemléltetjük. Nyilvánvaló azonban, hogy a példák speciális részletei nem jelentik a szabadalom ol-
talmi körének korlátozását. Az olvadáspontokat nem

korrigáltuk. A proton mag-mágneses rezonancia-spektrumokat (^1H NMR) és a ^{13}C mag-mágneses rezonancia-spektrumokat deutero-kloroform (CDCl_3), CD_3OD , vagy CD_3SOCD_3 oldószerben készült oldatokban mértük, a csúcsok helyét a tetrametil-szilán (TMS) jeléhez képest (alacsonyabb térerők felé) kifejezett milliomodrás (ppm) egységekben fejeztük ki. A csúcsok alakját a következőképpen jelöljük: s, szingulett; d, dublett; t, triplett; q, kvartett; m, multipllett; b, széles.

1. példa

6-(2-metoxi-4-[(4-fenetil-piperazin-1-il)-etil]-fenil)-piridin-2-il-amin előállítás

A lépés: 2-izopropoxi-4-bróm-nitrobenzol

Egy kondenzálóval és nitrogéngáz bevezető nyílással ellátott, 500 ml-es gömblombikba 20g (130 mmól) 2-nitro-5-metil-fenolt 29,6 ml (260 mmól) izo-propil-jodidot, 35,9 g (260 mmól) kálium-karbonátot és 250 ml acetonitrilt adunk. A kapott elegyet 24 órán át refluxáltatjuk, majd lehűtjük, és besűrítjük. A maradékot 1 mólos vizes nátrium-hidroxiddal vesszük fel, és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázis sós vízzel mossuk, nátrium fölött szárítjuk, majd az oldószert elpárologtatjuk. A kapott, 21,4 g-nyi maradékot tovább-

bi tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben (kitermelés: 84%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1,35$ (d, $J=6$, 6H), 2,36 (s, 3H), 4,63 (m, $J=6$, 1H), 6,75 (d, $J=8$, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8$, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=21,9$, 72,5, 116,7, 120,9, 125,6, 145,2, 151,5

APCI MS (%): 196 ($M+1$, 100)

Az olajat 200 ml etanolban vesszük fel, és 306 kPa hidrogénnyomás alatt, 10%-os szénre felvitt palládium katalizátor jelenlétében 12 órán át hidrogénezzük.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1,345$ (d, $J=6$, 6H), 2,25 (s, 3H), 3,65 (bs, 2H), 4,51 (m, $J=6$, 1H), 6,6 (m, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=21,0$, 22,4, 37,6, 114,7, 115,3, 121,3, 127,9, 134,7, 145,4,

APCI MS (%): 166 ($M+1$, 100)

B lépés: 3-izopropoxi-4-bróm-toluol

Egy kondenzálóval és nitrogéngáz bevezető nyílással ellátott, 250 ml-es gömblombikba 14,4 g (87,1 mmól) 3-izopropoxi-4-amino-toluolt, 94 ml vizet és 15 ml tömény kénsavat adunk. A kapott elegyet 0 °C-ra hűtjük, és 5 perc alatt, csepegtetve, 6,9 g (100 mmól) nátrium-nitrit 29 ml

vízzel készített oldatát adjuk hozzá, majd 10 per-
cen keresztül kevertetjük. A kapott, vörösesbarna
oldatot 25 g (170 mmól) réz-bromid 18 ml tömény
kénsavval készített, 90 C°-os sűrű oldatához ad-
juk, majd az így kapott elegyet 80 C°-on 2 órán át
kevertetjük. A kevertetés után lehűtjük, vízbe
öntjük, majd metilén-kloriddal extraháljuk. A me-
tilén-kloridos fázist 1 mólos, vizes nátrium-
hidroxid oldattal, vízzel majd sós vízzel mossuk,
nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és olajjá párol-
juk be, amelyet szilikagélen kromatografálva,
eluensként hexán/etil-acetát elegyet alkalmazva,
3,59 g olaj formájú terméket kapunk (kitermelés:
18%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1,35$ (d, $J=6$, 6H), 2,28
(s, 3H), 4,51 (m, $J=6$, 1H), 6,62 (d, $J=7$, 1H), 6,72
(s, 1H), 7,36 (d, $J=7$, 1H)

APCI MS (%): 228/230 (M+1, 100/98)

C. lépés: 2-izopropoxi-4-metil-fenil-bórsav

Egy nitrogéngáz-bevezető nyílással és válaszfal-
lal ellátott, 125 ml-es gömblombikba 3,59 g
(15,7 mmól) 3-izopropoxi-4-bróm-toluolt és 30 ml
száraz tetrahidrofuránt adunk. Az oldatot -70 C°-
ra hűtjük, majd 5 perc alatt 7,5 ml (18,8 mmól)
2,5 mólos, hexános butil-lítium-oldatot adunk hoz-

zá, és $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 5 percen keresztül kevertetjük. Ezután 3,2 ml (18,8 mmól) trietil-borátot adunk hozzá, majd ezt követően $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on további 5 percen keresztül, majd 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakciót 1 mólos sósav hozzáadásával állítjuk meg, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel, majd sós vízzel mossuk, nátrium-szulfát fölötte szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot hexánnal fehér anyaggá trituraljuk, termékként 1,7 g anyaghoz jutunk (kitermelés: 56%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1,39$ (d, $J=6$, 6H), 2,35 (s, 3H), 4,69 (m, $J=6$, 1H), 6,25 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,81 (d, $J=7$, 1H), 7,70 (d, $J=7$, 1H).

D lépés: N-terc-butil-karbonil-6-(2-izopropoxi-4-metil-fenil)-piridin-2-il-amin

Egy nitrogén-gáz-bevezető nyílással és kondenzátorral ellátott, 125 ml-es gömblombikba 3,3 g (16 mmól) 6-bróm-2-(terc-butil-karboxamido)-piridint, 3,1 g (12,8 mmól) 2-izopropoxi-4-metil-fenil-bór-savat, 6,8 g (640 mmól) nátrium-karbonátot, 462 mg (0,4 mmól) tetrakisz-trifenil-foszfín palládiumot, 30 ml etanolt és 3 ml vizet mérünk be, majd az így kapott elegyet 16 órán át refluxáltatjuk, lehűtjük, vízbe öntjük, és etil-

acetáttal extraháljuk. A szerves fázist sós vízzel mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva, eluensként hexán/etil-acetát elegyet alkalmazva, 4,3 g olajat kapunk (kitermelés: 100%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1,27$ (d, $J=6$, 6H), 1,31 (s, 9H), 2,36 (s, 3H), 4,49 (m, 1H), 6,795 (s, 1H), 6,85 (d, $J=8$, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,65 (t, $J=8$, 1H), 8,10 (bs, 1H), 8,12 (d, $J=8$, 1H),

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=21,5$, 110,0, 237,4, 39,7, 371,0, 111,3, 115,8, 121,1, 121,8, 126,9, 130,7, 13,6, 140,0, 151,0, 154,5, 155,2, 176,9

APCI MS (%): 327 ($M+1$, 100)

E lépés: N-terc-butil-karbonil-6-(2-izopropoxi-4-ciano-metil-fenil)-piridin-2-il-amin

Egy nitrogéngáz-bevezető nyílással és kondenzátorral ellátott, 250 ml-es göblombikba 4,1 g (12,6 mmól) N-terc-butil-karbonil-6-(2-izopropoxi-4-metil--fenil)-piridin-2-il-amint, 2,7 g (15,1 mmól) NBS-t, 150 ml szén-terakloridot és 80 mg bisz-(1-ciano-1-azo)-ciklohexánt adunk. A kapott elegyet 8 órán át refluxáltatjuk, miközben a refluxáltatás kezdetétől számított 1 és 2 óra elteltkor további iniciátor-adagokat adunk hozzá. A kapott elegyet lehűtjük, szén-tetrakloriddal szűr-



jük, és bepároljuk. A kapott vörös olajat további tisztítás nélkül használjuk fel.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1,30$ (d, $J=6$, 6H), 1,32 (s, 9H), 4,50 (s, 2H), 4,55 (m, $J=6$, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,06 (d, $J=8$, 1H), 7,6-7,7 (m, 3H), 8,04 (bs, 1H), 8,15 (d, $J=8$, 1H)

MS (%): 405/407 ($M+1$, 98/100)

Az így előállított olajat 150 ml száraz metilén-kloridban vesszük fel, majd 1,9 g, (12,6 mmól) tetraetil-ammónium-cianiddal kezeljük, és a kapott elegyet 13 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Az LCMS egy fő csúcsot mutat $P+1=352$ -nél, és a TLC-n fő nyom jelenik meg $R_f=0,4$ -nél, 20%-os hexános etil-acetátban. A kapott elegyet bepároljuk majd szilikagélen, metilén-kloridos etil-acetát eluens alkalmazásával 328 mg habot kapunk (kitermelés: 7%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1,30$ (d, $J=6$, 6H), 1,33 (s, 9H), 3,77 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,985 (d, $J=8$, 1H), 7,5-7,8 (m, 3H), 8,04 (bs, 1H), 8,16 (d, $J=8$, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=22,0$, 23,6, 27,5, 39,8, 71,4, 112,0, 114,15, 120,4, 121,2, 129,4, 131,5, 131,8, 137,9, 151,1, 153,6, 155,9, 177,1

