

44-Difluor-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-származékok és ezek sói



P 04 02235 és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

CSFD 223/16

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

### Kivonat

A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében

R<sup>1</sup> jelentése hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxycsoport vagy adott esetben szubsztituált aminocsoport,

R<sup>2</sup> jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több

5 halogénatommal szubsztituálva lehet vagy halogénatom,

R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> közül az egyik jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy halogénatom, és a másik jelentése adott esetben szubsztituált nemaromás ciklusos aminocsoport vagy adott esetben szubsztituált aromás ciklusos aminocsoport,

R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy halogénatom.

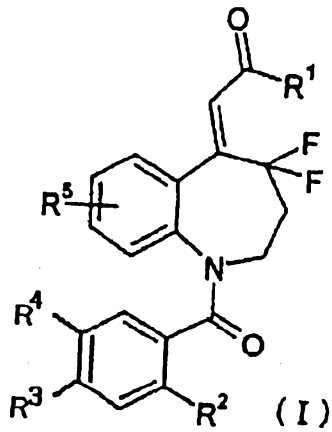
10 A találmány kiterjed a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és a megfelelő intermedierekre.

PK

felülvizsg. ábra: (I) általános képlet

P0402235

Közvetlen  
példány





P 0 4 0 2 2 3 5

A2

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-származékok és ezek sói és  
ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány új 4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-származékokra és ezek sóira vonatkozik. A találmány kiterjed a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és a megfelelő intermedierekre. A találmány szerinti vegyületek gyógyszerként alkalmazhatók, elsősorban központi cukorbetegség miatti  
5 ízérzékelési hiány vagy éjszakai vizeletelési kényszer kezelésére.

Az arginin vazopresszin (AVP) egy 9 aminosavból álló peptid, amit a hipotalamusz/hipofízis mirigy szintetizál és választ ki. Az AVP receptorok három altípusba, vagyis a  $V_{1a}$ ,  $V_{1b}$  és  $V_2$  altípusba sorolhatók. Ismert, hogy az AVP fő farmakológiai hatásai a perifériás érösszehúzó hatás a  $V_{1a}$  receptoron keresztül és a  
10 vizelet kiválasztást gátló hatás a  $V_2$  receptoron keresztül. Szelektív  $V_2$  receptor stimuláló gyógyszerként állították elő a dezmpresszint (az AVP 1 helyzetében található cisztein kiiktatásával és a 8 helyzetében található arginin D formára történő átalakításával), amely a központi, cukorbetegséggel összefüggő ízérzékelési zavar kezelésére alkalmazható (Journal of Japanese Academy of Endocrinology 54, 676-691  
15 (1978)). A dezmpresszint orálisan adagolható készítménye azonban nagyon kis biológiai hozzáférhetőséget mutat, és ezért nagy dózis adagolását igényli. Ezért a dezmpresszint tartalmazó készítmények drágák és gyakran váltanak ki mellékhatásokat a kezelt betegben egyénileg jelentkező felszívódás függvényében. Szükség van ezért egy nem peptid jellegű antidiuretikus szer kidolgozására, amely  
20 szelektíven stimulálja a  $V_2$  receptorokat, és jó biológiai hozzáférhetőséggel rendelkezik.



A gyógyszeres kezelés diverzifikálása és a népesség korosodása miatt egyre ritkábban alkalmaznak egyetlen gyógyszert, és egyre jobban terjed több gyógyszer egyidejű vagy meghatározott intervallumban történő adagolása. Ugyanez érvényes az AVP-stimuláló gyógyszerekre is. A gyógyszer-hatóanyagokat inaktiválják a hatóanyagot a májban lebontó és metabolitokká alakító enzimek, mely enzimek egyik fontos példája a P450 citokróm (CYP). A CYP számos molekulatípusban létezik, de ha az azonos molekulatípushoz tartozó CYP által lebontott különböző gyógyszer-hatóanyagok versengenek a metabolikus enzimek vonatkozásában, akkor a feltételezések szerint a metabolizmus kis mértékben gátolva van, bár a gátlás mértéke változik a gyógyszer-hatóanyag által a CYP enzimmel szemben mutatott affinitás függvényében. Ennek következtében az egyes gyógyszer-hatóanyagok között különböző kölcsönhatások alakulnak ki, melyekre példaként említhető a vérkoncentráció növekedése vagy a felezési idő meghosszabbodása. A gyógyszer-hatóanyagok között kialakuló ilyen kölcsönhatások általában nem kívánatosak (kivéve ha szinergetikus hatás eléréséről van szó), és gyakran nem kívánt mellékhatásokat okoznak. Szükség van ezért olyan gyógyszer-hatóanyagok kidolgozására, amelyek kis affinitást mutatnak a CYP enzimekkel szemben, és melyek között kisebb kölcsönhatások alakulnak ki, mint más gyógyszer-hatóanyagok között.

Szelektív  $V_2$  receptor stimuláló hatással, és ezért antidiuretikus hatással rendelkező ismert nempeptid vegyületek az (A), (B) és (C) általános képletű triciklusos vegyületek (rendre WO 99/06409, WO 99/06403 és WO 00/46224 számú irat).

További ismert azepin-származék a (D) általános képletű vegyület (WO 01/49682 számú irat).

Ismertek továbbá az (E) általános képletű benzazepin-származékok (WO 97/22591 és JP 2 926 335 számú irat), valamint az (F) vagy (G) általános képletű benzoheterociklusos vegyületek (JP 3215910 és JP 11-349570 és JP 2000-351768 számú irat).

Egyetlen irat sem ismertet azonban 4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-származékokat.

Emellett a WO 95/06035, WO 98/39325 és JP 9-221-475 számú irat olyan 4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-származékokat ismertet, amelyek AVP receptor-antagonista hatással vagy oxitocin receptor-antagonista hatással rendelkeznek, de az ismert vegyületek közül egyik sem mutat  $V_2$  receptor-agonista hatást és egyik sem alkalmazható központi cukorbetegséggel összefüggő ízérzékelési hiány vagy éjszakai vizeletelési kényszer kezelésére.

Szükség van ezért egy olyan nempeptid jellegű antidiuretikus szer kidolgozására, amely előnyösen alkalmazható központi cukorbetegséggel összefüggő ízérzékelési hiány és/vagy éjszakai vizeletelési kényszer kezelésére, és nagy biológiai hozzáférhetőséget mutat.

A  $V_2$  receptor agonista hatással rendelkező és központi cukorbetegséggel összefüggő ízérzékelési hiány és/vagy éjszakai vizeletelési kényszer kezelésére alkalmas vegyületek kidolgozása során azt találtuk, hogy az új 4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-származékok ilyen hatással rendelkeznek. Emellett azt találtuk, hogy a találmány szerinti vegyületek nagyon kicsi inhibitor hatékonyságot mutatnak a gyógyszer-hatóanyagokat metabolizáló CYP3A4 és CYP2C9 enzimekkel szemben a  $V_2$  receptor agonista hatással rendelkező ismert benzazepin-származékokhoz viszonyítva.

A találmány tárgyát képezik ezért az (I) általános képletű 4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-származékok és ezek farmakológiailag alkalmazható sói, amelyek felhasználhatók központi cukorbetegséggel összefüggő ízérzékelési hiány és/vagy éjszakai vizeletelési kényszer kezelésére. A találmány tárgyát képezik továbbá a hatóanyagként találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, elsősorban a központi cukorbetegséggel összefüggő ízérzékelési hiány vagy éjszakai vizeletelési kényszer kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények vagy arginin vazopresszin  $V_2$  receptor agonista gyógyszerkészítmények.

Az (I) általános képletben

$R^1$  jelentése hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxycsoport vagy adott esetben szubsztituált aminocsoport,

R<sup>2</sup> jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal szubsztituálva lehet vagy halogénatom,

R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> közül az egyik jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy halogénatom, és a másik jelentése adott esetben szubsztituált nemaromás ciklusos aminocsoport vagy adott esetben szubsztituált aromás ciklusos aminocsoport,

R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy halogénatom.

A találmány szerinti vegyületek jellemzője, hogy az benzazepingyűrű egyik szénatomján két fluoratomot hordoznak, amely szénatom szomszédos a metilidén-csoporttal szubsztituált szénatommal. Emellett a karbonilcsoporttal konjugált kettős kötés a két fluoratom miatt nincs izomerizálva, ezért a találmány szerinti vegyületek megfelelő stabilitást mutatnak az élő szervezetben.

Előnyösek azok az (I) általános képletű 4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-származékok és ezek farmakológiailag alkalmazható sói, ahol

R<sup>1</sup> jelentése hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, (II) általános képletű csoport vagy (III) általános képletű csoport, ahol

A jelentése közvetlen kötés, rövid szénláncú alkilénlánc vagy rövid szénláncú –alkilén-C(=O)- képletű csoport,

R<sup>11</sup> jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxics csoporttal, -CO<sub>2</sub>H vagy rövid szénláncú –CO<sub>2</sub>-alkil képletű csoporttal vagy karbamoilcsoporttal szubsztituálva lehet, ahol a karbamoilcsoport adott esetben egy vagy kettő rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehet, vagy

R<sup>11</sup> jelentése hidrogénatom,

R<sup>12</sup> jelentése (1) A=közvetlen kötés vagy rövid szénláncú alkilénlánc esetben arilcsoport, cikloalkilcsoport, aromás heterociklusos csoport vagy nemaromás heterociklusos csoport, amelyek egyenként szubsztituálva lehetnek, vagy hidrogénatom, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, -CO<sub>2</sub>H vagy rövid szénláncú –CO<sub>2</sub>-alkil képletű csoport vagy karbamoilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehet, vagy



(2) A=rövid szénláncú –alkilén-C(=O)- képletű csoport esetben (III) általános képletű csoport vagy (IV) általános képletű csoport, ahol B jelentése közvetlen kötés vagy rövid szénláncú alkilénlánc, R<sup>13</sup> és R<sup>14</sup> jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt adott esetben szubsztituált nemaromás ciklusos aminocsoport.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű 4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-származékok és ezek farmakológiailag alkalmazható sói, ahol R<sup>1</sup> jelentése (II) általános képletű csoport vagy (III) általános képletű csoport, R<sup>3</sup> jelentése adott esetben szubsztituált nemaromás ciklusos aminocsoport vagy adott esetben szubsztituált aromás ciklusos aminocsoport, R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy halogénatom, R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom.

Ennél előnyösebbek azok az (I) általános képletű 4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-származékok és ezek farmakológiailag alkalmazható sói, ahol R<sup>1</sup> jelentése (II) általános képletű csoport vagy (III) általános képletű csoport, R<sup>3</sup> jelentése adott esetben szubsztituált nemaromás ciklusos aminocsoport vagy adott esetben szubsztituált aromás ciklusos aminocsoport, R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom és R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom.

Ennél is előnyösebbek azok az (I) általános képletű 4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-származékok és ezek farmakológiailag alkalmazható sói, ahol R<sup>1</sup> jelentése (II) általános képletű csoport vagy (III) általános képletű csoport, R<sup>3</sup> jelentése metilpirazolilcsoport, pirrolidinilcsoport vagy metilpirrolidinilcsoport, R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom és R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom.

A fenti vegyületek közül kiemeljük az alábbi A csoportba tartozó vegyületeket és ezek farmakológiailag alkalmazható sóit és a B csoportba tartozó vegyületeket és ezek farmakológiailag alkalmazható sóit, elsősorban az A csoportba tartozó vegyületeket és ezek farmakológiailag alkalmazható sóit.

A vegyületek A csoportját képezik a következők:



- (2Z)-2-{1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazolil)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}-N-(piridin-2-ilmetil)acetamid;
- (2Z)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[1-(2-klór-4-pirrolidin-1-ilbenzoil)-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén]acetamid;
- 5 (2Z)-2-{4,4-difluor-1-[4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-(trifluormetil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} acetamid;
- (2Z)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-{4,4-difluor-1-[4-(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]-2-(trifluormetil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} acetamid;
- (2Z)-2-{4,4-difluor-1-[4-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]-2-(trifluormetil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}-N-(2-hidroxietyl)acetamid;
- 10 (2Z)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-{4,4-difluor-1-[4-(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]-2-(trifluormetil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} acetamid;
- (2Z)-2-{4,4-difluor-1-[4-[(3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-(trifluormetil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén]-N-(2-hidroxietyl)acetamid;
- 15 (2Z)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-(1-{2-klór-4-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]benzoil}-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén)acetamid;
- (2Z)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-(1-{2-klór-4-[(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]benzoil}-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén)acetamid;
- (2Z)-2-{4,4-difluor-1-[4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-2-(trifluormetil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} acetamid;
- 20 (2Z)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-{1-[4-(3,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-(trifluormetil)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}-acetamid;
- (2Z)-2-{4,4-difluor-1-[2-metil-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} acetamid.
- 25

A vegyületek B csoportját képezik a következő vegyületek:

- (2Z)-2-{1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}-N-[3-(hidroximetil)fenil]acetamid;
- (2Z)-2-{1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}-N-[4-(hidroximetil)fenil]acetamid;
- 30



- (2Z)-2- {1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} -N-[(6-metilpiridin-2-il)metil]acetamid;
- 3-(((2Z)-2- {1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} acetil)amino]benzamid;
- 5 4-(((2Z)-2- {1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} acetil)amino]benzamid;
- 4- {(((2Z)-2- {1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} acetil)amino)metil} benzamid;
- (2Z)-2- {1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} -N-[3-(metoximetil)fenil]acetamid;
- 10 (2Z)-2- {1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} -N-[3-(1-hidroxietyl)fenil]acetamid;
- (2Z)-2- {1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} -N-[3-(metilszulfonil)fenil]acetamid;
- 15 (2Z)-N-(3-acetylfenil)-2- {1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} acetamid;
- (2Z)-2- {1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} -N-(3-metylfenil)acetamid;
- (2Z)-2- {1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} -N-(3-fluorfenil)acetamid;
- 20 (2Z)-2- {1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} -N-[3-(2-hidroxietyl)fenil]acetamid;
- (2Z)-2- {1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} -N-(2-hidroxi-1,1-dimetyletil)acetamid;
- 25 1-((2Z)-2- {1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} acetil)piperidin-3-karboxamid;
- (2Z)-N-[4-(aminoszulfonil)benzil]-2- {1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} acetamid;
- (2Z)-2- {1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} -N-(2-hidroxiciklohexil)acetamid;
- 30



- (2Z)-N-[3-(2-amino-2-oxoetil)fenil]-2-{1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} acetamid;
- 3-{3-(((2Z)-2-{1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} acetil)amino)fenil} propánamid;
- 5 (2E)-3-{3-(((2Z)-2-{1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} acetil)amino)fenil} akrilamid;
- (2Z)-2-{1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}-N-(2-oxopirrolidin-3-il)acetamid;
- 10 (2Z)-2-{1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}-N-(2-oxotetrahidrofurán-3-il)acetamid;
- 3-(((2Z)-2-{1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} acetil)amino)-N-metilbenzamid;
- (2Z)-2-{1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}-N-{2-[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]-2-oxoetil} acetamid;
- 15 (2Z)-2-{1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}-N-{2-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-2-oxoetil} acetamid;
- (2Z)-N-[3-(acetilamino)fenil]-2-{1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} acetamid;
- 20 (2Z)-2-{1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}-N-(2-oxotetrahidrotiofén-3-il)acetamid;
- (2Z)-2-{1-[2-klór-4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}-N-(piridin-2-ilmetil)acetamid;
- 25 (2Z)-2-{1-[2-klór-4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} acetamid;
- (2Z)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-{1-[2-klór-4-(3-etil-3-metilpirrolidin-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} acetamid;
- (2Z)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-{1-[2-klór-4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} acetamid;
- 30



- (2Z)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-{1-[2-klór-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}acetamid;
- (2Z)-2-{1-[2-klór-4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}-N-(2-hidroxietyl)acetamid;
- 5 (2Z)-2-{1-[2-klór-4-(3-fenilpirrolidin-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}acetamid;
- (2Z)-2-{1-[2-klór-4-(3-etyl-3-metilpirrolidin-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}acetamid;
- (2Z)-2-{4,4-difluor-1-[4-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]-2-(trifluormetil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}-N-(2-hidroxietyl)acetamid;
- 10 (2Z)-2-{4,4-difluor-1-[4-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]-2-(trifluormetil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}acetamid;
- (2Z)-2-{1-[2-klór-5-fluor-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}acetamid;
- 15 (2Z)-2-{1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}-N-[4-(1,2-dihidroxietyl)fenil]acetamid.

A találmány tárgyát képezik továbbá az új (V) általános képletű 4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-származékok és ezek farmakológiailag alkalmazható sói, mely vegyületek intermedierként alkalmazhatók találmány szerinti (I)

20 általános képletű 4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-származékok és ezek farmakológiailag alkalmazható sói előállítására. Az (V) általános képletben

- $R^{21}$  jelentése rövid szénláncú alkilcsoport,
- $R^{22}$  jelentése klóratom vagy trifluormetilcsoport,
- $R^{23}$  és  $R^{24}$  közül az egyik jelentése hidrogénatom, és a másik jelentése adott esetben
- 25 védett hidrazinocsoport.

A fenti értelmezésben  $R^{21}$  különösen előnyös jelentése metilcsoport vagy etilcsoport, elsősorban metilcsoport.

- A fenti értelmezésben a rövid szénláncú alkilcsoport jelentése 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú egyértékű csoport, melyre példaként említhető a
- 30 metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, butilcsoport, pentilcsoport és hexilcsoport,

valamint ezek szerkezeti izomerjei, így izopropilcsoport, terc-butilcsoport és hasonló. Előnyös az 1-3 szénatomos alkilcsoport, így metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport és izopropilcsoport.

5 A rövid szénláncú alkenilcsoport jelentése 2-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú telítetlen egyértékű csoport, melyre példaként említhető a vinilcsoport, allilcsoport, 1-butenilcsoport, 2-butenilcsoport, 1-hexenilcsoport és 3-hexenilcsoport, valamint ezek szerkezeti izomerjei, így 2-metilallilcsoport és hasonló. Előnyös a vinilcsoport és allilcsoport.

10 A rövid szénláncú alkilénlánc jelentése 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú kétértékű csoport, melyre példaként említhető a metilén-csoport, etilén-csoport, trimetilén-csoport, metilmetilén-csoport, metiletilén-csoport, dimetilmetilén-csoport és hasonló.

15 A cikloalkilcsoport jelentése 3-8 szénatomos, egyértékű, neparomás szénhidrogéngyűrű, amely részben telítetlen, és amelyre példaként említhető a ciklopropilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport, ciklooktilcsoport, ciklohexenilcsoport, ciklooktadienilcsoport és hasonló.

Az arilcsoport jelentése 6-14 szénatomos egyértékű mono-, di- vagy triciklusos, aromás szénhidrogéngyűrű, melyre példaként említhető a fenilcsoport, naftilcsoport és hasonló, előnyösen a fenilcsoport.

20 Az aromás heterociklusos csoport jelentése heteroatomként nitrogénatomot, oxigénatomot, kénatomot vagy hasonló atomot tartalmazó egyértékű mono-, di- vagy triciklusos aromás gyűrű, melyre példaként említhető a piridilcsoport, tienilcsoport, furilcsoport, benzimidazolilcsoport, pirazinilcsoport, piridazinilcsoport, tiazolilcsoport, pirimidinilcsoport, benzotiazolilcsoport, pirazolilcsoport, indazolilcsoport, 25 pirrolilcsoport, oxazolilcsoport, triazolilcsoport, tetrazolilcsoport, indolilcsoport, kinolilcsoport, izotiazolilcsoport, izoxazolilcsoport, imidazolilcsoport és hasonló, előnyösen a piridilcsoport.

30 A neparomás heterociklusos csoport jelentése heteroatomként nitrogénatomot, oxigénatomot, kénatomot vagy hasonló atomot tartalmazó egyértékű 5-7 tagú gyűrű, amely adott esetben részben telítetlen, és amely adott esetben arilcsoporttal vagy

aromás heterociklusos csoporttal kondenzálva van. Példaként említhető a pirrolidinilcsoport, imidazolidinilcsoport, piperidinilcsoport, piperazinilcsoport, azepinilcsoport, morfolilcsoport, tiomorfolilcsoport, tetrahydrofurilcsoport, tetrahidrotienilcsoport és hasonló, előnyösen a pirrolidinilcsoport, 5 tetrahydrofurilcsoport és tetrahidrotienilcsoport.

Az aromás ciklusos aminocsoport jelentése 5-7 tagú egyértékű aromás ciklusos aminocsoport, amely nitrogénatomot, oxigénatomot vagy kénatomot tartalmaz, és amelyre példaként említhető a benzimidazolilcsoport, indolilcsoport, pirazolilcsoport, indazolilcsoport, pirrolilcsoport, imidazolilcsoport és hasonló, előnyösen a 10 pirazolilcsoport.

A neparomás ciklusos aminocsoport jelentése 3-10 tagú, előnyösen 5-7 tagú egyértékű neparomás ciklusos aminocsoport, amely részben telítetlen, és amely nitrogénatomot, oxigénatomot vagy kénatomot tartalmaz, és amelyre példaként említhető a pirrolidinilcsoport, piperidinilcsoport, azepinilcsoport, morfolilcsoport, 15 tiomorfolilcsoport, piperazinilcsoport, pirazolidinilcsoport, indolilcsoport, izoindolinilcsoport, dihidropirrolilcsoport, pirrolinilcsoport, dihidropirrolinilcsoport és hasonló, előnyösen a pirrolidinilcsoport, piperidinilcsoport és dihidropirrolilcsoport.

A halogénatom jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom.

Az adott esetben szubsztituált csoportoknál szubsztituensként előfordulhat 20 bármely, az adott csoportnál szokásos szubsztituens, és minden csoport egy vagy több szubsztituenset hordoz.

Az  $R^1$  jelentésében előforduló adott esetben szubsztituált aminocsoportra példaként említhető a (II) általános képletű csoport és a (III) általános képletű csoport.

Az  $R^{12}$  jelentésében előforduló arilcsoport, cikloalkilcsoport, aromás 25 heterociklusos csoport és neparomás heterociklusos csoport adott esetben előforduló szubsztituensére, valamint az  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^3$  és  $R^4$  jelentésében előforduló aromás ciklusos aminocsoport adott esetben előforduló szubsztituensére példaként említhetők az (a)-(h) csoportokban megadott szubsztituensek, ahol  $R^A$  jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel szubsztituálva lehet, 30 ahol a szubsztituens hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxilcsoport, aminocsoport,

amely adott esetben egy vagy kettő rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehet, karbamoilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehet, arilcsoport, aromás heterociklusos csoport vagy halogénatom:

- (a) halogénatom;
- 5 (b)  $-OH$ ,  $-O-R^A$ ,  $-O$ -aril,  $-OCO-R^A$  képletű csoport vagy oxocsoport ( $=O$ );
- (c)  $-SH$ ,  $-S-R^A$ ,  $-S$ -aril,  $-SO-R^A$ ,  $-SO$ -aril,  $SO_2-R^A$ ,  $-SO_2$ -aril képletű csoport vagy szulfamoilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő  $R^A$  csoporttal szubsztituálva lehet;
- (d) aminocsoport, amely adott esetben egy vagy kettő  $R^A$  csoporttal szubsztituálva lehet,  $-NHCO-R^A$ ,  $-NHCO$ -aril,  $-NHSO_2-R^A$  vagy  $-NHSO_2$ -aril képletű csoport vagy nitrocsoport;
- 10 (e)  $-CHO$ ,  $-CO-R^A$ ,  $-CO_2H$  vagy  $-CO_2-R^A$  képletű csoport, karbamoilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő  $R^A$  csoporttal szubsztituálva lehet vagy cianocsoport;
- 15 (f) arilcsoport vagy cikloalkilcsoport, amelyek egyenként adott esetben egy vagy több szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek, ahol a szubsztituens hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, aminocsoport, amely adott esetben egy vagy kettő rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehet, karbamoilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehet, aromás heterociklusos csoport, halogénatom vagy  $R^A$  csoport;
- 20 (g) aromás heterociklusos csoport vagy nemaromás heterociklusos csoport, amelyek egyenként adott esetben egy vagy több szubsztituenssel szubsztituálva lehetnek, ahol a szubsztituens hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkilcsoport, aminocsoport, amely adott esetben egy vagy kettő rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehet, karbamoilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehet, arilcsoport, aromás heterociklusos csoport, halogénatom vagy  $R^A$  csoport;
- 25

(h) rövid szénláncú alkilcsoport vagy rövid szénláncú alkenilcsoport, amelyek egyenként adott esetben egy vagy több (a)-(g) pontban leírt csoporttal szubsztituálva lehetnek.

Az  $R^{23}$  és  $R^{24}$  jelentésében előforduló adott esetben védett hidrazinocsoporton jelenlévő védőcsoport lehet bármely aminocsoport blokkolására alkalmas védőcsoport (például Greene és Wuts: „Protective Groups in Organic Synthesis”, 3. kiadás). Példaként említhető a metoxikarbonilcsoport, etoxikarbonilcsoport, terc-butiloxikarbonilcsoport, benziloxikarbonilcsoport, ftálimidcsoport és hasonló, előnyösen a terc-butiloxikarbonilcsoport.