MS (%): 352 ($M+1$, 100)



F. lépés: N-terc-butil-karbonil-6-(2-izopropoxi-4-karboetoxi-metil-fenil)-piridin-2-il-amin

Egy nitrogéngáz-bevezető nyílással és kondenzátorral ellátott, 100 ml-es gömblombikba 730 ml (2,09 mmól) N-terc-butil-karbonil-6-(2-izopropoxi-4-ciano-metil-fenil)-piridin-2-il-amint és 20 ml etanolt adunk. Az oldatot sósavval telítjük, reflux hőmérsékletre melegítjük, majd egy csepp vizet adunk hozzá és 14 órán át refluxáltatjuk. Az így kapott elegyet lehűtjük, bepároljuk, majd a maradékot metilén--kloriddal vesszük fel, vizes nátrium-hidroxiddal és vízzel mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk, amelynek eredményeképpen 683 mg olajat kapunk (kitermelés: 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1,21$ (t, $J=7$, 3H), $1,24$ (d, $J=6$, 6H), $1,27$ (s, 9H), $3,58$ (s, 2H), $4,11$ (q, $J=7$, 2H), $4,50$ (m, $J=7\text{Hz}$, 1H), $6,90$ (m, 2H), $7,5-7,7$ (m, 3H), $8,11$ (d, $J=8$, 1H), $8,18$ (bs, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=14,2$, $22,0$, $27,5$, $39,8$, $41,5$, $60,9$, $71,0$, $111,8$, $115,7$, $121,2$, $121,8$, $128,3$, $131,1$, $136,0$, $137,8$, $151,1$, $154,2$, $155,4$, $171,3$, $177,1$

MS (%): 399 (M+1, 100)

G lépés: 6-(2-izopropoxi-4-karboxi-metil-fenil)-piridin-2-il-amin

Egy nitrogéngáz-bevezető nyílással és kondenzátorral ellátott, 100 ml-es gömblombikba (1,56 mmól) N-terc-butil-karbonil-6-(2-izopropoxi-4-karboetoxi-metil-fenil)-piridin-2-il-amint és 10 ml etanolt mérünk be, majd az így kapott oldatot refluxálásig melegítjük, majd cseppenként 30 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, és a refluxáltatást további egy órán át folytatjuk. Az oldatot lehűtjük, majd a pH-t 0 C°-on, 1 mólos sósavval 4-5-ös értékre állítjuk be, majd metilénkloriddal, etil-acetáttal és acetonitril/etil-acetát keverékkel extrahálunk. Az egyesített szerves fázisokat szárítva és bepárolva 449 mg habhoz jutunk (kitermelés: 98%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ=1,22 (d, J=6, 6H), 3,69 (s, 2H), 4,47 (m, J=6, 1H), 6,59 (d, J=7, 1H), 6,78 (d, J=8, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,50 (t, J=8, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ=21,9, 43,9, 71,2, 111,7, 112,1, 115,8, 120,0, 122,7, 130,0, 141,3, 142,0, 144,3, 155,0, 184,4

MS (%): 287 (M+1, 100)



H. lépés: 6-[2-izopropoxi-4-N-(fenil-fenetil-piperazin-1-il)-karboxamido-metil-fenil]-piridin-2-il-amin

Egy nitrogéngáz-bevezető nyílással és kondenzátorral ellátott, 100 ml-es gömblombikba 200 mg (0,7 mmól) 6-(2-izo-propoxi-4-karboxi-metil-fenil)-piridin-2-il-amint, 266 mg 1,4 mmól) N-fenetil-piperazint, 537 mg (2,8 mmól) N-etil-N-3-dimetil-amino-propil-karbidimidet, 512 mg (4,2 mmól) N,N-dimetil-4-amino-piridint és 10 ml száraz dimetil-formamidot adunk. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 12 órán át kevertetjük (LCMS: P+1=451, TLC: $R_f=0,2$, 5%-os metanol/metilén-klorid elegy), majd vízbe öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel és sós vízzel mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilika-gélen kromatografáljuk, eluensként metanol/metilén-klorid elegyet alkalmazva, amelynek eredményeképpen 180 mg hab formájú terméket kapunk (kitermelés: 56%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1,24$ (d, $J=6$, 6H), 2,30 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,5 (bs, 2H), 6,38 (d, $J=8$, 1H), 6,86 (m, 2H), 7,1-7,3 (m, 6H), 7,40 (t, $J=8$, 1H), 7,69, (d, $J=8$, 1H)

22,1, 33,4, 41,2, 41,375, 46,1, 52,7, 53,1,
60,1, 71,2, 106,6, 115,2, 115,6, 121,2, 126,1,
128,4, 128,6, 129,2, 131,4, 136,3, 137,3, 140,0,
145,1, 155,6,158,0, 169,3

MS (%): 459 (M+1, 100)

I. lépés: 6-{2-izopropoxi-4-[(4-fenetil-
piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-il-amin

Egy nitrogéngáz-bevezető nyílással és konden-
zátorral ellátott, 100 ml-es gömblombikba 157 mg
alumínium-kloridot és 10 ml száraz tetrahidro-
furánt adunk. Az oldatot 0 C°-ra hűtjük, majd 2,7
ml (2,7 mmól) 1 mólos, tetrahidrofurános lítium-
alumínium-hidridet adunk. A kapott elegyet 20 per-
cen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd
-70 C°-ra hűtjük, és 180 mg 0,39 mmól) 6-[2-
izopropoxi-4-N-(fenetil-piperazin-1-il)-karboxami-
do-metil-fenil]-piridin-2-il-amin 10 ml száraz
tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk hozzá.
A kevertetést további 1 órán át -70 C°-on, majd
2,5 órán át szobahőmérsékleten végezzük (LCMS:
P+1=445), majd a reakciót 5 ml 1 mólos sósav óva-
tos hozzáadásával megállítjuk. További, 20 perces
kevertetés után az elegyet 6 ml 6 mólos, vizes
nátrium-hidroxid oldattal kezeljük, és sok adag
metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist



nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk, amelynek eredményeképpen olajszerű anyagot kapunk, amelyet kromatográfiával tisztítva, eluensként metanol/metilén-klorid elegyet alkalmazva olajhoz jutunk, amelyet éterben oldott sósav alkalmazásával hidroklorid-sóvá alakítva 121 mg termékhez jutunk fehér, szilárd anyag formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1,25$ (d, $J=6$, 6H), 2,6 (m, 12H), 2,8 (m, 4H), 4,44 (m, 6H), 4,5 (bs, 2H), 6,36 (d, $J=8$, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,86 (d, $J=8$, 1H), 7,1-7,3 (m, 6H), 7,40 (t, $J=8$, 1H), 7,65 (d, $J=8$, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=22,16$, 33,59, 33,62, 53,13, 53,17, 60,27, 60,53, 71,22 106,32, 115,53, 115,95, 121,56, 126,05, 128,39, 128,59, 128,70, 131,00, 137,24, 140,27, 141,84, 154,47, 155,33, 158,00

MS (%): 445 ($M+1$, 100)

Elemanalízis: $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 3\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$

számított: C=56,34 H=8,13 N=8,21

mért: C=56,00 H=7,81 N=8,57

2. példa

6-{2-izobutoxi-4-[(4-fenetil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-il-amin előállítása

A lépés: 2-fluor-4-metil-fenil-bórsav

Egy 500 ml-es, háromnyakú, elválasztófallal és nitrogéngáz-bevezetővel ellátott gömblombikba 10,0

g (52,9 mmól) 4-bróm-3-fluor-toluolt és 100 ml száraz tetrahydrofuránt mérünk be. Az így kapott oldatot $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük, majd 25,4 ml (63,5 mmól) 2,5 mólos, hexános butil-lítium oldatot adunk hozzá, miközben ügyelünk arra, hogy az oldat hőmérséklete ne emelkedhessen $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ fölé. A tiszta oldatot $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 1 órán át kevertetjük, majd 10,8 ml (63,5 mmól) trietil-borátot adunk hozzá. Az így kapott elegyet $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 2 órán át kevertetjük, majd szobahőmérsékletre melegítjük, és a kevertetést további 16 órán át folytatjuk. A reakciót tetelített, vizes ammónium-klorid oldat hozzáadásával állítjuk meg, a pH-t 1 mólos sósavval 1-2 körüli értékre állítjuk be, majd az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist sós vízzel mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot hexánnal fehér, szilárd anyaggá trituraljuk, végtermékként 6,1 g, monoaril- és diaril-bórsav keverékéből álló anyagot kapunk (kitermelés: 75%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=2,37$ és $2,41$ (s, 3H), $5,10$ (bd, OH), $6,89$ (m, 1H), $7,01$ (m, 1H), $7,6-8,0$ (m, 1H)



B. lépés: N-terc-butil-karbonil-6-(2-fluor-4-metil-fenil)-piridin-2-il-amin

A terméket az 1. példa D lépésében leírtak szerint, olaj formájában állítjuk elő (kitermelés: 72,5%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1,33$ (s, 9H), 2,38 (s, 3H), 6,955 (d, $J=12$, 1H), 7,04 (d, $J=8$, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,73 (t, $J=8$, 1H), 7,79 (t, $J=8$, 1H), 8,06 (bs, 1H, NH), 8,19 (t, $J=8$, 1H),

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=21,1$, 27,4, 39,75, 112,255, 116,555, 116,8, 120,1, 120,2, 123,7, 125,1, 130,3, 138,6, 141,3, 151,25, 151,6, 159,0, 161,5, 177,05

MS (%): 287 (M+1, 100)

C lépés: N-terc-butil-karbonil-6-(2-izobutoxi-4-metil-fenil)-piridin-2-il-amin

Egy 500 ml-es, háromnyakú, elválasztófallal, kondenzátorral és nitrogéngáz-bevezetővel ellátott gömblombikba 2,4 ml (26,2 mmól) 2-butanolt, és 20 ml száraz tetrahidrofuránt mérünk be. Az oldatot 80 °C-ra melegítjük, majd 1,2 g (60%-os olajos szuszpenzió, 30 mmól) nátrium-hidridet adunk hozzá. A kapott elegyet 80 °C-ra melegítjük, és 1 órán át buborékképződés mellett ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd 2,5 g (8,7 mmól) N-terc-butil-karbonil-6-(2-fluor-4-metil-fenil)-piridin-2-il-



amin 20 ml száraz tetrahydrofuránnal készített oldatát adjuk hozzá, és az így kapott elegyet 24 óráig 80 °C-on tartjuk. Ezután lehűtjük, vízbe öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. a szerves fázis vízzel, majd sós vízzel alaposan mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluensként hexán/etil-acetát elegyet alkalmazva, amelynek eredményeképpen 2,4 g végterméket kapunk, olaj formájában.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0,90 (t, J=7, 3H), 1,22 (d, J=6, 3H), 1,29 (s, 9H), 1,62 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 4,31 (m, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,82 (d, J=8, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,67 (t, J=8, 1H), 8,13 (d, J=8, 1H), 8,19 (bs, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ=19,03, 21,52, 27,41, 29,06, 39,66 75,62, 111,40, 115,25, 121,18, 121,56, 126,73, 130,73, 137,58, 139,97, 150,94, 154,59, 155,54, 176,98

MS (%): 341 (M+1, 100)

D. lépés: 6-{2-izobutoxi-4-[(4-fenetil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-piridin-2-il-amin

Ezen lépéstől kezdve az előállítási eljárás teljes egészében megfelel az 1. példa E-I lépéseiben leírtaknak, amelynek végső lépésében a termé-

ket olaj formájában kapjuk meg, amelyet hidroklorid-sóvá alakítva sárga, amorf, szilárd anyaghoz jutunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=0,90$ (t, $J=7,5$, 3H), 1,21 (d, $J=6$, 3H), 1,62 (m, 2H), 2,63 (m, 10H), 2,80 (m, 6H), 4,27 (m, 1H), 4,41 (bs, 2H), 6,38 (d, $J=8$, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,86 (d, $J=8$, 1H), 7,2-7,4 (m, 6H), 7,41 (d, $J=8$, 1H), 7,65 (d, $J=8$, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=9,61$, 19,03, 29,04, 33,53, 33,60, 53,09, 53,14, 60,22, 60,46, 75,78, 106,18, 115,34, 115,64, 121,20, 125,96, 128,29, 128,42, 128,61, 130,87, 137,08, 140,22, 141,78, 154,48, 155,42, 157,80

MS (%): 459 (M+1, 100)

Elemanalízis: $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

számított: C=60,36 H=7,34 N=9,71

mért: C=60,14 H=7,53 N=9,33

3. példa

6-[2-izobutoxi-4-(4-dimetil-amino-etil)-fenil]-piridin-2-il-amin előállítása

A cím szerinti vegyületet a 2. példában leírt módszer szerint, higroszkópos hidroklorid-só formájában állítjuk elő (kitermelés: 13%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=0,90$ (t, $J=7,5$, 3H), 1,2-1,3 (m, 6H), 1,63 (m, 2H), 2,305 (s, 3H), 2,55 (m, 2H),

2,76 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,38 (bs, 2H), 6,39 (d, J=8, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,85 (d, J=8, 1H), 7,21 (d, J=8, 1H), 7,42 (t, J=8, 1H), 7,64 (d, J=8, 1H)

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ =19,00, 29,04, 29,62, 34,38, 45,35, 61,38, 75,54, 106,18, 115,24, 115,71, 121,16, 128,39, 130,89, 137,11, 141,68, 154,49, 155,42, 157,74

MS (%): 314 (M+1, 100)

HRMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}$: számított: 314,2232, mért: 314,2231

4. példa

6-[2-ciklopentil-oxi-4-(4-dimetil-amino-etil)- -fenil]-piridin-2-il-amin előállítás

A cím szerinti vegyületet a 2. példában leírt módszer szerint, a 2. példa C lépésében a 2-fluor-köztitermék nátrium-hidrides lecserélésénél kiindulási alkoholként ciklopentanolt alkalmazva állítjuk elő (kitermelés: 36%, op.: 80°C°).

^1H -NMR (CDCl_3): δ =1,55 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,81 (m, 4H), 2,29 (s, 6H), 2,53 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 4,41 (bs, 2H), 4,76 (m, 1H), 6,37 (d, J=8, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,83 (d, J=8, 1H), 7,17 (d, J=7, 1H), 7,65 (d, J=8, 1H)

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ =23,78, 30,22, 32,68, 45,35, 61,39, 79,87, 106,15, 114,55, 115,44, 120,85,

125,43, 130,79, 137,08, 141,69, 154,38, 155,35,
157,82

MS (%): 326 (M+1, 100)

5. példa

6-(2-ciklopentil-oxi-4-[(4-fenetil-piperazin-
1-il)-etil]-fenil)-piridin-2-il-amin előállítá-
ása

A cím szerinti vegyületet a 4. példában leírt
módszer szerint állítjuk elő (kitermelés: 60%,
op.>200C°).

¹H-NMR (CDCl₃): δ=1,56 (m, 2H), 1,70 (m, 2H),
1,82 (m, 4H), 2,60 (m, 12H), 2,80 (m, 4H), 4,41
(bs, 2H), 4,75 (m, 1H), 6,38 (d, J=8, 1H), 6,80
(s, 1H), 6,84 (d, J=8, 1H), 7,1-7,3 (m, 6H), 7,40
(t, J=8, 1H), 7,65 (d, J=8, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ=23,785, 30,22, 32,70, 33,66,
53,08, 53,11, 60,245, 60,47, 79,865, 106,18,
114,59, 115,45, 120,91, 125,43, 125,97, 128,31,
128,61, 130,77, 137,11, 140,19, 141,74, 154,33,
155,34, , 157,80

6. példa

6-(2-izopropil-oxi-[N-(2-metil)-propil]4-(pirolidin-3-il)-fenil}-piridin-2-il-amin előállítás

A lépés: N-terc-butil-karbonil-6-(2-fluor-4-bróm-metil-fenil)-piridin-2-il-amin

Egy 250 ml-es, kondenzátorral és nitrogéngáz-bevezetővel ellátott gömblombikba 5,0 g (17,48 mmól) N-terc-butil-karbonil-6-(2-fluor-4-metil-fenil)-piridin-2-il-amint (2. példa B lépésében előállított vegyület), 4,36 g (24,47 mmól) NBS-t, 10 mg azo-bisz-di-(1,1-dimetil-ciklohexil)-nitrilt és 85 ml szén-tetrakloridot adunk. A kapott elegyet hőszugárzó lámpa alatt 30 percig refluxáltatjuk, majd lehűtjük és leszűrjük. A szűrletet bepároljuk, és szilikagélen kromatografáljuk, eluensként hexán/etil-acetát elegyet alkalmazva, amelynek eredményeképpen 5,36 g olaj formájú végterméket kapunk, amelyet izopropanolból kristályosítunk át (kitermelés: 52%, op.: 97-100 C°).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1,32$ (s, 9H), 4,46 (s, 2H), 7,18 (d, $J=11,5$, 1H), 7,24 (d, $J=8$, 1H), 7,49 (d, $J=8$, 1H), 7,74 (t, $J=8$, 1H), 7,88 (t, $J=8$, 1H), 8,06 (bs, 1H), 8,21 (d, $J=8$, 1H)

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ =27,52, 31,90, 39,85 112,92,
116,82, 117,07, 120,37, 120,47, 124,99, 125,03,
126,75, 131,17, 131,20, 138,87, 140,42, 140,51,
150,80, 151,47, 158,99, 161,48, 177,15

MS (%): 366 ($M+1$, 100)