10 Az (I) általános képletű vegyületek adott esetben aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak a szubsztituensek fajtájától függően, és ezért optikai izomerek formájában fordulhatnak elő. A találmány kiterjed az optikai izomerek elegyeire és az egyedi izomer formákra. A találmány szerinti vegyületek ezen kívül különböző tautomer formákban fordulhatnak elő, és ezért az oltalmi kör kiterjed az ilyen izomerek  
15 elegyeire és az egyedi izomer formákra.

Ezen kívül a találmány szerinti vegyületek sóképzésre alkalmasak, és ezért a találmány kiterjed a farmakológiailag alkalmazható sókra. Az ilyen sókra példaként említhetők a savaddíciós sók, amelyek előállításához alkalmazhatók ásványi savak, így hidrogénklorid, hidrogénbromid, hidrogénjodid, kénsav, salétromsav, foszforsav és  
20 hasonló, valamint szerves savak, így hangyasav, ecetsav, propionsav, oxálsav, malonsav, borostyánkősav, fumársav, maleinsav, tejsav, almasav, borkősav, citromsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, p-toluolszulfonsav, aszpartámsav, glutámsav és hasonló.

További példaként említhetők a bázisokkal képzett addíciós sók, ahol bázisként  
25 alkalmazhatók szervetlen bázisok, így nátrium, kálium, magnézium, kalcium és hasonló vegyületei, valamint szerves bázisok, így metilamin, etilamin, etanolamin, lizin, ornitin és hasonló. További példaként említhetők az ammóniumsók. A találmány kiterjed továbbá a fenti vegyületek és ezek farmakológiailag alkalmazható sók hidrátjaira és szolvátjaira, továbbá a polimorf formákra. A találmány kiterjed  
30 továbbá az olyan vegyületekre, amelyek az élő szervezetben metabolizmussal (I)



általános képletű vegyületté vagy ennek sójává alakulnak, vagyis az úgynevezett prodrug formákra. Az ilyen prodrug formák az általánosan ismert módszerekkel előállíthatók (például Prog. Med., 5; 2157-2161 (1985); Hirokawa Shoten: „Development of medicine”, 7. kötet, Molecular Design, 163-198. oldal (1990)).

5 A találmány szerinti vegyületek, és ezek farmakológiailag alkalmazható sói önmagában ismert módszerekkel előállíthatók a vegyület alapvázának és az azon található szubsztituensek jellegének figyelembevételével. Az eljárások részleteit a reprezentatív preparatív módszerek ismertetésénél adjuk meg. Egyes esetekben a jelenlévő funkciós csoportok jellegétől függően előnyös lehet, ha a funkciós csoportokat megfelelő védőcsoporttal, vagyis a funkciós csoportról könnyen eltávolítható csoporttal blokkoljuk. A védőcsoportot ezután a kívánt vegyület előállítását követően lehasítjuk. Az ilyen funkciós csoportokra példaként említhető a hidroxilcsoport, karboxilcsoport és aminocsoport, amelyek a megfelelő általánosan ismert védőcsoportokkal blokkolhatók (például Greene és Wuts: Protective Groups in  
10 Organic Synthesis”, 3. kiadás).  
15

A szintézis első lépését az A reakcióvázlat mutatja, ahol  $R^2$ ,  $R^3$  és  $R^4$  jelentése a fenti, X és Y közül az egyik jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy halogénatom, és a másik jelentése lehasadó csoport vagy aminocsoport.

Ebben a lépésben az (1a) általános képletű vegyületben X vagy Y helyén álló  
20 lehasadó csoportot adott esetben szubsztituált nemaromás ciklusos aminocsoporttal vagy aromás ciklusos aminocsoporttal („(1b)”) szubsztituáljuk, és így (1c) általános képletű vegyületet kapunk. Alternatív módon az X vagy Y helyén álló aminocsoportot pirrol-1-ilcsoporttá alakítjuk. Az X vagy Y jelentésében előforduló lehasadó csoportra példaként említhető a halogénatom, metilszulfonilcsoport, 1H-benzotriazol-1-  
25 iloxicsoport, metánszulfoniloxicsoport, p-toluolszulfoniloxicsoport vagy trifluormetánszulfoniloxicsoport.

Ha  $R^3$  és  $R^4$  közül az egyik jelentése pirrolilcsoport, akkor X és Y közül az egyik jelentése aminocsoport, és ebben az esetben az (1c) általános képletű vegyület előállítható J. Med. Chem. 28(10), 1405 (1985) szerint.



Ha X és Y közül az egyik jelentése lehasadó csoport, előnyösen jódatom, brómatom vagy trifluormetánszulfoniloxicsoprot, akkor az (1c) általános képletű vegyület előállítható Pd(0) katalizátoron végzett kapcsolási reakcióval. A kapcsolási reakciót Tetrahedron Letters, 38(66), 6359-6362 (1997) szerint végezzük.

5 Ha X jelentése lehasadó csoport, előnyösen fluoratom vagy klóratom, akkor az (1c) általános képletű vegyület előállítható szubsztitúciós reakcióval. A reakció megvalósítható oldószer nélkül vagy inert oldószerben, melyre példaként említhetők az aromás szénhidrogének, így benzol, toluol, xilol és hasonló, az éterek, így dietiléter, tetrahidrofurán (THF), dioxán és hasonló, a halogénezett szénhidrogének, így  
10 diklórmétán, 1,2-diklóretán, kloroform és hasonló; N,N-dimetilformamid (DMF), dimetilacetamid (DMA), N-metilpirrolidon, dimetilszulfoxid (DMSO), az észterek, így etilacetát (EtOAc); acetonitril és hasonló, valamint alkoholok, így metanol (MeOH), etanol (EtOH), 2-propanol és hasonló. A reakciót szobahőmérsékleten vagy refluxálás közben forrásponthi hőmérsékleten végezzük ekvivalens mennyiségű (1a) általános  
15 képletű vegyület és (1b) vegyület vagy valamely reagens feleslegének alkalmazásával.

Az előállítandó vegyulettől függően előnyösen bázis jelenlétében dolgozunk. Bázisként alkalmazhatók szerves bázisok, így trietilamin, diizopropiletiamin, N-metilmorfolin, piridin, 4-(N,N-dimetilamino)piridin, valamint szervetlen bázisok, így  
20 káliumkarbonát, céziumkarbonát, nátriumhidroxid vagy nátriumhidrid. Ha R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> közül az egyik jelentése adott esetben szubsztituált pirazolilcsoport, akkor a szubsztitúciós reakciót előnyösen az (1b) vegyület helyett adott esetben védett hidrazin, előnyösen mono-terc-butiloxikarbonilcsoporttal védett hidrazin alkalmazásával valósítjuk meg, majd a védőcsoportot acilacetaldehyd védett formájának, például acetilacetaldehyd-dimetilacetál alkalmazásával eltávolítjuk, és így kialakítjuk az adott  
25 esetben szubsztituált pirazolgyűrűt. A pirazolgyűrű kialakítását előnyösen sav, így hidrogénklorid, trifluorecetsav, p-toluolszulfonsav vagy hasonló jelenlétében végezzük szobahőmérsékleten vagy megemelt hőmérsékleten.

A szintézis 2. lépését a B reakcióvázlat mutatja. Ebben a lépésben az 1. lépésben kapott (1c) általános képletű vegyületet hidrolízissel (1d) általános képletű vegyuletté  
30 alakítjuk.



A reakciót az (1c) általános képlet vonatkozásában inert oldószerben végezzük, melyre példaként említhetők az aromás szénhidrogének, éterek, halogénezett szénhidrogének, alkoholok, DMF, DMA, DMSO, piridin, víz és hasonló. A reakciót előnyösen ásványi sav, így kénsav, hidrogénklorid, hidrogénbromid, vagy szerves sav, 5 előnyösen hangyasav, ecetsav és hasonló vagy bázis, előnyösen nátriumhidroxid, káliumhidroxid, káliumkarbonát, nátriumkarbonát, céziumkarbonát vagy ammónia jelenlétében végezzük a vegyületektől függően hűtés közben vagy refluxálás közben.

A szintézis 3. lépését a C reakcióvázlat mutatja, ahol  $R^5$  jelentése a fenti. ebben a lépésben a 2. lépésben kapott (1d) általános képletű vegyületet vagy annak 10 reakcióképes származékát (1e) általános képletű vegyülettel amidálva találmány szerinti (1f) általános képletű vegyületté alakítjuk.

Az (1d) általános képletű vegyület reakcióképes származékára példaként említhetők az észterek, így metilészter, etilészter, terc-butilészter és hasonló; savhalogenidek, így savklorid, savbromid és hasonló, savazid, aktív észterek, így N- 15 hidroxibenzotriazol, p-nitrofenol, N-hidroxiszukcinimid és hasonló, szimmetrikus savanhidrid, alkilhalogenidkarbonáttal vagy hasonlóval, halogénkarbonsavalkilészterrel, pivaloilhalogeniddel, p-toluolszulfonsavkloriddal vagy hasonlókkal képzett vegyes savanhidrid, valamint difenilfoszforilkloriddal és N- 20 metilmorfolinnal képzett foszfát típusú vegyes savanhidrid.

Ha kiindulási anyagként szabad savformájú vagy izolálás nélkül aktív észter formájú (1d) általános képletű vegyületet alkalmazunk, akkor a reakciót előnyösen kondenzálószer jelenlétében végezzük, amelyre példaként említhető a 25 diciklohexilkarbodiimid (DCC), 1,1'-karbonilbisz-1H-imidazol (CDI), difenilfoszforilazid (DPPA), dietilfoszforilcianid, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid-hidroklorid (EDCI.HCl) és hasonló.

A találmány értelmében előnyösen a savklorid módszert, az aktív észterezőszer és kondenzálószer jelenlétében megvalósított módszert vagy egy szokásos észter és amin közötti reakción alapuló módszert alkalmazzuk, mivel ezekkel könnyen előállíthatók a 30 reakcióképes származéktól és kondenzálószertől. Általában inert szerves oldószer



jelenlétében dolgozunk, melyre példaként említhetők a halogénezett szénhidrogének, aromás szénhidrogének, éterek, észterek, valamint acetonitril, DMF, DMSO és hasonló. Az eljárást hűtés közben, szobahőmérsékletre történő hűtés közben vagy szobahőmérséklet és megemelt hőmérséklet közötti hőmérsékleten valósítjuk meg.

5 Az eljárás gyorsítása érdekében egyes esetekben előnyös, ha az (1e) általános képletű vegyületet felesleg mennyiségben alkalmazzuk vagy a reakciót bázis, így N,N-dimetilanilin, piridin, 4-(N,N-dimetilamino)piridin, pikolin, lutidin vagy hasonló jelenlétében valósítjuk meg. Alkalmazható továbbá egy erős sav és gyenge bázis sója, így piridinhidroklorid, piridin-p-toluolszulfonát, N,N-dimetilanilinhidroklorid és  
10 hasonló. A piridin alkalmazható oldószerként is.

Az eljárást előnyösen oldószerben, így acetonitril, DMF vagy hasonló oldószerben valósítjuk meg bázis, így piridin, N,N-dimetilanilin vagy hasonló vagy só, így piridinhidroklorid és hasonló jelenlétében.

A szintézis 4. lépését a D reakcióvázlat mutatja, ahol NRR' jelentése adott  
15 esetben szubsztituált amin-származék, előnyösen a (II) általános képletű vagy (III) általános képletű csoportnak megfelelő amin-származék.

Ebben a lépésben a 3. lépésben előállított találmány szerinti (1f) általános képletű vegyületet hidrolízissel találmány szerinti (1g) általános képletű vegyületté alakítjuk, és a kapott (1g) általános képletű vegyületet vagy ennek reakcióképes származékát (1h)  
20 általános képletű amin-származékkal végzett amidálással találmány szerinti (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

Az egyes reakciókat a szintézis 2. lépésében vagy 3. lépésében megadott módszerekkel végezzük.

A találmány szerinti vegyületek előállítására alkalmas 2. módszert az E  
25 reakcióvázlat mutatja. Ebben az eljárásban az (1e) általános képletű vegyületet az 1. lépésben hidrolizálva (2a) általános képletű vegyületté alakítjuk. A 2. lépésben a (2a) általános képletű vegyületet vagy annak reakcióképes származékát (1h) általános képletű amin-származékkal reagáltatva (2b) általános képletű vegyületté alakítjuk. A 3. lépésben a (2b) általános képletű vegyületet (1d) általános képletű vegyülettel vagy



annak reakcióképes származékával végzett amidálással találmány szerinti (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

Az 1. lépést az 1. módszer 2. lépésével analóg módon és a 2. és 3. lépést az 1. módszer 3. lépésével analóg módon végezzük.