Elemanalízis: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OFBr}$

számított: C=55,90 H=4,97 N=7,46

mért: C=55,57 H=4,79 N=7,46

B lépés: N-terc-butil-karbonil-6-(2-fluor-4-
formil-fenil)-piridin-2-il-amin

Egy 125 ml-es, kondenzátorral és nitrogéngáz-bevezetővel ellátott gömblombikba 5,35 g (14,66 mmól) N-terc-butil-karbonil-6-(2-fluor-4-brómetil-fenil)-piridin-2-il-amint, 36 ml kloroformot és 4,10 g (29,32 mmól) hexametilén-tetramint mérünk be. A kapott elegyet 5 órán át refluxáltatjuk, majd lehűtjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot 29 ml 50%-os, vizes ecetsavval vesszük fel, és 16 órán át refluxáltatjuk. Ezután a kapott elegyet lehűtjük, etil-acetátban oldjuk, majd vizes nátrium-hidroxid oldattal és sós vízzel mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluensként hexán/etil-acetát elegyet alkalmazva, amelynek



eredményeképpen 3,49g olaj formájú végterméket kapunk (kitermelés: 67%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1,325$ (s, 9H), 7,56 (m, 1H), 7,62 (d, $J=11$, 1H), 7,7-7,8 (m, 2H), 8,10 (m, 2H), 8,26 (d, $J=8$, 1H), 9,99 (s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=24,41$, 39,78, 113,65, 116,41, 116,66, 120,67, 120,77, 125,66, 131,63, 137,84, 138,93, 149,83, 151,60, 159,35, 161,86, 177,14, 190,54

MS (%): 301 (M+1, 100)

Elemanalízis: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$

számított: C=67,99 H=5,71 N=9,33

mért: C=67,62 H=5,67 N=9,50

C lépés: Dietil-2-fluor-4-(N-terc-butil-karbonil-6-piridin-2-il-amin)-benzilidén-malonát

Egy 125 ml-es, kondenzátorral és nitrogéngáz-bevezetővel ellátott gömblombikba 2,65 g (8,83 mmól) N-terc-butil-karbonil-6-(2-fluor-4-formil-fenil)-piridin-2-il-amint, 1,41 g (8,83 mmól) dietil-malonátot, 45 ml benzolt, 40 mg (0,44 mmól) piperidint és 10 mg benzoetsavat mérünk be. A kapott elegyet 3 napon keresztül refluxáltatjuk, lehűtjük, majd víz és etil-acetát keverékébe öntjük. A szerves fázis 1 mólos sósavval, vizes nátrium-bikarbonát oldattal és sós vízzel mossuk, nátrium-



szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluensként hexán/etil-acetát elegyet alkalmazva, amelynek eredményeképpen 3,14 g, sárga olaj formájú végterméket kapunk, amelyet 2-propanolból kristályosítunk át (kitermelés: 67%, op.:97-100 C°).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1,32$ (m, 15H), 4,29 (q, $J=7$, 2H), 4,34 (q, $J=7$, 2H), 7,24 (d, $J=12$, 1H), 7,32 (d, $J=8$, 1H), 7,53 (d, $J=7$, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,75 (t, $J=8$, 1H), 7,96 (t, $J=8$, 1H), 8,05 (bs, 1H), 8,22 (d, $J=8$, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=13,94$, 14,12, 27,51, 39,85, 61,89, 61,97, 113,27, 116,75, 117,00, 120,53, 120,63, 125,63, 125,66, 127,77, 131,10, 131,13, 135,09, 135,17, 138,95, 139,89, 150,29, 151,53, 159,04, 161,55, 163, 76, 166,20, 177,16

MS (%): 443 (M+1, 100)

Elemanalízis: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}$

számított: C=65,15 H=6,15 N=6,33

mért: C=64,88 H=6,18 N=6,59

D lépés: Etil-3-[fluor-4-(N-terc-butyl-karbonil-6-piridin-2-il-amin)-fenil-3-ciano-propionát

Egy 125 ml-es, kondenzátorral és nitrogéngáz-bevezetővel ellátott gömblombikba 3,12 mg (7,05

mmól) dietil-2-fluor-4-(N-terc-butyl-karbonil-6-piridin-2-il-amin)-benzilidén-malonátot, és 100 ml etanolt mérünk be. A kapott oldathoz kevertetés közben 4060 mg (7,05 mmól) kálium-cianid 1,8 ml vízzel készített oldatát adjuk, majd az így kapott elegyet szobahőmérsékleten 3 napig kevertetjük. Ezután 38 órán keresztül 60 C°-os hőmérsékleten tartjuk, lehűtjük, majd a reakciót híg sósavval állítjuk le, etil-acetátban oldjuk, savval majd sós vízzel mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva, eluensként hexán/etil-acetát elegyet alkalmazva 1,88 g olajszerű anyaghoz jutunk (kitermelés: 67%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ=1,24 (t, J=7, 3H), 1,32 (s, 9H), 2,93 AB_q, J=8, Δv=58, 2H), 4,17 (m, 2H), 4,33 (t, J=7, 1H), 7,19 (d, J=11, 1H), 7,26 (d, J=8, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,75 (t, J=8, 1H), 7,94 (t, J=8, 1H), 8,05 (bs, 1H), 8,225 (d, J=8, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ=14,0, 27,4, 32,5, 39,6, 39,8, 61,6, 113,0, 115,4, 115,7, 119,2, 120,6, 123,4, 127,6, 127,7, 131,7, 137,0, 138,9, 150,3, 151,4, 159,1, 161,6, 168,7, 177,1

APCI MS (%): 398 (M+1, 100)

E lépés: N-terc-butyl-karbonil-6-[2-fluor-4-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-il-amin

Egy 125 ml-es Paar lombikba 1,88 g (4,73 mmól) etil-3-[fluor-4-(N-terc-butyl-karbonil-6-piridin-2-il-amin)-fenil-3-ciano-propionátot, 35 ml etanol, 1g 10%-os szénre felvitt palládiumot és 2 ml 6 mólos sósavat mérünk be. Az elegyet 272 kPa nyomású hidrogénatmoszféra alatt 20 órán keresztül rázzuk, celiten szűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. A maradékot etil-acetáttal vesszük fel, vizes nátrium-hidroxiddal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot 35 ml száraz tetrahidrofuránnal vesszük fel, 3,5 ml trietil-aminnal kezeljük, majd 18 órán át refluxáltatjuk. Az így kapott elegyet lehűtjük, híg sósavval és sós vízzel mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagél-kromatográfiával tisztítva, eluensként hexán/etil-acetát elegyet alkalmazva 394 mg szilárd anyaghoz jutunk (kitermelés: 23%, op.: 162-165 C°).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1,31$ (s, 9H), 2,59 (AB_q , $J=8$, $\Delta\nu=112$, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 7,01 (d, $J=12$, 1H), 7,10 (d, $J=8$, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,73 (t, $J=8$, 1H), 7,84 (t, $J=8$, 1H), 8,20 (d, $J=8$, 1H), 8,23 (bs, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ =27,465, 37,8, 39,6 39,9,
49,2, 112,9, 114,6 120,2, 120,3, 122,7, 125,6,
128,2, 129,0, 131,3, 138,9, 145,7, 150,9, 151,6,
15,2, 161,7, 177,3, 177,5

MS (%): 356 (M+1, 100)

Elemanalízis: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}$

számított: C=67,59 H=6,24 N=11,82

mért: C=67,49 H=6,37 N=11,76

F lépés: 6-[2-fluor-4-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-
-fenil]-piridin-2-il-amin

Az előző lépésben előállított N-terc-butil-karbonil-6-[2-fluor-4-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-il-amint 90°C -on, 6N sósavval 18 órán át blokkoljuk, majd szobahőmérsékleten, 2 napon át N-etil-N-izopropil-karbodiimiddel, trietil-amino N-hidroxibenzotriazollal, és acetonitrilben oldott 4-dimetil-amino-piridinnel kezeljük. A kapott elegyet etil-acetáttal és vízzel dolgozzuk fel, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot szilikagél-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként metanol/metilén kloridot alkalmazva. Végtermékként 167 mg szilárd anyaghoz jutunk (kitermelés: 47%, op.: $185-188^\circ\text{C}$).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=2,49$ (AB_q , $J=8$, $\Delta\nu=108$, 2H), $3,22$ (m , 1H), $3,60$ (m , 2H), $4,90$ (bs , 2H), $6,38$ (d , $J=8$, 1H), $6,87$ (m , 2H), $6,97$ (d , $J=8$, 1H), $7,35$ (t , $J=8$, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=37,6$, $39,3$, $49,1$, $108,0$, $114,1$, $122,4$, $126,3$, $131,0$, $138,2$, $144,6$, $150,6$, $158,6$, $158,8$, $161,3$, $177,9$

MS (%): 272 ($\text{M}+1$, 100)