5 A találmány szerinti vegyületek előállítására alkalmas 3. módszert az F reakcióvázlat mutatja. Az eljárás 1. lépésében a 2. módszer 2. lépésében kapott (2b) általános képletű vegyületet egy (3a) általános képletű vegyülettel vagy ennek reakcióképes származékával reagáltatva (3b) általános képletű vegyületté alakítjuk. A 2. lépésben a (3b) általános képletű vegyület X vagy Y lehasadó csoportját (1b)  
10 általános képletű vegyülettel szubsztituáljuk, vagy adott esetben szubsztituált hidrazinnal adott esetben szubsztituált pirazolgyűrűvé alakítjuk az 1. módszer 1. lépésével analóg módon, melynek során találmány szerinti (I) általános képletű vegyületet kapunk. Az X vagy Y helyén álló lehasadó csoport jelentése azonos az 1. módszer 1. lépésében megadott értelmezéssel.

15 Az eljárás 1. lépését az 1. módszer 3. lépésével analóg módon és az eljárás 2. lépését az 1. módszer 1. lépésével analóg módon valósítjuk meg.

A találmány szerinti vegyületek előállításának 4. módszerét a G reakcióvázlat mutatja. Az eljárás 1. lépésében az (1e) általános képletű vegyületet (3a) általános képletű vegyülettel vagy ennek reakcióképes származékával (4a) általános képletű  
20 vegyületté alakítjuk. A 2. lépésben a (4a) általános képletű vegyületet hidrolízissel (4b) általános képletű vegyületté alakítjuk. A 3. lépésben a (4b) általános képletű vegyületet vagy ennek reakcióképes származékát (1h) általános képletű amin-származékkal reagáltatva (3b) általános képletű vegyületté alakítjuk. A 4. lépésben a (3b) általános képletű vegyület X vagy Y helyén álló lehasadó csoportot (1b) általános képletű  
25 vegyülettel szubsztituáljuk, vagy adott esetben szubsztituált hidrazinnal adott esetben szubsztituált pirazolgyűrűvé alakítjuk az 1. módszer 1. lépésével analóg módon, melynek során találmány szerinti (I) általános képletű vegyületet kapunk. Az X vagy Y helyén álló lehasadó csoport jelentése azonos az 1. módszer 1. lépésében megadott értelmezéssel.



Az eljárás 1. és 3. lépését az 1. módszer 3. lépésével analóg módon, a 2. lépést az 1. módszer 2. lépésével analóg módon és a 4. lépést az 1. módszer 1. lépésével analóg módon valósítjuk meg.

5 A találmány szerinti vegyületek előállításának 5. módszerét a H reakcióvázlat mutatja. Az eljárás 1. lépésében a 4. módszer 1. lépésében kapott (4a) általános képletű vegyületben X vagy Y helyén álló lehasadó csoportot (1b) általános képletű vegyülettel szubsztituáljuk, vagy adott esetben szubsztituált hidrazinnal adott esetben szubsztituált pirazolgyűrűvé alakítjuk az 1. módszer 1. lépésével analóg módon. A 2. lépésben a kapott találmány szerinti (1f) általános képletű vegyületet hidrolízissel találmány  
10 szerinti (1g) általános képletű vegyületté alakítjuk. A 3. lépésben az (1g) általános képletű vegyületet vagy ennek reakcióképes származékát (1h) általános képletű amin-származékkal végzett amidálással találmány szerinti (I) általános képletű vegyületté alakítjuk. Az X vagy Y helyén álló lehasadó csoport jelentése azonos az 1. módszer 1. lépésében magadott értelmezéssel.

15 Az eljárás 1. lépését az 1. módszer 1. lépésével analóg módon, a 2. lépést az 1. módszer 2. lépésével analóg módon, és a 3. lépést az 1. módszer 3. lépésével analóg módon végezzük.

A kapott találmány szerinti vegyületet izoláljuk és tisztítjuk, és kívánt esetben sóvá alakítjuk. Az (I) általános képletű vegyületek sói a szokásos sóképzési  
20 módszerekkel előállíthatók. Az izolálást és a tisztítást a szokásos kémiai módszerekkel végezzük, melyekre példaként említhetők az extrahálás, bepárlás, koncentráálás, kristályosítás, szűrés, átkristályosítás, kromatografálás és hasonló lépések.

A különböző izomer formák a fizikokémiai tulajdonságok eltérése alapján a szokásos módszerekkel szétválaszthatók. Így például a racém vegyületek a szokásos  
25 rezolválási módszerekkel szétválaszthatók. Ennek során például úgy járunk el, hogy a racém vegyületeket optikailag aktív bázissal vagy savval, így borkősavval disztereomer sóvá alakítjuk, majd optikai rezolválást végzünk. A disztereomer formák elválaszthatók továbbá frakcionált kristályosítással vagy kromatografálással. Az optikailag aktív vegyületek előállíthatók ezen kívül megfelelő optikailag aktív  
30 kiindulási anyagok alkalmazásával.

A találmány szerinti vegyületek és ezek sói kiváló stimuláló hatást gyakorolnak az arginin vazopresszin  $V_2$  receptorokra. Ezért a találmány szerinti vegyületek antidiuretikus hatással rendelkeznek, és befolyásolják a vérárvadásban résztvevő VIII faktor és von Willebrand faktor felszabadulását. Ezért felhasználhatók különböző vizeleti rendellenességek, gyakori vizelet vagy vérzéses állapotok kezelésére. előnyösen alkalmazhatók bőséges vizeletürítés, vizelet visszatartási képtelenség, központi cukorbetegséggel járó ízérzékelési hiány (central diabetes insipidus), éjszakai vizeletelési kényszer (nocturnia), éjszakai bevizelés, spontán vérzés, hemofília, von Willebrand betegség, húgyvérűség (uremia), örökölt vagy szerzett véremlézéske diszfunkció, traumás vagy műtéti vérzés, májzsugor és hasonló rendellenességek hatékony diagnosztizálására, megelőzésére és kezelésére.

Mivel a találmány szerinti vegyületek kis mértékű inhibitor hatást gyakorolnak a gyógyszerhatóanyagok metabolizmusában részt vevő CYP3A4 és CYP2C9 enzimekre, kevesebb kölcsönhatást alakítanak ki az ilyen enzimek által metabolizált más gyógyszerhatóanyagokkal, mint az arginin vazopresszin  $V_2$  receptor agonista hatással rendelkező ismert benzazepin-származékok, és ezért biztonsággal alkalmazhatók különböző más gyógyszerhatóanyagokkal kialakított kombinált terápiában.

A CYP3A4 enzim által metabolizált gyógyszerhatóanyagokra példaként említhető a szimvasztatin, lovasztatin, fluvasztatin, midazolám, nifedipin, amlodipin, nikardipin és hasonló. A CYP2C9 enzim által metabolizált gyógyszerhatóanyagokra példaként említhető a diklofenak, ibuprofén, indometacin, tolbutamid, glibenklamid, losartán és hasonló (General Clinic 48(6), 1427-1431 (1999)).

A találmány szerinti vegyületek hatékonysága a következő vizsgálatokkal ellenőrizhető:

25

### (1) $V_2$ receptor kötődési vizsgálat

Humán  $V_2$  expresszáló CHO sejtmembrán mintákat állítunk elő Tahara és munkatársai: British Journal of Pharmacology 125, 1463-1470 (1998) szerint. 2  $\mu\text{g}$  membrán mintát összesen 250  $\mu\text{l}$  50 mmol/l trisz-HCl puffer oldatban (ph=7,4) inkubálunk, amely 10 mmol/l  $\text{MgCl}_2$  és 0,1% borjúsérumalbumin (BSA)

30

komponenseket tartalmaz. Az inkubálást 0,5 nmol/l [<sup>3</sup>H]-arginin-vazopresszin (továbbiakban [<sup>3</sup>H]-vazopresszin, specifikus aktivás 75 Ci/mmol) és 10<sup>-10</sup>-10<sup>-5</sup> mol/l vizsgált hatóanyag jelenlétében végezzük 60 percen keresztül és 25 °C hőmérsékleten. Ezután a szabad [<sup>3</sup>H]-vazopresszint és a receptorhoz kötött [<sup>3</sup>H]-vazopresszint sejtbe gyűjtőszeköz segítségével szétválasztjuk, és a receptorhoz kötött [<sup>3</sup>H]-vazopresszint Unifilter Plate GF/B üvegszűrűre visszük, szárítjuk, és mikrolemez szcintillációs eleggyel keverjük. A receptorhoz kötött [<sup>3</sup>H]-vazopresszin mennyiségét a csúcserték alapján mérjük, és a gátlás mértékét a következő egyenlet alapján számoljuk:

$$10 \quad \text{gátlás mértéke (\%)} = 100 - (C_1 - B_1) / (C_0 - B_1) \times 100$$

ahol

C<sub>1</sub> a membrán mintához kötött [<sup>3</sup>H]-vazopresszin mennyisége ismert koncentrációjú vizsgált hatóanyaggal és [<sup>3</sup>H]-vazopresszinnel kezelt receptor membrán minta esetén,

15 C<sub>0</sub> a membrán mintához kötött [<sup>3</sup>H]-vazopresszin mennyisége [<sup>3</sup>H]-vazopresszinnel vizsgált hatóanyag nélkül kezelt receptor membrán minta esetén,

B<sub>1</sub> a membrán mintához kötött [<sup>3</sup>H]-vazopresszin mennyisége 10<sup>-6</sup> mol/l vazopresszinnel és [<sup>3</sup>H]-vazopresszinnel kezelt receptor membrán minta esetén.

A fenti egyenletből kiszámoljuk az 50%-os gátláshoz szükséges hatóanyag 20 koncentrációt (IC<sub>50</sub> érték), amelyből az alábbi egyenlettel számolható a vizsgált hatóanyagoknak a receptorral szemben mutatott affinitása, vagyis a K<sub>i</sub> disszociációs koefficiens:

$$K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$$

ahol

25 [L] a [<sup>3</sup>H]-vazopresszin koncentrációja,

K<sub>d</sub> a [<sup>3</sup>H]-vazopresszin disszociációs koefficiense a receptor vonatkozásában, amit telítési kötődési vizsgálat alapján számolható.



A kapott mérési eredményeket az 1. táblázat mutatja.

| Vegyület példaszáma | Ki (nmol/l) | Vegyület példaszáma | Ki (nmol/l) |
|---------------------|-------------|---------------------|-------------|
| 72.                 | 3,7         | 58.                 | 4,8         |
| 76.                 | 2,2         | 74.                 | 5,6         |
| 119.                | 5,6         | kontroll            | 68          |

5 Kontrollként 2-[(5R)-1-(2-klór-4-pirrolidin-1-ilbenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-il]-N-izopropilacetamid)-ot (WO 97/22591 számú irat, 32. példa) alkalmazunk.

Az 1. táblázat adataiból látható, hogy a találmány szerinti vegyületek nagy aktivitás mutatnak a V<sub>2</sub> receptorral szemben.

## (2) Antidiurézis vizsgálat (intravénás adagolás)

10 A vizsgálathoz csoportonként 5 db 10-12 hetes Wistar patkányt alkalmazunk. Az A csoportban 0,3 mg/kg 135. példa szerinti vegyületet, a B csoportban 0,3 mg/kg 201. példa szerinti vegyületet és a C csoportban 1 ml/kg fiziológiai sóoldatot alkalmazunk DMSO oldószerben kontrollként intravénás adagolással. Az adagolás után 15 perccel orálisan 30 ml/kg desztillált vizet adagolunk (vízfeltöltés). A vízfeltöltés után 2 órán keresztül vizeletet gyűjtünk egy metabolizmus ketrecben és a vízfeltöltést 100% értéknek tekintve a vizelet mennyisége alapján számoljuk a vizelet kiválasztásának mértékét. Csoportonként átlagoljuk a vizelet kiválasztásának mértékét 1 órával a vízfeltöltés után és 2 órával a vízfeltöltés után. Az eredményeket a 2. táblázatban adjuk meg.

2. táblázat

| Csoport | Vegyület példaszáma | Vizelet kiválasztásának mértéke (%) |            |
|---------|---------------------|-------------------------------------|------------|
|         |                     | 1 óra után                          | 2 óra után |
| A       | 135.                | 0                                   | 1,1        |
| B       | 201.                | 0                                   | 13,3       |
| C       | DMSO                | 49,9                                | 58,4       |

A 2. táblázat adataiból látható, hogy a találmány szerinti vegyületek kiváló antidiuretikus hatással rendelkeznek.