G lépés: 6-[2-fluor-4-(pirrolidin-3-il)-
fenil]-piridin-2-il-amin

Egy 25 ml -es, nitrogéngáz-bevezetővel ellátott gömblombikba 160 mg ($0,59\text{ mmól}$) 6-[2-fluor-4-(2-oxo--pirrolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-il-amint, és 8 ml száraz tetrahidrofuránt mérünk be. A kapott oldatot $-70\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtjük, majd $5,9\text{ ml}$ ($0,59\text{ mmól}$) 1 mól os, tetrahidrofurános lítium-alumínium-hidrid oldatot adunk hozzá. Az elegy hőmérsékletét szobahőmérsékletre emeljük, majd 2 napon keresztül kevertetjük. A reakciót híg, vizes nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával óvatosan megállítjuk, majd a kapott anyagot etil-acetáttal és vizes nátrium-hidroxid oldattal vesszük fel, és az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk, amelynek eredményeképpen nyers, olajszerű termékhez jutunk,



amelyet tisztítás nélkül használtunk fel a következő lépésben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1,8-2,0$ és $2,2-2,4$ (m, 2H),
 $2,6-3,7$ (m, 5H), $4,80$ (bs, 2H), $6,41$ (d, $J=8$, 1H),
 $6,92$ (m, 2H), $7,01$ (d, $J=8$, 1H), $7,21$ (d, $J=8$, 1H),
 $7,395$ (t, $J=8$, 1H), $7,66$ (t, $J=8$, 1H), $7,71$ (m, 1H)

MS (%): 258 ($M+1$, 100)

H lépés: 6-(2-fluor[N-(2-metil)-propil]-4-(pirrolidin-3-il)-fenil)-piridin-2-il-amin

Egy 25 ml-es, nitrogéngáz-bevezetővel ellátott gömblombikba 151 mg (0,587 mmól) 6-[2-fluor-4-(pir-rolidin-3-il)-fenil]-piridin-2-il-amint, 85 mg (1,175 mmól) izobutir-aldehidet, 74 mg (1,175 mmól) nátrium-ciano-bórhidridet, és 6 ml metanolt mérünk be. Az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át kevertetjük, majd híg sósavba öntjük, és etil-acetáttal mossuk. A vizes fázis pH-értékét 1 mól, vizes nátrium-hidroxiddal 12-re állítjuk be, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát fölött szárítjuk, bepároljuk, majd szilikagél-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként metanol/metilén-klorid elegyet alkalmazva. Végtermékként 25 mg olajszerű anyaghoz jutunk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=0,94$ (d, $J=6$, 6H), $1,7-1,9$ (m, 2H), $2,32$ (m, 3H), $2,55$ (m, 1H), $2,74$ (m, 2H),

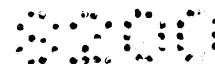
2,98 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 4,49 (bs, 2H), 6,44 (d, J=8, 1H), 7,05 (d, J=12, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,46 (t, J=8, 1H), 7,79 (t, J=8, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ=21,0, 27,2, 33,0, 42,7, 54,7, 61,9, 64,7, 107,2, 114,6, 114,7, 123,2, 125,4, 130,5, 137,9, 148,4, 151,6, 158,1, 159,0, 161,5

MS (%): 314 (M+1, 100)

I lépés: 6-{2-izopropoxi-[N-(2-metil)-propil]-4-(pirrolidin-3-il)-fenil}-piridin-2-il-amin

Egy 25 ml-es, kondenzátorral és nitrogéngáz-bevezetővel ellátott gömblombikba 24 mg (0,077 mmól) 6-{2-fluor[N-(2-metil)-propil]-4-(pirrolidin-3-il)-fenil}-piridin-2-il-amint és 3 ml száraz dimetil-formamidot mérünk be. Az így kapott oldatot 80 C°-ra melegítjük, majd 46 mg (0,767 mmól) 2-propanolt és 37 mg (0,920 mmól) nátrium-hidridet (60%-os, olajos diszperzió. A kapott elegyet 100 C°-on 18 órán át kevertetjük, majd lehűtjük és bepároljuk. A maradékot dioxánnal és 1 mólos, vizes nátrium-hidroxid oldattal kezeljük, a szobahőmérsékleten esetlegesen keletkezett N-formilezett melléktermékek eltávolítása céljából. Az elegyet 0,5 mólos, vizes nátrium-hidroxid oldattal és etil-acetáttal osztjuk meg, a szerves fázist sós



vízzel mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot preparatív lemezre kivitelezett szilikagél-kroma-tográfiával tisztítjuk, eluensként metanol/metilén-klorid/am-mónia elegyet alkalmazva, amelynek eredményeképpen 24 mg, olaj-szerű anyaghoz jutunk, amelyet hidroklorid-sóvá alakítunk (kitermelés: 89%, op.: 118-138 C°).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=0,96$ (d, $J=7$, 6H), 1,25 (d, $J=6$, 6H), 1,8 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 2,4 (m, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 4,45 (m, 3H), 6,395 (d, $J=8$, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,22 (t, $J=8$, 1H), 7,42 (t, $J=7$, 1H), 7,64 (d, $J=8$, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=21,0$, 22,2, 27,2 33,1, 43,2, 55,0, 62,0, 64,75, 71,2, 106,4, 114,5, 115,6, 119,9, 128,7, 131,0, 137,3, 146,4, 154,4, 155,4, 157,9

MS (%): 354 (M+1, 100)

7. példa

1-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-izopropoxi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etanol előállítás

A lépés: N-terc-butil-karbonil-6-(2-izopropoxi-4-formil-fenil)-piridin-2-il-amin

Egy 250 ml-es, kondenzátorral és nitrogéngáz-bevezetővel ellátott gömblombikba 4,85 g (11,97

mmól) N-terc-butil-karbonil-6-(2-izopropoxi-4-bróm-metil-fenil)-piridin-2-il-amint (az 1. példa E lépésében előállított vegyület), 3,35 g (23,95 mmól) hexametilén-tetramint és 30 ml kloroformot adunk, majd az így kapott elegyet 2 órán át refluxáltatjuk. A kapott elegyet besűrítjük, majd 24 ml, 1:1 arányú ecetsav:víz eleggyel vesszük fel és 5 órán át refluxáltatjuk. Az így kapott anyagot lehűtjük, pH értékét vizes nátrium-hidroxid oldattal 10-re állítjuk be, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist sós vízzel mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagél-kromatográfiával tisztítva, eluensként hexán/etil-acetát elegyet alkalmazva 2,995 g fehér, szilárd anyaghoz jutunk (kitermelés: 74%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1,32$ (m, 15H), 4,68 (szeptett, $J=6$, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,51 (d, $J=8$, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,72 (t, $J=8$, 1H), 7,90 (d, $J=8$, 1H), 8,05 (bs, 1H), 8,20 (d, $J=8$, 1H), 9,99 (s, 1H)

MS (%): 341 (M+1, 100)

B lépés: N-terc-butil-karbonil-6-(2-izopropoxi-4-oxiranyl-fenil)-piridin-2-il-amin

Egy 100 ml-es, kondenzátorral és nitrogéngáz-bevezetővel ellátott gömblombikba 2,99 g (8,79



mmól) N-terc-butil-karbonil-6-(2-izopropoxi-4-formil-fenil)-piridin-2-il-amint, 1,79 g (8,79 mmól) trimetil-szulfónium-jodidot, 0,98 g (17,59 mmól) porított kálium-hidroxidot, 44 ml acetonitrilt és 5 ml vizet mérünk be. Az így kapott elegyet 60 C°-ra melegítjük, 2,5 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd lehűtjük, leszűrjük, és bepároljuk. A kapott, sárga, olajszerű anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=1,27 (d, J=6, 6H), 1,32 (s, 9H), 2,76 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 4,54 szeptett, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,97 (d, J=8, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 8,05 (bs, 1H), 8,13 (d, J=8, 1H)

MS (%): 355 (M+1, 100)

C lépés: 1-[N-terc-butil-karbonil-4-(6-amino-piridin-2-il)-3-izopropoxi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etanol

Egy 25 ml-es, kondenzátorral és nitrogéngáz-bevezetővel ellátott gömblombikba 300 mg (0,847 mmól) N-terc-butil-karbonil-6-(2-izopropoxi-4-oxiranil-fenil)-piridin-2-il-amint, 193 mg 1,017 mmól) N-fenetil-piperazint, 9 ml acetonitrilt és 0,85 ml vizet mérünk be. A kapott elegyet 80 C°-ra melegítjük, és 20 órán át ezen a hőmérsékleten

tartjuk, majd lehűtjük, és etil-acetáttal és vizes nátrium-bikarbonáttal osztjuk meg. A szerves fázist elválasztjuk, sós vízzel mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagél-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként metanol/metilén-klorid/ammónium-hidroxid elegyet alkalmazva, amelynek eredményeképpen 283 mg piszkosfehér habot kapunk (kitermelés: 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=1,27$ (d, $J=6$, 6H), 1,31 (s, 9H), 2,4-2,9 (m, 15H), 4,56 (szeptett, $J=6$, 1H), 4,75 (m, 1H), 6,99 (d, $J=8$, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,1-7,3 m5h, 7,1-7,3 (m, 5H), 7,58 (d, $J=8$, 1H), 7,67 (m, 2H), 8,08 (bs, 1H), 8,13 (d, $J=8$, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=22,05$, 27,45, 33,53, 39,71, 53,18, 60,36, 65,95, 68,41, 70,99, 111,54, 112,10, 118,26, 121,18, 126,01, 128,34, 128,61, 130,80, 137,67, 140,09, 114,34, 150,98, 154,29, 155,47, 176,99

MS (%): 545 ($M+1$, 100)

D lépés: 1-[4-(6-amino-piridin-2-il)-3-izopropoxi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etanol

Egy 25 ml-es, kondenzátorral és nitrogéngáz-bevezetővel ellátott gömblombikba 283 mg (0,52



mmól) 1-[N-terc-butyl-karbonil-4-(6-amino-piridin-2-il)-3-izopropoxi-fenil]-2-(4-fenetil-piperazin-1-il)-etanolt, 5 ml dioxánt és 10 ml 10%-os, vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk. A kapott elegyet 3 napon keresztül refluxáltatjuk, lehűtjük, vízbe öntjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist sós vízzel mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot szilikagél-kromatográfiával tisztítjuk, eluensként metanol/metilén-klorid/ammónium-hidroxid elegyet alkalmazva, amelynek eredményeképpen 203 mg, olajszerű anyag formájában kapjuk a cím szerinti vegyületet, amelyet tetrahidrofurán-ban oldott hidrogén-klorid alkalmazásával hidroklorid-sóvá alakítunk (kitermelés: 86%, op.: 148-165 C°).