### (3) Antidiurézis vizsgálata (orális adagolás)

5 A vizsgálatot 10-12 hetes hím Wistar patkányokat alkalmazunk. A vizsgált hatóanyagot orálisan adagoljuk, és 15 perccel később 30 ml/kg desztillált vizet adagolunk orálisan (vízfeltöltés). A vízfeltöltés után 4 órán keresztül vizeletet gyűjtünk egy metabolizmus ketrecben, és a vízfeltöltést 100% értéknek tekintve a vizelet mennyisége alapján kiszámoljuk a vizelet-kiválasztásának mértékét. Az eredményből  
10 meghatározzuk a vizelet-kiválasztás mértékének 50%-os csökkenéséhez szükséges hatóanyag-mennyiséget (ED<sub>50</sub> érték). Az eredményeket a 3. táblázatban adjuk meg.

3. táblázat

| Hatóanyag példaszáma | ED <sub>50</sub> (mg/kg) | Hatóanyag példaszáma | ED <sub>50</sub> (mg/kg) |
|----------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|
| 139.                 | 0,14                     | 174.                 | 0,17                     |
| 76.                  | 0,22                     | 173.                 | 0,16                     |
| 175.                 | 0,38                     |                      |                          |

15 A táblázat adataiból látható, hogy a találmány szerinti vegyületek ugyanolyan kiváló antidiuretikus hatást mutatnak orális adagolással, mint intravénás adagolással.

### (4) P450 citokróm (3A4) enzim gátlásának vizsgálata

A vizsgálatot Crespi és munkatársai: Analytical Biochemistry 248, 188-190.  
20 (1997) szerint végezzük.

Egy 96 mérőhelyes lemezen szubsztrátumként  $5 \times 10^{-5}$  mol/l 7-benziloxi-4-(trifluormetil)kumarint,  $4,9 \times 10^{-8} - 5 \times 10^{-5}$  mol/l vizsgált hatóanyagot és  $5 \times 10^{-9}$  mol/l enzimet inkubálunk összesen 200 µl 200 mmol/l foszfátpuffer oldatban (pH=7,4), ahol a pufferoldat 8,2 µmol/l NADP+, 0,41 mol/l glükóz-6-foszfát, 0,41  
25 mmol/l MgCl<sub>2</sub> és 0,4 egység/ml glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz komponenseket tartalmaz. Az inkubálást 30 percen keresztül végezzük 37 °C hőmérsékleten. Ezután a

reakció megállításához 0,5 mol/l vizes 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propándiol oldatot adagolunk, amely 80% acetonitrilt tartalmaz, majd a fluoreszcens intenzitást fluoreszcens lemezleolvasón (gerjesztési hullámhossz 409 nm, fluoreszcens hullámhossz 530 nm) mérjük. A gátlás mértékét az alábbi egyenlettel számoljuk, majd a kapott eredményből meghatározzuk az 50%-os gátláshoz szükséges hatóanyag-koncentrációt (IC<sub>50</sub> érték).

$$\text{gátlás mértéke (\%)} = 100 - (C_1 - B_1) / (C_0 - B_1) \times 100$$

ahol

C<sub>1</sub> a megadott koncentrációjú vizsgált hatóanyag, enzim és szubsztrátum jelenlétében mért fluoreszcens intenzitás,

C<sub>0</sub> az enzim és a szubsztrátum jelenlétében vizsgált hatóanyag nélkül mért fluoreszcens intenzitás,

B<sub>1</sub> vakminta fluoreszcens intenzitása

A mérési eredményeket a 4. táblázatban adjuk meg.

15

#### (5) P450 citokróm (2C9) enzim gátlásának vizsgálata

A vizsgálatot Crespi és munkatársai: Analytical Biochemistry 248, 188-190. (1997) szerint végezzük.

Egy 96 mérőhelyes lemezen szubsztrátumként  $7,5 \times 10^{-5}$  mol/l 7-metoxi-4-(trifluormetil)kumarint,  $4,9 \times 10^{-8} - 5 \times 10^{-5}$  mol/l vizsgált hatóanyagot és  $10^{-8}$  mol/l enzimet inkubálunk összesen 200 µl 200 mmol/l foszfátpuffer oldatban (pH=7,4), ahol a pufferoldat 8,2 µmol/l NADP<sup>+</sup>, 0,41 mol/l glükóz-6-foszfát, 0,41 mmol/l MgCl<sub>2</sub> és 0,4 egység/ml glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz komponenseket tartalmaz. Az inkubálást 45 percen keresztül végezzük 37 °C hőmérsékleten. A reakciót megállítjuk 0,5 mol/l vizes 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propándiol adagolásával, amely 80% acetonitrilt tartalmaz, és a fluoreszcens intenzitást fluoreszcens lemezleolvasón (gerjesztési hullámhossz 409 nm, fluoreszcens hullámhossz 530 nm) mérjük. A gátlás mértékét a (4) pontban megadott egyenlettel számoljuk, és az eredményekből meghatározzuk az 50%-os gátláshoz szükséges hatóanyag-koncentrációt (IC<sub>50</sub> érték). Az eredményeket a 4. táblázat tartalmazza.

30

4. táblázat

| Vegyület példaszáma | IC <sub>50</sub> (μmol/l) |        |
|---------------------|---------------------------|--------|
|                     | CYP3A4                    | CYP2C9 |
| 8.                  | >20                       | 13     |
| 190.                | 16                        | 6,5    |
| 220.                | 10                        | 11     |
| kontroll            | <0,091                    | <0,091 |

A 4. táblázat adataiból látható, hogy a találmány szerinti vegyületek nagyon kicsi gátló hatást fejtenek ki a CYP3A4 és CYP2C9 metabolizmus enzimekre. A vizsgálatokban alkalmazott kontroll azonos az (1) pontban megnevezett kontrollal.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket önmagában ismert módon állítjuk elő egy vagy több találmány szerinti vegyület és gyógyszerészeti hordozóanyag és más segédanyag alkalmazásával.

Az adagolás megvalósítható orálisan tabletta, pirula, kapszula, granulátum, porkészítmény, oldat és hasonló készítmény formájában vagy parenterálisan injekció, intravénás injekció, intramuszkuláris injekció vagy hasonló formájában, szuppozitórium formájában vagy pernazális, permukozális vagy percután készítmény formájában.

Az orális adagolásra alkalmas szilárd készítményekre példaként említhető a tabletta, porkészítmény, granulátum és hasonló. Az ilyen szilárd készítményekben egy vagy több hatóanyagot, legalább egy inert hordozóanyaggal keverünk, amelyre példaként említhető a laktóz, mannitol, glükóz, hidroxipropilcellulóz, mikrokristályos cellulóz, keményítő, polivinilpirrolidon, metaszilikát vagy magnéziumaluminát. A készítmény az inert hordozóanyag mellett adott esetben további szokásos adalékanyagot tartalmazhat, melyre példaként említhetők a csúsztatószerke-  
magnéziumsztearát, szétesést elősegítő szerek, így kalciumcellulózglikolát, stabilizálószerke, így laktóz, valamint szolubilizálást elősegítő szerek, így glutaminsav vagy aszpartámsav. A tabletta vagy pirula kívánt esetben cukorbevonattal vagy gyomorban vagy bélben oldódó filmbevonattal vonható be, amelyhez alkalmazható

szacharóz, zselatin, hidroxipropilcellulóz, hidroxipropilmetilcellulóz-ftallát és hasonló komponensek.

Az orális adagolásra alkalmas folyékony készítményre példaként említhető az emulzió, oldat, szuszpenzió, szirup, elixír és hasonló készítmény, amely általánosan alkalmazott inert hígítóanyagot, így desztillált vizet vagy etanolt tartalmaz. Az inert hígítóanyag mellett a készítmény adott esetben további segédanyagokat tartalmaz, amelyre példaként említhetők a nedvesítőszer és szuszpendálószer, valamint az édesítőszer, ízesítőszer és antiszeptikus anyagok.

Parenterális adagolásra alkalmas injekcióként alkalmazható aszeptikus vizes vagy nemvizes oldat, szuszpenzió vagy emulzió. A vizes oldat vagy szuszpenzió előállításához alkalmazható például injekciós célra alkalmas desztillált víz vagy fiziológiai sóoldat. A nemvizes oldat vagy szuszpenzió előállításához alkalmazható növényi olaj, propilénglikol, dietilénglikol, olívaolaj és hasonló, alkohol, így etanol, poliszorbát 80 és hasonló. Az ilyen készítményben alkalmazható további adalékanyagokra példaként említhetők az antiszeptikus anyagok, nedvesítőszer, emulgeálószer, diszpergálószer, stabilizálószer, így laktóz, és szolubilizálást elősegítőszer, így glutaminsav vagy aszpartámsav. A készítmény sterilizálható például baktériumokat visszatartó szűrőn végzett szűréssel, germicid hatóanyag adagolásával vagy besugárzás alkalmazásával. Eljárhatunk továbbá úgy, hogy először steril, szilárd készítményt állítunk elő, és ezt a felhasználás előtt steril vízzel vagy injekciós célra alkalmas steril oldószerrel oldjuk.

Orális adagolás esetén a napi dózis mintegy 0,0001-50 mg/kg, előnyösen mintegy 0,0001-10 mg/kg, különösen előnyösen mintegy 0,01-1 mg/kg testtömeg, amit napi 1 vagy 2-4 részletben adagolunk. Intravénás adagolás esetén a napi dózis mintegy 0,0001-1 mg/kg, előnyösen mintegy 0,0001-0,1 mg/kg testtömeg, amit naponta egy vagy több részletben adagolunk. A dózis pontos mértékét különböző faktorok határozzák meg, melyre példaként említhetők a kezelt betegség tünetei, a kezelt beteg kora és neme és hasonló faktorok. Mivel a dózis mértéke a fent említett faktoroktól függ, a legtöbb esetben kis dózis elegendő.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna. A példákban bemutatjuk a találmány szerinti vegyületek előállítását, ennek során alkalmazott új intermediereket és ezek ismert anyagokból történő előállítását.

5

### 1. referencia példa

20,85 g metil-2-klór-4-fluorbenzoát 150 ml N-metilpirrolidonban felvett oldatához 30,68 g káliumkarbonátot és 9,38 ml 3-metilpirazolt adagolunk, és 3 órán keresztül 120 °C hőmérséklet kevertetjük. Ezután további 1,79 ml 3-metilpirazolt adagolunk, és 3 órán keresztül 120 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet lehűtjük, vízzel higítjuk, és EtOAc oldószerrel extraháljuk. A szerves fázist vízzel, majd sóoldattal mossuk, magnéziumszulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot szilikagélen hexán/EtOAc 20:1 eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Így 9,25 g metil-2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoátot kapunk.

15 Az 1. referencia példával analóg módon állítjuk elő a 2-40. referencia példa szerinti vegyületet.

### 41. referencia példa

20 2,0 g metil-4-amino-2-klórbenzoát 10 ml ecetsavban felvett oldatához 2,0 ml 2,5-dimetoxi-tetrahidrofuránt adagolunk, és 15 percen keresztül refluxáljuk. Lehűlés után az oldószert eltávolítjuk. A maradékot EtOAc és telített vizes nátriumhidrogénkarbonát elegyében felvesszük, és extraháljuk. A szerves fázist sóoldattal mossuk, nátriumszulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot szilikagélen hexán/EtOAc 4:1 eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Így 2,1 g metil-2-klór-4-(1H-pirrol-25 1-il)benzoátot kapunk.

A 41. referencia példával analóg módon állítható elő a 42. referencia példa szerinti vegyület.

### 43. referencia példa

2,0 g metil-4-bróm-2-metilbenzoát 20 ml toluolban felvett oldathoz 1,08 ml pirrolidin, 4,0 g céziumkarbonát, 200 mg trisz(dibenzilidénaceton)dipalládium(0) és 200 mg (R)-(+)-2,2'-bisz(difenilfoszfino)-1,1'-binaftil komponenseket adagolunk, és 6 órán keresztül refluxáljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, víz és EtOAc eleggyel hígítjuk és extraháljuk. A szerves fázist vízzel, majd sóoldattal mossuk, nátriumszulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot szilikagélen hexán/EtOAc 25:1 eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Így 0,784 g metil-2-metil-4-pirrolidin-1-ilbenzoátot kapunk.

10 A 43. referencia példával analóg módon állítható elő a 44. referencia példa szerinti vegyület.

### 45. referencia példa

15 9,25 g 1. referencia példa szerinti vegyület 10 ml ecetsav és 10 ml 6 mol/l sósav elegyében felvett oldatát 13 órán keresztül refluxáljuk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, jeges vízre öntjük, és a kivált kristályokat szűrjük. Így 8,56 g 2-klór-4-(3-metilpirazol-1-il)benzoesavat kapunk.

### 46. referencia példa

20 10,7 g 2. referencia példa szerinti vegyület 60 ml MeOH és 20 ml 5 mol/l vizes NaOH oldat elegyében felvett oldatát 2 órán keresztül refluxáljuk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, 2 mol/l sósavval semlegesítjük, és bepároljuk. A maradékot vízben felvesszük, és a kivált kristályokat szűrjük. Így 10,17 g 2-klór-4-pirazolidin-1-ilbenzoesavat kapunk.

25 A 46 referencia példával analóg módon állíthatók elő a 47-88 referencia példa szerinti vegyületek.

A referenciapéldákban bemutatott vegyületek szerkezetét és fizikai adatait az 5-8. táblázatokban adjuk meg. A táblázatokban alkalmazott rövidítések jelentése:

Rf referencia példa száma

MS tömegspektrometriás adat (ellenkező értelmű megjelölés hiányában FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>, vagy MM, MN vagy ME, melyek jelentése rendre FAB-MS(M)<sup>+</sup>, FAB-MS(M-H)<sup>+</sup> és EI-MS(M)<sup>+</sup>)

R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>: az általános képletekben szereplő szubsztituens jelentése, ahol  
 5 Me=metilcsoport, Et=etilcsoport, iPr=izopropilcsoport, cPr=ciklopropilcsoport, tBu=terc-butilcsoport, Ph=fenilcsoport, pra=pirazolilcsoport, pyrr=pirrolinidilcsoport, mor=morfolinilcsoport, the=tienilcsoport, imid=imidazolilcsoport, bimid=benzoimidazolilcsoport, pipe=piperidilcsoport, a szubsztituens előtt  
 10 megadott szám a szubsztituens helyzetét mutatja (vagyis 3-Me-1-pra jelentése 3-metilpirazol-1-ilcsoport, 3,3-diMe-1-pyrr jelentése 3,3-dimetilpirrolidin-1-ilcsoport és 3-(2-the)-1-pra jelentése 3-tiofén-2-ilpirazol-1-ilcsoport).

5. táblázat

(VI) általános képletű vegyületek

| Rf | R <sup>b</sup> | R <sup>c</sup>   | MS       |
|----|----------------|------------------|----------|
| 1  | Cl             | 3-Me-1-pra       | 251.     |
| 2  | Cl             | 1-pyrr           | 240.     |
| 3  | Cl             | 1-pra            | 237.     |
| 4  | Cl             | 4-mor            | ME:255.  |
| 5  | Cl             | 3-Ph-1-pra       | 313.     |
| 6  | Cl             | 4-Br-1-pra       | 315,317. |
| 7  | Cl             | 3-(2-the)-1-pra  | 319.     |
| 8  | Cl             | indazol-1-il     | 287.     |
| 9  | Cl             | 3,5-diMe-1-pra   | 265.     |
| 10 | Cl             | 2-Me-imid        | 251.     |
| 11 | Cl             | 1-bimid          | 287.     |
| 12 | Cl             | 5-Me-1-pra       | 251.     |
| 13 | Cl             | 2-Me-1-pyrr      | 254.     |
| 14 | Cl             | 3-(R)-Me-1-pyrr  | 254.     |
| 15 | Cl             | 3-(S)-Me-1-pyrr  | 254.     |
| 16 | Cl             | 3,3-diMe-1-pyrr  | MM:267.  |
| 17 | Cl             | 3-F-1-pyrr       | 258.     |
| 18 | Cl             | 3-Ph-1-pyrr      | 316.     |
| 19 | Cl             | 3-Me-3-Et-1-pyrr | 282.     |
| 20 | Cl             | 3,5-diMe-1-pipe  | 282.     |
| 21 | Cl             | 3-Me-1-pipe      | 268.     |
| 22 | Cl             | 3-Et-1-pra       | 265.     |
| 23 | Cl             | 3-iPr-1-pra      | 279.     |

|    |                 |                          |         |
|----|-----------------|--------------------------|---------|
| 24 | Cl              | 3-cPr-1-pra              | 277.    |
| 25 | CF <sub>3</sub> | 1-pyrr                   | 274.    |
| 26 | CF <sub>3</sub> | 3-Me-1-pra               | 285.    |
| 27 | CF <sub>3</sub> | 3-(R)-Me-1-pyrr          | 288.    |
| 28 | CF <sub>3</sub> | 3-(S)-Me-1-pyrr          | 288.    |
| 29 | CF <sub>3</sub> | 3,4-diMe-1-pyrr          | 302.    |
| 30 | CF <sub>3</sub> | 3,3-diMe-1-pyrr          | MM:301. |
| 31 | CF <sub>3</sub> | 2,5-dihidropirrol-1-il   | 272.    |
| 32 | CF <sub>3</sub> | 3-iPr-1-pra              | 313.    |
| 33 | CF <sub>3</sub> | 3-F <sub>3</sub> C-1-pra | 339.    |
| 34 | CF <sub>3</sub> | 3,5-diMe-1-pra           | 299.    |
| 35 | CF <sub>3</sub> | 4-Me-1-pra               | 285.    |
| 36 | CF <sub>3</sub> | 3-tBu-1-pra              | 327.    |
| 37 | CF <sub>3</sub> | 5-Me-1-pra               | 285.    |
| 39 | Cl              | 1-pipe                   | ME:253. |
| 40 | Cl              | azepin-1-yl              | ME:267. |
| 41 | Cl              | pyrrol-1-yl              | 236.    |
| 42 | Cl              | 2,5-diMe-pirrol-1-il     | MM:263. |
| 43 | Me              | 1-pyrr                   | 220.    |

6. táblázat

(VII) általános képletű vegyületek

| Rf | R <sup>c</sup> | R <sup>d</sup> | MS   |
|----|----------------|----------------|------|
| 38 | 3-Me-1-pra     | F              | 269. |
| 44 | H              | 1-pyrr         | 240. |

5

7. táblázat

(VIII) általános képletű vegyületek

| Rf | R <sup>b</sup> | R <sup>c</sup>  | MS          |
|----|----------------|-----------------|-------------|
| 45 | Cl             | 3-Me-1-pra      | MN:235.     |
| 46 | Cl             | 1-pyrr          | 226.        |
| 47 | Cl             | 1-pra           | 223.        |
| 48 | Cl             | 4-mor           | MN:241.     |
| 49 | Cl             | 3-Ph-1-pra      | MN:297.     |
| 50 | Cl             | 4-Br-1-pra      | MN:299,301. |
| 51 | Cl             | 3-(2-the)-1-pra | MN:303.     |
| 52 | Cl             | indazol-1-il    | MN:271.     |
| 53 | Cl             | 3,5-diMe-1-pra  | MN:249.     |
| 54 | Cl             | pirrol-1-il     | MN:220.     |
| 55 | Cl             | 2-Me-1-imid     | 237.        |
| 56 | Cl             | 1-bimid         | 273.        |
| 57 | Cl             | 5-Me-1-pra      | MN:235.     |

|    |                 |                          |         |
|----|-----------------|--------------------------|---------|
| 58 | Cl              | 2-Me-1-pyrr              | 240.    |
| 59 | Cl              | 3-(R)-Me-1-pyrr          | 240.    |
| 60 | Cl              | 3-(S)-Me-1-pyrr          | 240.    |
| 61 | Cl              | 3,3-diMe-1-pyrr          | 254.    |
| 62 | Cl              | 3-F-1-pyrr               | 244.    |
| 63 | Cl              | 3-Ph-1-pyrr              | MN:300. |
| 64 | Cl              | 3-Me-3-Et-1-pyrr         | 268.    |
| 65 | Cl              | 3,5-diMe-1-pipe          | MN:266. |
| 66 | Cl              | 3-Me-1-pipe              | MN:252. |
| 67 | Cl              | 3-Et-1-pra               | 251.    |
| 68 | Cl              | 3-iPr-1-pra              | 265.    |
| 69 | Cl              | 3-cPr-1-pra              | 263.    |
| 70 | Cl              | 2,5-diMe-pirrol-1-il     | MN;248. |
| 71 | CF <sub>3</sub> | 1-pyrr                   | 258.    |
| 72 | CF <sub>3</sub> | 3-Me-1-pra               | 271.    |
| 73 | CF <sub>3</sub> | 3-(R)-Me-1-pyrr          | 274.    |
| 74 | CF <sub>3</sub> | 3-(S)-Me-1-pyrr          | MN;272. |
| 75 | CF <sub>3</sub> | 3,4-diMe-1-pyrr          | 288.    |
| 76 | CF <sub>3</sub> | 3,3-diMe-1-pyrr          | 288.    |
| 77 | CF <sub>3</sub> | 2,5-dihidropirrol-1-il   | 258.    |
| 78 | CF <sub>3</sub> | 3-iPr-1-pra              | 299.    |
| 79 | CF <sub>3</sub> | 3-F <sub>3</sub> C-1-pra | MN:323. |
| 80 | CF <sub>3</sub> | 3,5-diMe-1-pra           | 285.    |
| 81 | CF <sub>3</sub> | 4-Me-1-pra               | 271.    |
| 82 | CF <sub>3</sub> | 3-tBu-1-pra              | 313.    |
| 83 | CF <sub>3</sub> | 5-Me-1-pra               | 271.    |
| 84 | Me              | 1-pyrr                   | 206.    |
| 85 | Cl              | 1-pipe                   | MN:238. |
| 86 | Cl              | azepin-1-yl              | MN:252. |

8. táblázat

(IX) általános képletű vegyületek

| Rf | R <sup>c</sup> | R <sup>d</sup> | MS   |
|----|----------------|----------------|------|
| 87 | 3-Me-1-pra     | F              | 255. |
| 88 | H              | 1-pyrr         | 226. |

5

**89. referencia példa**

8,0 g metil-(2Z)-(4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-5-ilidén)acetát 20 ml MeOH és 20 ml THF elegyében felvett oldatához 45 ml 1 mol/l vizes nátriumhidroxid oldatot adagolunk, és 15 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot



1 mol/l sósavval semlegesítjük. A reakcióelegyet kloroformmal hígítjuk, és extraháljuk. A szerves fázist sóoldattal mossuk, nátriumszulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A kapott 4,57 g karbonsav intermediert 45 ml DMF oldószerben oldjuk, 2,22 ml 2-pikolilamin, 3,6 g 1-hidroxibenzoimidazol (HOBt) és 5,6 g 1-etil-3-(3'-  
5 dimetilaminopropil)karbodiimid-hidroklorid (EDCI-HLC) komponenseket adagolunk hozzá és 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután vízzel és EtOAc oldószerrel hígítjuk és extraháljuk. A szerves fázist sóoldattal mossuk, nátriumszulfáton szárítjuk, bepároljuk és a maradékot szilikagélen kloroform/MeOH 25:1 eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Így 6,849 g (2Z)-2-(4,4-  
10 difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén)-N-(piridin-2-ilmetil)acetamidot kapunk, FAB-MS=330 ([M-H]<sup>+</sup>)

### 90. referencia példa

1,37 g 6. példa szerinti vegyület, 0,45 g HOBt és 0,63 g EDCI·HCl 15 ml DMF  
15 oldószerben felvett oldatához 0,46 g szarkozinsav-metilészter-hidrokloridot és 0,47 g trietilamint adagolunk, és 1 éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután vizes nátriumhidrogénkarbonát oldattal és EtOAc oldószerrel hígítjuk, és extraháljuk. A szerves fázist vízzel, majd sóoldattal mossuk, magnéziumszulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a kapott észter intermediert 20 ml MeOH  
20 oldószerben oldjuk. A reakcióelegyhez 5 ml 1 mol/l vizes nátriumhidroxid oldatot adagolunk, és 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután bepároljuk, a kapott nyersterméket 1 mol/l sósavban felvesszük, és a kivált fehér kristályokat szűrjük, vízzel mossuk, és csökkentett nyomáson szárítjuk, így 1,43 g  
25 [((2Z)-2-{1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}acetyl(metil)amino)ecetsavat kapunk, FAB-MS=529 ([M+H]<sup>+</sup>).

### 1. példa

21,0 g 2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoesav 200 ml 1,2-diklóretánban  
30 felvett szuszpenziójához 15 ml tionilkloridot és 3 csepp DMF oldószert adagolunk



szobahőmérsékleten, és 2 órán keresztül 70 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük, az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot szárítjuk. A kapott savkloridhoz 22,5 g metil-(2Z)-(4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén)acetátot adunk, majd jeges hűtés közben 200 ml piridinnel hígítjuk, és 20 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakció befejeződése után az oldószert eltávolítjuk, a maradékot híg sósav és EtOAc elegyében felvesszük, extraháljuk. A szerves fázist sóoldattal mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, és bepároljuk, és a maradékot szilikagélen hexán/EtOAc 9:1-4:1 gradienssel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Így 38,0 g metil-(2Z)-{1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}acetátot kapunk.