¹H-NMR (CDCl₃): δ=1,27 (d, J=6, 6H), 2,6-2,9 (m, 15H), 4,48 (bs, 2H), 4,52 (szeptett, J=6, 1H), 4,74 (m, 1H), 6,385 (d, J=8, 1H), 6,97 (d, J=8, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,1-7,3 m6h, 7,1-7,3 (m, 6H), 7,41 (t, J=8, 1H), 7,70 (d, J=8, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ=22,16, 33,62, 53,03, 53,27, 60,45, 66,04, 68,57, 71,19, 106,47, 112,56, 115,62, 118,46, 126,09, 128,42, 128,70, 129,75, 130,97, 137,27, 140,22, 143,81, 154,35, 155,52, 158,01

MS (%): 461 (M+1, 100)

Elemanalízis: $C_{28}H_{36}N_4O_2 \cdot 3HCl \cdot 2H_2O$

számított: C=55,49 H=7,15 N=9,24

mért: C=55,50 H=7,38 N=8,97

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű vegyületek, ahol
X jelentése CHOH- , $\text{CH}_2\text{-}$, vagy CHR^{10} általános képletű csoport, ahol
az X-ben lévő R^{10} szubsztituens, az X mellett lévő CH_2 csoport és az NR^1R^2 általános képletű csoport nitrogénatomja együtt egy 5 vagy hattagú telített gyűrűt alkotnak,
 R^1 , R^2 , R^3 illetve R^4 jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport, tetrahydro-naftalin, aril- vagy aralkilcsoport, ahol
az aril-csoport, illetve az aralkil-csoport aril-lánca egyenes vagy elágazó szénláncú, és 1-6 szénatomot tartalmaz, és ahol
az 1-6 szénatomos alkilcsoport, a tetrahydro-naftalin valamint az aralkilcsoport aril-lánca adott esetben 1-3, előnyösen 0-2 szubsztituenssel helyettesített lehet, amely szubsztituensek egymástól függetlenül halogénatom, így például klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom; nitro-, hidrox-, ciano-, amino-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy 1-4 szénatomos alkil-amino csoportok lehetnek, vagy

R^1 és R^2 a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt piperazin-, piperidin- vagy pirrolidin--gyűrűt vagy egy 6-14 tagú, 1-3 nitrogénatomot és a fennmaradó tagokként szénatomokat tartalmazó azabicyklusos gyűrűt alkotnak, és ahol az említett piperazin, piperidin vagy pirrolidin-gyűrűk adott esetben egy vagy több előnyösen 0-2 szubsztituenssel helyettesítettek, ahol az említett szubsztituensek egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-amino-, vagy di-(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport; 5 vagy hattagú, 1-4, a gyűrűben lévő nitrogénatomot tartalmazó, fenil-csoporttal helyettesített heterociklusos csoport, benzoil-, benzoil-metil-, benzil-karbonil-, fenil-amino-karbonil-, fenil-etil- vagy fenoxi-karbonil-csoportok lehetnek, és ahol a korábbiakban említett szubsztituensek bármely fenil-lánca egy vagy több, előnyösen 0-2 szubsztituenssel helyettesített lehet, amely szubsztituensek egymástól függetlenül halogénatom, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, nitro-, amino-, trifluor-metil- vagy



trifluor-metoxi-csoportok lehetnek, és ahol

R^3 és R^4 a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy adott esetben helyettesített, 3-8 tagú karbociklusos gyűrűt alkotnak, valamint ezen vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol R^1 és R^2 a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt egy (a), (b), (c), (d) vagy (e) képletű csoportot alkotnak, ahol

R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil-, naftil-, 1-6 szénatomos alkil-C(=O)-, HC(=O)-, 1-6 szénatomos alkoxi-C(=O)-, fenil-C(=O)-, naftil-C(=O)-vagy $R^8R^9NC(=O)$ -csoport, ahol R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport, és

R^7 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, fenil-, naftil-, fenil-1-6 szénatomos alkil- vagy naftil-1-6 szénatomos alkilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol R^1 és R^2 a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt



egy adott esetben szubsztituált piperidin, piperazin, pirrolidin vagy 3-aza-biciklo-[3.1.0]hex-6-il-amin gyűrűt alkotnak.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyület ahol R^3 és R^4 a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy adott esetben szubsztituált, 3-8 tagú karbo-ciklusos gyűrűt alkotnak.

5. Gyógyászati készítmény migrén, gyulladásos betegségek, asztma, agyvérzés, akut és krónikus fájdalom, hipovolémiás (a keringő vérmennyiség csökkenéséből eredő) (a keringő vérmennyiség csökkenéséből eredő) sokk, baleseti sokk, reperfúziós (a keringés újraindításával kapcsolatos) sérülés, Crohn-kór, fekélyes vastagbélgyulladás, fertőzőes sokk, szklerózis multiplex, az AIDS-el (szerzett immunhiányos tünetegyüttes) kapcsolatos értelmi leépülés, az idegrendszer leépülésével kapcsolatos betegségek, idegi mérgezés, Alzheimer-kór, vegyi anyagoktól való függőség és szenvedélybetegség (például drogoktól, alkoholtól és nikotintól való függőség), Parkinson-kór, hányás, epilepszia, szorongás, kedélybetegség, depresszió (így például előrehaladott depresszív rendellenességek és disztímia), a fejét ért baleset, felnőttkori légzőszervi elégtelenség

tünetegyüttese (adult respiratory distress syndrome, ARDS), morfinnal kiváltott tolerancia és megvonási tünetek, bélgyulladás, csontizületi gyulladás, reumás izületi gyulladás, ovuláció, tá-
gulásos szívizombetegség, akut gerincoszlop sér-
lés, Huntington-kór, Parkin-son-kór, zöldhályog,
foltos elfajulás, cukorbetegséggel összefüggő
idegrendszeri rendellenesség, cukorbetegséggel
összefüggő vese-rendellenesség, valamint rák keze-
lésére vagy megelőzésére emlősökben, amely az 1.
igénypont szerinti vegyületek ezen betegségek ke-
zelésre vagy megelőzésére alkalmas, hatásos meny-
nyiségét és egy gyógyászatilag elfogadható hordo-
zót tartalmaz.

6. Eljárás migrén, gyulladásos betegségek,
asztma, agyvérzés, akut és krónikus fájdalom,
hipovolémiás (a keringő vérmennyiség csökkenéséből
eredő) (a keringő vérmennyiség csökkenéséből ere-
dő) sokk, baleseti sokk, reperfúziós (a keringés
újraindításával kapcsolatos) sérülés, Crohn-kór,
fekélyes vastagbélgyulladás, fertőzőes sokk,
szklerózis multiplex, az AIDS-el (szerzett immu-
hiányos tünetegyüttes) kapcsolatos értelmi leépü-
lés, az idegrendszer leépülésével kapcsolatos be-
tegségek, idegi mérgezés, Alzheimer-kór, vegyi
anyagoktól való függőség és szenvedélybetegség



(például drogoktól, alkoholtól és nikotintól való függőség), Parkinson-kór, hányás, epilepszia, szorongás, kedélybetegség, depresszió (így például előrehaladott depresszív rendellenességek és disztímia), a fejet ért baleset, felnőttkori légzőszervi elégtelenség tünetegyüttese (adult respiratory distress syndrome, ARDS), morfinnal kiváltott tolerancia és megvonási tünetek, bélgyulladás, csontizületi gyulladás, reumás izületi gyulladás, ovuláció, tágulásos szívizombetegség, akut gerincoszlop sérülés, Huntington-kór, Parkinson-kór, zöldhályog, foltos elfajulás, cukorbetegséggel összefüggő idegrendszeri rendellenesség, cukorbetegséggel összefüggő vese-rendellenesség, valamint rák kezelésére vagy megelőzésére emlősökben, amelynek során az arra rászoruló egyednek az 1. igénypont szerinti vegyületek ezen betegségek kezelésre vagy megelőzésére alkalmas, hatásos mennyiségét adjuk be.