## 2. példa

3,0 g 4-bróm-2-metilbenzoesav 20 ml THF és 1 csepp DMF elegyében felvett oldatához 1,9 ml oxalilkloridot adagolunk jeges hűtés közben, és 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután bepároljuk, és a maradékot 3 ml toluollal elkeverjük és ismét bepároljuk. A kapott maradékot 20 ml piridinnel és 3,5 g metil-(2Z)-(4,4,-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén)acetáttal elkeverjük, és 12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot kloroform és 1 mol/l vizes nátriumhidroxid oldat elegyében felvesszük, és extraháljuk. A szerves fázist vízzel, majd sóoldattal mossuk, nátriumsulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot szilikagélen hexán/EtOAc 6:1 eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Így 5,94 g metil-(2Z)-[1-(4-bróm-2-metilbenzoil)-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén]acetátot kapunk.

## 3. példa

4,62 g 2-(trifluormetil)benzoesav 30 ml kénsavban felvett oldatához 3,48 g 1,3-dibróm-5,5-dimetilhidantoin adunk, és 15 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután jeges vizes csepegtetünk hozzá, 5 mol/l vizes nátriumhidroxid



oldattal pH=12 értékre állítjuk, és kloroformmal extraháljuk. A vizes fázist koncentrált sósavval pH=1 értékre állítjuk, és kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist vízzel, majd sóoldattal mossuk, nátriumszulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot 20 ml THF és 1 csepp DMF elegyében felvesszük, 2,5 ml oxalilkloridot adagolunk hozzá  
5 jeges hűtés közben, és 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot 10 ml toluolban felvesszük, és ismét bepároljuk. A maradékot 20 ml piridinnel és 6,2 g metil-(2Z)-(4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-piridin)acetáttal elkeverjük, és 12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet bepároljuk, és a  
10 maradékot kloroform és 1 mol/l sósav elegyében felvesszük, és extraháljuk. A szerves fázist vízzel, majd sóoldattal mossuk, nátriumszulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot szilikagélen hexán/EtOAc 6:1 eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. A kapott nyersterméket csökkentett nyomáson bepároljuk, és EtOH oldószerből kristályosítjuk. Így 3,66 g metil-(2Z)-{1-[4-bróm-2-(trifluorometil)benzoil]-  
15 (4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén)}acetátot kapunk.

#### 4. példa

2,0 g 2. példa szerinti vegyület 30 ml toluolban felvett oldatához 22,35 g terc-butilhidrazin-karboxilát, 1,43 céziumkarbonát, 400 mg trisz(dibenzilidén-  
20 aceton)dipalládium(0) és 740 mg 1,1'-bisz(difenilfoszfin)ferrocén komponenseket adagolunk, és 4 órán keresztül 100 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet lehűtjük, az oldhatatlan részeket kiszűrjük, a szűrletet EtOAc és 10% vizes citromsav oldat elegyével hígítjuk, és extraháljuk. A szerves fázist vízzel, majd sóoldattal mossuk, nátriumszulfáton szárítjuk, és bepároljuk, és a maradékot szilikagélen  
25 hexán/EtOAc 2:1 eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Így 1,0 g terc-butil-1-(4-{{(5Z)-4,4-difluor-5-(2-metil-2-oxoetilidén)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il}karbonil}-3-metilfenil)hidrazinkarboxilátot kapunk.

### 5. példa

1,0 g 4. példa szerinti vegyület 4 ml EtOAc oldószerben felvett oldatához 10 ml 4 mol/l koncentrációjú EtOAc oldószerben felvett HCl oldatot adagolunk, és 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékot telített vizes nátriumhidrogénkarbonát oldat és kloroform elegyében felvesszük, és extraháljuk. A szerves fázist vízzel, majd sóoldattal mossuk, nátriumsulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot 40 ml MeOH oldószerben felvesszük, 275 mg acetaldehid-dimetilacetált adunk hozzá, és 1,5 órán keresztül refluxáljuk. A reakcióelegyhez 3 csepp koncentrált sósavat adagolunk, és 30 percen keresztül tovább refluxáljuk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot telített vizes nátriumhidrogénkarbonát oldat és kloroform elegyében felvesszük és extraháljuk. A szerves fázist vízzel, majd sóoldattal mossuk, nátriumsulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot szilikagél hexán/EtOAc 4:1 eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Így 561 mg metil-(2Z)-{4,4-difluor-1-[2-metil-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}acetátot kapunk.

### 6. példa

38,0 g 1 példa szerinti vegyület 120 ml MeOH és 120 ml THF elegyében felvett oldatához 100 ml 1 mol/l vizes nátriumhidroxid oldatot adagolunk szobahőmérsékleten, és 10 órán keresztül kevertetjük. Ezután mintegy 200 ml oldószert csökkentett nyomáson eltávolítunk, a maradékhoz 0,5 mol/l sósavat adagolunk jeges hűtés közben és 1 órán keresztül kevertetjük. A kapott fehér csapadékot szűrjük, és szárítjuk. Így 36,5 g (2Z)-{1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén}ecetsavat kapunk por formájában.

### 7. példa

229 mg 6. példa szerinti vegyület, 71 mg HOBt és 101 mg EDCI·HCl 3 ml DMF oldószerben felvett oldatához 35 mg tiofén-2-ilmetilamint adagolunk, és 1 éjszakán



keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet telített vizes nátriumhidrogénkarbonát oldat és kloroform elegyével hígítjuk, és extraháljuk. A szerves fázist magnéziumsulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kloroform/MeOH 30:1 eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. A  
5 nyersterméket csökkentett nyomáson bepároljuk és 2-propanol-diizopropiléter elegyből kristályosítjuk. Így 61 mg (2Z)-2-{1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)]benzoil}-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}-N-(tiofén-2-ilmetil)acetamidot kapunk.

#### 10 8. példa

210 mg 6. példa szerinti vegyület 20 ml dikóretánban felvett oldatához 2 ml tionilkloridot adagolunk, és 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot toluollal elkeverjük és ismét bepároljuk. A kapott savkloridot 30 ml acetonitrilben oldjuk, és 30  
15 ml vizes ammóniához csepegtetjük szobahőmérsékleten. Ezután 12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a fehér csapadékot szűrjük, és szárítjuk. Így 259 mg (2Z)-2-{1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)]benzoil}-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzazepin}acetamidot kapunk por formájában.

#### 20 9. példa

915 mg 14. példa szerinti vegyület 20 ml MeOH oldószerben felvett oldatához 3 ml 1 mol/l vizes nátriumhidroxid oldatot adagolunk, és 15,5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékot 1 mol/l sósavval megsavanyítjuk, és kloroformmal extraháljuk. A szerves  
25 fázist vízzel majd sóoldattal mossuk, nátriumsulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a kapott karbonsav intermediert 10 ml DMF oldószerben oldjuk. Az oldathoz 0,24 ml 2-pikolilamint, 0,39 g HOBT és 0,61 g EDCI·HCl komponenseket adagolunk, és 84 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután víz és EtOAc eleggyel hígítjuk, és extraháljuk. A szerves fázist sóoldattal mossuk, nátriumsulfáton  
30 szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kloroform/MeOH 35:1 eleggyel

eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. A nyersterméket csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot EtOAc oldószerben oldjuk, 0,4 ml 4 mol/l koncentrációjú EtOAc oldószerben felvett HCl oldatot adagolunk hozzá, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot EtOH oldószerből kristályosítjuk. Így 0,456 g  
5 (2Z)-2-[1-(2-klór-4-pirrolidin-1-ilbenzoil)-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-5-ilidén]-N-(piridin-2-ilmetil)acetamid-hidrokloridot kapunk.

### 10. példa

0,25 g 93. példa szerinti vegyület 10 ml MeOH oldószerben felvett oldatához 10  
10 ml 1 mol/l nátriumhidroxid oldatot adagolunk, és 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet 1 mol/l sósavval semlegesítjük, és kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist vízzel, majd sóoldattal mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot EtOAc/hexán elegyből kristályosítjuk. Így 1163 mg [((2Z)-2-{1-[2klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-  
15 4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}acetil)amino]ecetsavat kapunk.

### 11. példa

258 mg 10. példa szerinti vegyület 71 mg HOBt és 101 mg EDCI·HCl 5 ml THF  
20 oldószerben felvett oldatához 0,5 ml 2,0 mol/l koncentrációjú THF oldószerben felvett metilamin oldatot adagolunk, és 1 éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután telített vizes nátriumhidrogénkarbonát oldattal hígítjuk, és kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist magnéziumsulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kloroform/MeOH 30:1 eleggyel eluálva  
25 oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. A nyersterméket csökkentett nyomáson bepároljuk, és 2-propanol/hexán elegyből kristályosítjuk. Így 51 mg (2Z)-2-{1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil]acetamidot kapunk.

### 12. példa

265 mg 90. referencia példa szerinti vegyület 5 ml THF oldószerben felvett oldatához 82 mg 1,1'-karbonil-bisz-1H-imidazolt adagolunk, és 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután vizes ammóniával hígítjuk, és 22 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet víz és EtOAc eleggyével hígítjuk, és extraháljuk. A szerves fázist vízzel, majd sóoldattal mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kloroform/MeOH 100:1 eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. A nyersterméket csökkentett nyomáson bepároljuk, és 2-propanol/izopropiléter elegyből kristályosítjuk. Így 41 mg (2Z)-N-[2-amino-2-oxoetil]-N-metil-2-{1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoi]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}acetamidot kapunk.

### 13. példa

0,35 g 85. referencia példa szerinti vegyület 10 ml THF és 1 csepp DMF elegyében felvett oldatában 0,22 ml tionilkloridot adagolunk jeges hűtés közben és 2,5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot 3 ml toluollal elkeverjük, és ismét bepároljuk. A kapott maradékot 20 ml acetonitrilben oldjuk, 0,4 g 89. referencia példa szerinti vegyületet és 0,4 ml piridint adagolunk hozzá, és 17 órán keresztül 80 °C hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegy ezután lehűtjük, az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot kloroform és 10% vizes citromsav elegyében felvesszük, és extraháljuk. A szerves fázist telített nátriumhidrogénkarbonát oldattal és vízzel, majd sóoldattal mossuk, nátriumsulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kloroform/MeOH/vizes ammónia 25:0:0,1 eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. A nyersterméket csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot EtOAc oldószerben oldjuk, 0,18 ml 4 mol/l koncentrációjú EtOAc oldószerben felvett HCl oldatot adagolunk hozzá, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot EtOH oldószerből kristályosítjuk. Így 0,176 g (2Z)-2-[1-(2-klór-4-piperidin-

1-ilbenzoil)-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén)-N-(piridin-2-  
ilmetil)acetamid-hidrokloridot kapunk.

5 A példákban előállított vegyületek szerkezetét és fizikokémiai adatait a 9. táblázat mutatja. Analóg módon előállítható vegyületet szerkezetét és fizikokémiai adatait adjuk meg a 9-16 táblázatokban. A táblázatokban alkalmazott rövidítések jelentése:

Psz példaszám utána zárójelben az esetleges sóformát adjuk meg

Mód szintézis módszer, ahol az alkalmazott módszer példaszámát szerepeltetjük

10  $R^A, R^B, R^C, R^D, R^{1A}$  az általános képletben előforduló szubsztituenseket jelöli, ezek jelentésében: nPen=normál pentilcsoport, cHex=ciklohexilcsoport, Ac=acetyl-csoport, Ms=mezilcsoport, Boc=terc-butiloxikarbonilcsoport, py=piridilcsoport, fur=furilcsoport, thia=tiazolilcsoport, bthia=benzotiazolilcsoport (vagyis -  
15  $NH_2CH_2-(2-py)$  jelentése piridin-2-ilmetilaminocsoport,  $-NH_2CH_2-(4-HO-3-MeO-F)$  jelentése 4-hidroxi-3-metoxibenzilaminocsoport és  $2-HOCH_2-1-pipe$  jelentése 2-hidroximetilpiperidin-1-ilcsoport.)