7. A NOS emlősökben történő gátlására alkalmas gyógyászati készítmény amely az emlősökben történő, NOS gátlására alkalmas mennyiségű 1. igénypont szerinti vegyületet valamint egy gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

8. Eljárás NOS gátlására emlősökben, amelynek során az arra rászoruló egyednek a az 1. igénypont szerinti vegyületek NOS gátló, hatásos mennyiségét adjuk be.

9. Gyógyászati készítmény migrén, gyulladásos betegségek, asztma, agyvérzés, akut és krónikus fájdalom, hipovolémiás (a keringő vérmennyiség csökkenéséből eredő) (a keringő vérmennyiség csökkenéséből eredő) sokk, baleseti sokk, reperfüziós (a keringés újraindításával kapcsolatos) sérülés, Crohn-kór, fekélyes vastagbélgyulladás, fertőzőes sokk, szklerózis multiplex, az AIDS-el (szerzett immunhiányos tünetegyüttes) kapcsolatos értelmi leépülés, az idegrendszer leépülésével kapcsolatos betegségek, idegi mérgezés, Alzheimer-kór, vegyi anyagoktól való függőség és szenvedélybetegség (például drogoktól, alkoholtól és nikotintól való függőség), Parkinson-kór, hányás, epilepszia, szorongás, kedélybetegség, depresszió (így például előrehaladott depresszív rendellenességek és disztímia), a fejét ért bal eset, felnőttkori légzőszervi elégtelenség tünetegyüttese (adult respiratory distress syndrome, ARDS), morfinnal kiváltott tolerancia és megvonási tünetek, bélgyulladás, csontizületi gyulladás, reumás izületi gyulladás, ovuláció, tágulásos szívizombetegség, akut gerincoszlop sérü-

lés, Huntington-kór, Parkin-son-kór, zöldhályog, foltos elfajulás, cukorbetegséggel összefüggő idegrendszeri rendellenesség, cukorbetegséggel összefüggő vese-rendellenesség, valamint rák kezelésére vagy megelőzésére emlősökben, amely az 1. igénypont szerinti vegyületek NOS gátló, hatásos mennyiségét és egy gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

10. Eljárás migrén, gyulladásos betegségek, asztma, agyvérzés, akut és krónikus fájdalom, hipovolémiás (a keringő vérmennyiség csökkenéséből eredő) (a keringő vérmennyiség csökkenéséből eredő) sokk, baleseti sokk, reperfüziós (a keringés újraindításával kapcsolatos) sérülés, Crohn-kór, fekélyes vastagbélgyulladás, fertőzőes sokk, szklerózis multiplex, az AIDS-el (szerzett immunhiányos tünetegyüttes) kapcsolatos értelmi leépülés, az idegrendszer leépülésével kapcsolatos betegségek, idegi mérgezés, Alzheimer-kór, vegyi anyagoktól való függőség és szenvedélybetegség (például drogoktól, alkoholtól és nikotintól való függőség), Parkinson-kór, hányás, epilepszia, szorongás, kedélybetegség, depresszió (így például előrehaladott depresszív rendellenességek és disztímia), a fejét ért baleset, felnőttkori légzőszervi elégtelenség tünetegyüttese (adult

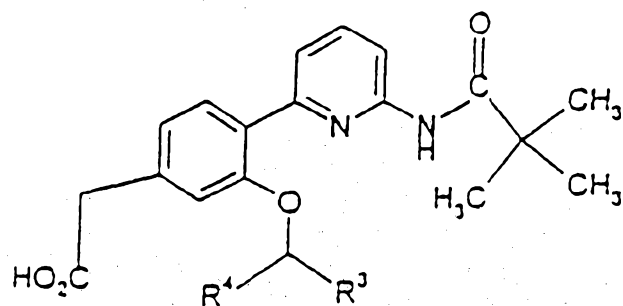
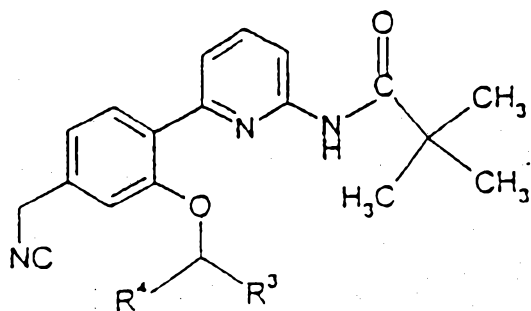
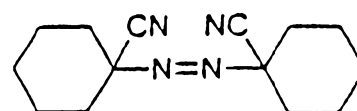
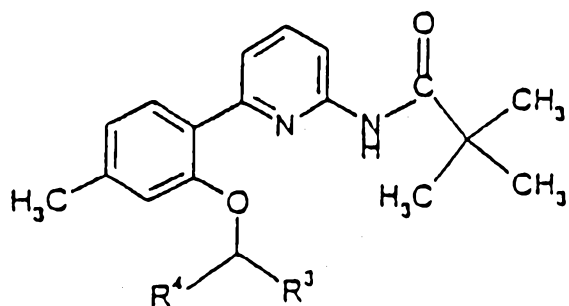
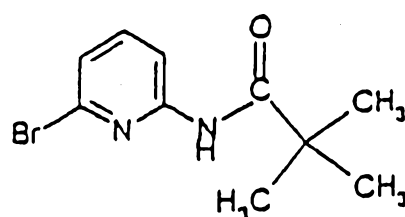
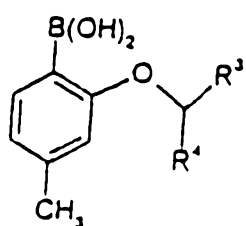
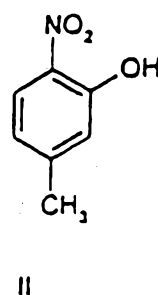
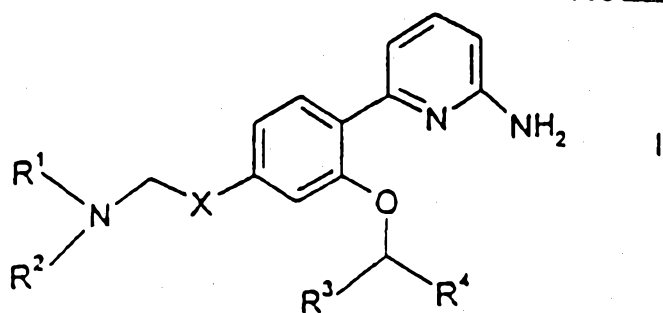
respiratory distress syndrome, ARDS), morfinnal kiváltott tolerancia és megvonási tünetek, bélgyulladás, csontizületi gyulladás, reumás izületi gyulladás, ovuláció, tágulósos szívizombetegség, akut gerincoszlop sérülés, Huntington-kór, Parkinson-kór, zöldhályog, foltos elfajulás, cukorbetegséggel összefüggő idegrendszeri rendellenesség, cukorbetegséggel összefüggő vese-rendellenesség, valamint rák kezelésére vagy megelőzésére emlősökben, amelynek során az arra rászoruló egyednek az 1. igénypont szerinti vegyületek NOS gátló hatásos mennyiségét adjuk be.

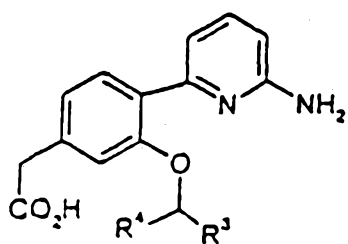
+ 5 lap rajz

A meghatalmazott

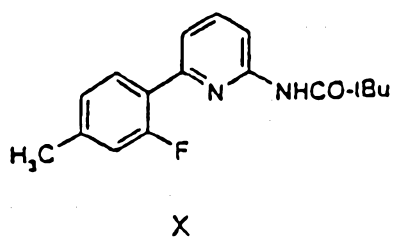
Dr. Szentpéteri Ádám
székhelyi orvos
sz. C. és B. körzeti
H-1052 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950; Fax: 34-24-323

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

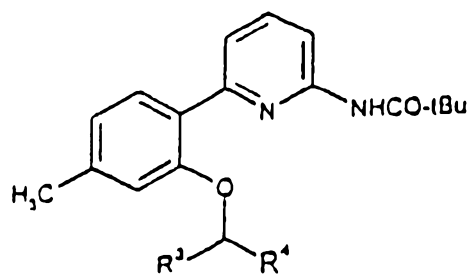




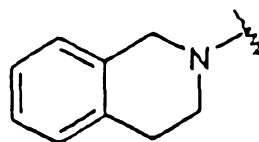
IX



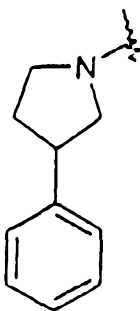
X



XI



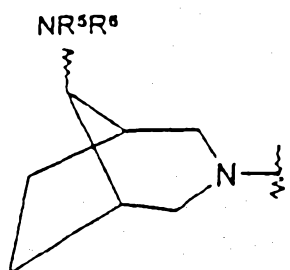
(a)



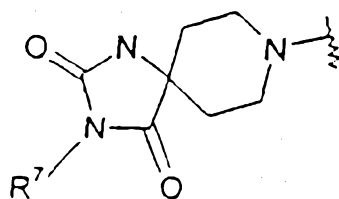
(b)



(c)



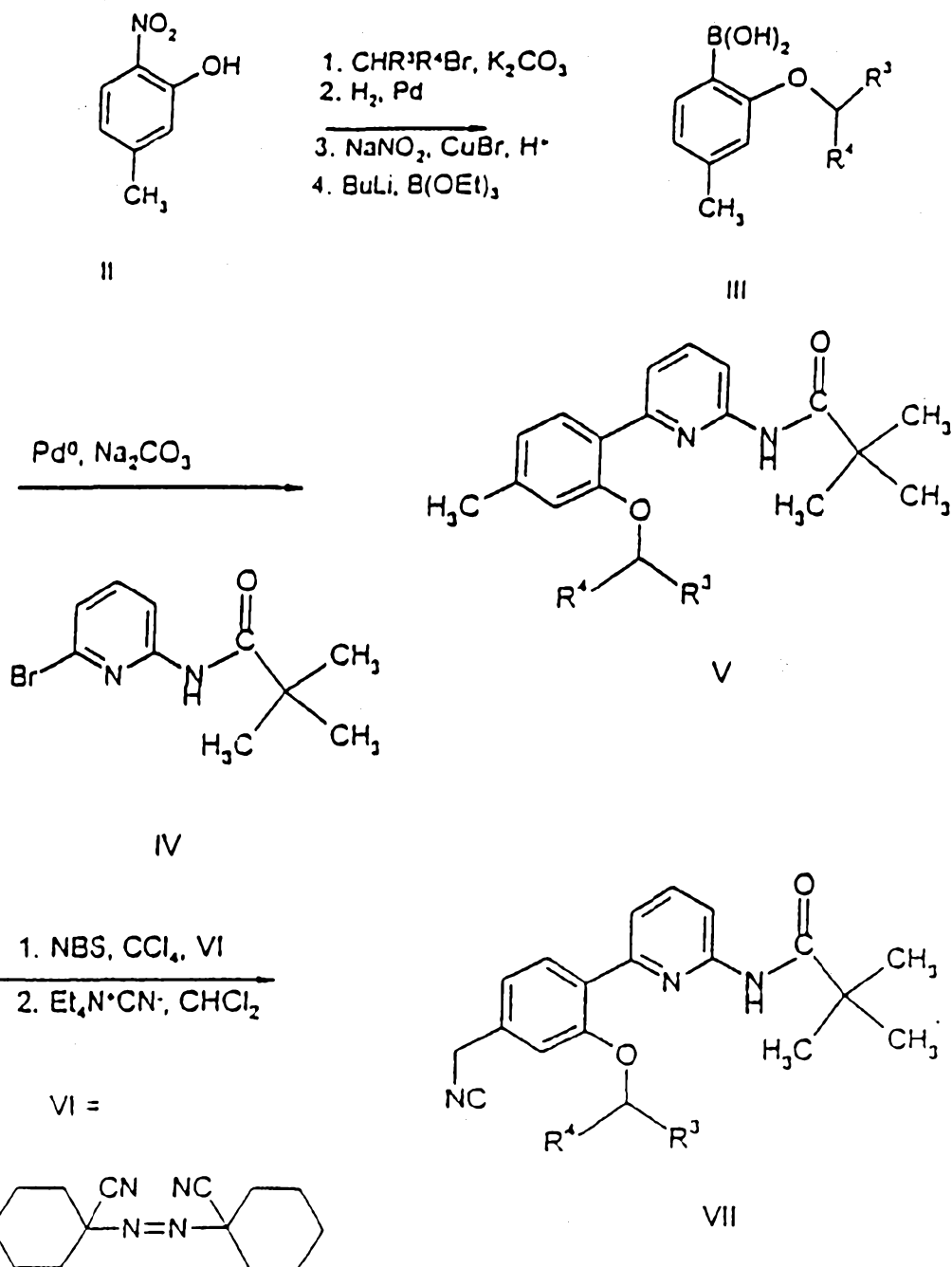
(d)



(e)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1. reakcióvázlat

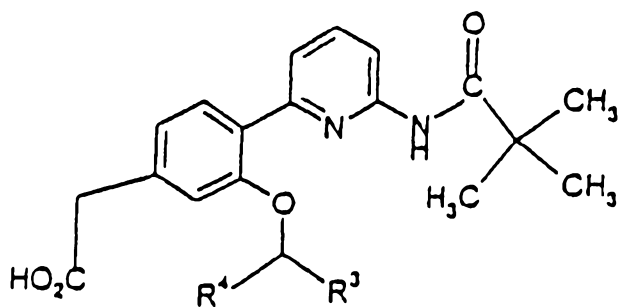


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1. reakcióvázlat (folytatás)

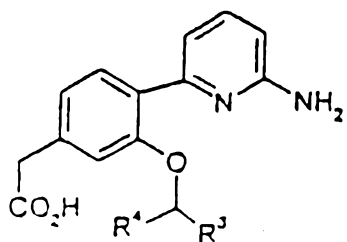
VII

HCl, H₂O, EtOH

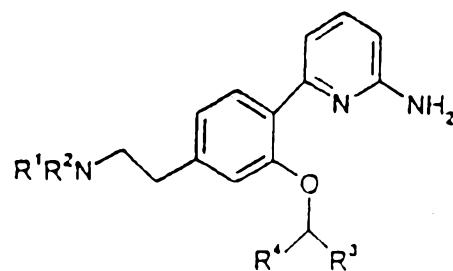


NaOH, EtOH/H₂O

VIII



1. R¹R²NH, EDAC
 2. LiAlH₄, AlCl₃, THF

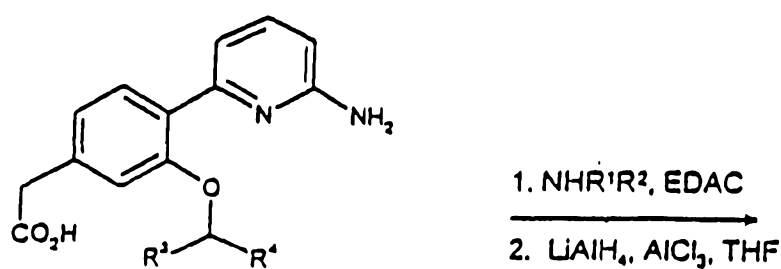
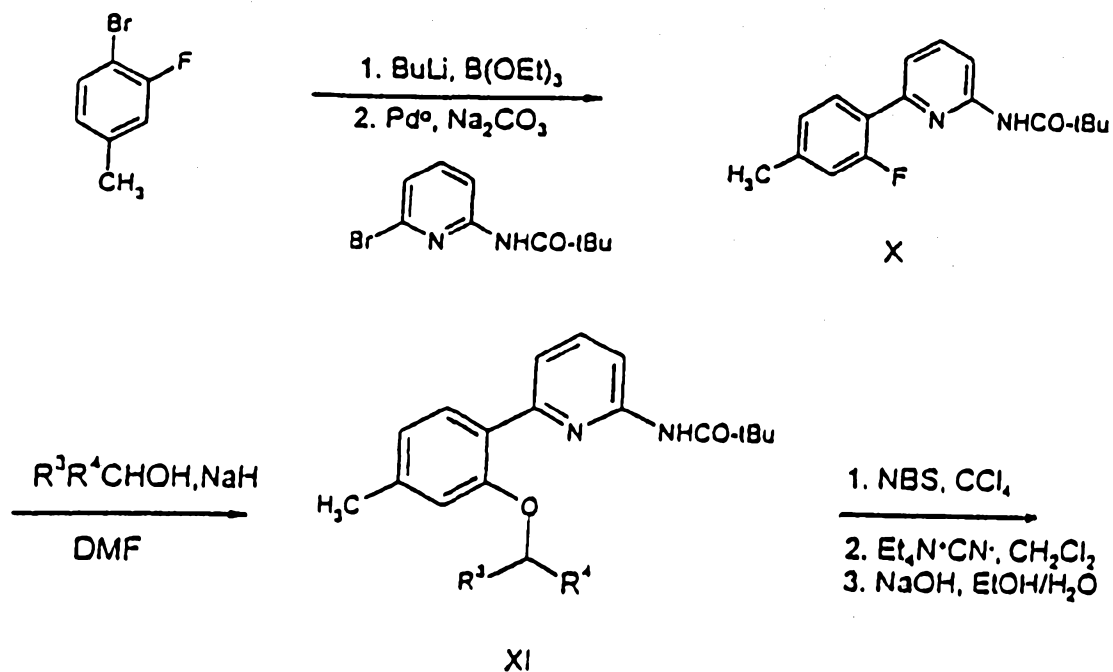


IX

I

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

2. reakcióvázlat



IX