### 9. táblázat

#### (I-1) általános képletű vegyületek

| Psz (só)  | $R^A$                                       | $R^B$           | $R^C$                  | MS   | Mód |
|-----------|---|-----------------|------------------------|------|-----|
| 1.        | -OMe  | Cl              | 3-Me-1-pra             | 472. | 1   |
| 2.        | -OMe  | Me              | -Br                    | 452. | 2   |
| 3.        | -OMe  | CF <sub>3</sub> | -Br                    | 504. | 3   |
| 4.        | -OMe  | Me              | -N(Boc)NH <sub>2</sub> | 502. | 4   |
| 5.        | -OMe  | Me              | 3-Me-1-pra             | 452. | 5   |
| 6.        | -OH   | Cl              | 3-Me-1-pra             | 458. | 6   |
| 7.        | -NHCH <sub>2</sub> -(2-the)                 | Cl              | 3-Me-1-pra             | 553. | 7   |
| 8.        | -NH <sub>2</sub>                            | Cl              | 3-Me-1-pra             | 457. | 8   |
| 9.(HCl)   | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)                  | Cl              | 1-pyrr                 | 538. | 9   |
| 10.       | -NHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H        | Cl              | 3-Me-1-pra             | 515. | 10  |
| 11.       | -NHCH <sub>2</sub> CONHMe                   | Cl              | 3-Me-1-pra             | 528. | 11  |
| 12.       | -<br>N(Me)CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> | Cl              | 3-Me-1-pra             | 528. | 12  |
| 13. (HCl) | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)                  | Cl              | 1-pipe                 | 551. | 13  |

## 10. táblázat

(I-2) általános képletű vegyületek

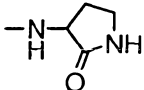
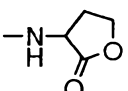
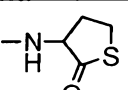
| Psz (só) | R <sup>B</sup>  | R <sup>C</sup>                 | MS       | Mód |
|----------|-----------------|--------------------------------|----------|-----|
| 14.      | Cl              | 1-pyrr                         | 461.     | 1   |
| 15.      | Cl              | 2-Me-1-pyrr                    | 475.     | 1   |
| 16.      | Cl              | 3-Me-1-pyrr                    | 475.     | 1   |
| 17.      | Cl              | 3-(R)-Me-1-pyrr                | MM;474.  | 1   |
| 18.      | Cl              | 3-(S)-Me-1-pyrr                | 475.     | 1   |
| 19.      | Cl              | 3,3-diMe-1-pyrr                | 489.     | 1   |
| 20.      | Cl              | 3-Me-3-Et-1-pyrr               | 503.     | 1   |
| 21.      | Cl              | 3-F-1-pyrr                     | 479.     | 1   |
| 22.      | Cl              | 3-Ph-1-pyrr                    | 538.     | 1   |
| 23.      | CF <sub>3</sub> | 1-pyrr                         | 495.     | 1   |
| 24.      | CF <sub>3</sub> | 3-(R)-Me-1-pyrr                | 509.     | 1   |
| 25.      | CF <sub>3</sub> | 3-(S)-Me-1-pyrr                | 509.     | 1   |
| 26.      | CF <sub>3</sub> | 3,4-diMe-1-pyrr                | 523.     | 1   |
| 27.      | CF <sub>3</sub> | 3,3-diMe-pyrr                  | 523.     | 1   |
| 28.      | Me              | 1-pyrr                         | 441.     | 1   |
| 29.      | Cl              | 1-pra                          | 458.     | 1   |
| 30.      | Cl              | 5-Me-1-pra                     | 472.     | 1   |
| 31.      | Cl              | 3-Et-1-pra                     | 486.     | 1   |
| 32.      | Cl              | 3-iPr-1-pra                    | 500.     | 1   |
| 33.      | Cl              | 3-cPr-1-pra                    | 498.     | 1   |
| 34.      | Cl              | 3,5-diMe-1-pra                 | 486.     | 1   |
| 35.      | Cl              | 4-Br-1-pra                     | 536,538. | 1   |
| 36.      | Cl              | 3-Ph-1-pra                     | 534.     | 1   |
| 37.      | Cl              | 3-(2-the)-1-pra                | 540.     | 1   |
| 38.      | CF <sub>3</sub> | 3-Me-1-pra                     | 506.     | 1   |
| 39.      | CF <sub>3</sub> | 3-Me-1-pra                     | 506.     | 5   |
| 40.      | CF <sub>3</sub> | 4-Me-1-pra                     | 506.     | 1   |
| 41.      | CF <sub>3</sub> | 5-Me-1-pra                     | 506.     | 1   |
| 42.      | CF <sub>3</sub> | 3-iPr-1-pra                    | 534.     | 1   |
| 43.      | CF <sub>3</sub> | 3-F <sub>3</sub> C-1-pra       | 560.     | 1   |
| 44.      | CF <sub>3</sub> | 3-tBu-1-pra                    | 548.     | 1   |
| 45.      | CF <sub>3</sub> | 3,5-diMe-1-pra                 | 520.     | 1   |
| 46.      | Cl              | 3-Me-1-pipe                    | 565.     | 1   |
| 47.      | Cl              | 3,5-diMe-1-pipe                | 579.     | 1   |
| 48.      | Cl              | 4-mor                          | 477.     | 1   |
| 49.      | Cl              | pirrol-1-il                    | 457.     | 1   |
| 50.      | Cl              | 2,5-diMe-pirrol-1-il           | 485.     | 1   |
| 51.      | CF <sub>3</sub> | 2,5-dihidro-<br>1H-pirrol-1-il | 493.     | 1   |
| 52.      | Cl              | 2-Me-imidazol-1-il             | 472.     | 1   |
| 53.      | Cl              | 1-bimid                        | 508.     | 1   |

|     |                 |                        |      |   |
|-----|-----------------|------------------------|------|---|
| 54. | Cl              | indazol-1-il           | 508. | 1 |
| 55. | CF <sub>3</sub> | -N(Boc)NH <sub>2</sub> | 556. | 4 |

11. táblázat

(I-3) általános képletű vegyületek

| Psz (só) | R <sup>A</sup>  | R <sup>B</sup> | MS   | Mód |
|----------|---|----------------|------|-----|
| 56.      | 3-HO-1-pyrr   | Cl             | 527. | 7   |
| 57.      | 3-HO-1-pipe   | Cl             | 541. | 7   |
| 58.      | 3-H <sub>2</sub> NOC-1-pipe                                   | Cl             | 568. | 7   |
| 59.      | 4-H <sub>2</sub> NOC-1-pipe                                   | Cl             | 568. | 7   |
| 60.      | 2-HOCH <sub>2</sub> -1-pipe                                   | Cl             | 555. | 7   |
| 61.      | 3-HOCH <sub>2</sub> -1-pipe                                   | Cl             | 555. | 7   |
| 62.      | -NH-(2-HO-cHex)   | Cl             | 555. | 7   |
| 63.      | -NHPh   | Cl             | 533. | 7   |
| 64.      | -NH-(2-HO-Ph)   | Cl             | 549. | 7   |
| 65.      | -NH-(3-HO-Ph)   | Cl             | 549. | 7   |
| 66.      | -NH-(4-HO-Ph)   | Cl             | 549. | 7   |
| 67.      | -NH-(3-Ac-Ph)   | Cl             | 575. | 7   |
| 68.      | -NH-(3-HO <sub>2</sub> C-Ph)                                  | Cl             | 577. | 7   |
| 69.      | -NH-(3-MeO <sub>2</sub> C-Ph)                                 | Cl             | 591. | 7   |
| 70.      | -NH-(2-H <sub>2</sub> NOC-Ph)                                 | Cl             | 576. | 7   |
| 71.      | -NH-(3-H <sub>2</sub> NOC-Ph)                                 | Cl             | 576. | 7   |
| 72.      | -NH-(4-H <sub>2</sub> NOC-Ph)                                 | Cl             | 576. | 7   |
| 73.      | -NH-(3-MeNHCO-Ph)   | Cl             | 590. | 7   |
| 74.      | -NH-(3-Me-Ph)   | Cl             | 547. | 7   |
| 75.      | -NH-(2-HOCH <sub>2</sub> -Ph)                                 | Cl             | 563. | 7   |
| 76.      | -NH-(3-HOCH <sub>2</sub> -Ph)                                 | Cl             | 563. | 7   |
| 77.      | -NH-(4-HOCH <sub>2</sub> -Ph)                                 | Cl             | 563. | 7   |
| 78.      | -NH-(3-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph)                 | Cl             | 577. | 7   |
| 79.      | -NH-(3-MeCH(OH)-Ph)   | Cl             | 577. | 7   |
| 80.      | -NH-(2-HOCH <sub>2</sub> CH(OH)-Ph)                           | Cl             | 593. | 7   |
| 81.      | -NH-(4-HOCH <sub>2</sub> CH(OH)-Ph)                           | Cl             | 593. | 7   |
| 82.      | -NH-(3-MeOCH <sub>2</sub> -Ph)                                | Cl             | 577. | 7   |
| 83.      | -NH-(3-H <sub>2</sub> NOCCH <sub>2</sub> -Ph)                 | Cl             | 590. | 7   |
| 84.      | -NH-(3-H <sub>2</sub> NOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph) | Cl             | 604. | 7   |
| 85.      | -NH-(3-H <sub>2</sub> NOC-(E)-<br>CH=CH-Ph)                   | Cl             | 602. | 7   |
| 86.      | -NH-(3-F-Ph)  | Cl             | 551. | 7   |
| 87.      | -NH-(3-Ms-Ph)   | Cl             | 611. | 7   |
| 88.      | -NH-(3-AcNH-Ph)   | Cl             | 590. | 7   |
| 89.      | -NH-(3-the)   | Cl             | 539. | 7   |

|            |   |    |      |   |
|------------|---|----|------|---|
| 90.        |  | Cl | 540. | 7 |
| 91.        |  | Cl | 541. | 7 |
| 92.        |  | Cl | 557. | 7 |
| 93.        | -NHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me   | Cl | 529. | 7 |
| 94.        | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  | Cl | 514. | 7 |
| 95.        | -NHCH <sub>2</sub> Ph   | Cl | 547. | 7 |
| 96.        | -NHCH <sub>2</sub> -(4-HO-Ph)   | Cl | 563. | 7 |
| 97.        | -NHCH <sub>2</sub> -(3-HO-Ph)   | Cl | 563. | 7 |
| 98.        | -NHCH <sub>2</sub> -(2-HO-Ph)   | Cl | 563. | 7 |
| 99.        | -NHCH <sub>2</sub> -(3,4-diHO-Ph)   | Cl | 579. | 7 |
| 100.       | -NHCH <sub>2</sub> -(4-MeO-Ph)  | Cl | 577. | 7 |
| 101.       | -NHCH <sub>2</sub> -(3,4-diMeO-Ph)  | Cl | 607. | 7 |
| 102.       | -NHCH <sub>2</sub> -(4-HO-3-MeO-Ph)   | Cl | 593. | 7 |
| 103.       | -NHCH <sub>2</sub> -(4-HO <sub>2</sub> C-Ph)                                      | Cl | 591. | 7 |
| 104.       | -NHCH <sub>2</sub> -(4-MeO <sub>2</sub> C-Ph)                                     | Cl | 605. | 7 |
| 105.       | -NHCH <sub>2</sub> -(4-H <sub>2</sub> NOC-Ph)                                     | Cl | 590. | 7 |
| 106.       | -NHCH <sub>2</sub> -(3-H <sub>2</sub> NOC-Ph)                                     | Cl | 590. | 7 |
| 107.       | -NHCH <sub>2</sub> -(3-HOCH <sub>2</sub> -Ph)                                     | Cl | 577. | 7 |
| 108.       | -NHCH <sub>2</sub> -(4-F-Ph)  | Cl | 565. | 7 |
| 109.       | -NHCH <sub>2</sub> -(4-H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S-Ph)                       | Cl | 626. | 7 |
| 110. (HCl) | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)  | Cl | 548. | 7 |
| 111.       | -NHCH <sub>2</sub> -(6-HO-2-py)   | Cl | 564. | 7 |
| 112.       | -NHCH <sub>2</sub> -(5-MeO-2-py)  | Cl | 578. | 7 |
| 113. (HCl) | -NHCH <sub>2</sub> -(6-MeO-2-py)  | Cl | 578. | 7 |
| 114.       | -NHCH <sub>2</sub> -(6-iPrO-2-py)   | Cl | 606. | 7 |
| 115.       | -NHCH <sub>2</sub> -(6-H <sub>2</sub> NOC-2-py)                                   | Cl | 591. | 7 |
| 116.       | -NHCH <sub>2</sub> -(6-Me <sub>2</sub> NOC-2-py)                                  | Cl | 619. | 7 |
| 117.       | -NHCH <sub>2</sub> -(6-ciano-2-py)  | Cl | 573. | 7 |
| 118.       | -NHCH <sub>2</sub> -(5-Me-2-py)   | Cl | 562. | 7 |
| 119. (HCl) | -NHCH <sub>2</sub> -(6-Me-2-py)   | Cl | 562. | 7 |
| 120. (HCl) | -NHCH <sub>2</sub> -(6-HOCH <sub>2</sub> -2-py)                                   | Cl | 578. | 7 |
| 121. (HCl) | -NHCH <sub>2</sub> -(6-H <sub>2</sub> N-2-Me-3-py)                                | Cl | 577. | 7 |
| 122. (HCl) | -NHCH <sub>2</sub> -(6-H <sub>2</sub> N-2-py)                                     | Cl | 563. | 7 |
| 123.       | -NHCH <sub>2</sub> -(6-Me <sub>2</sub> N-2-py)                                    | Cl | 591. | 7 |
| 124.       | -NHCH <sub>2</sub> -(6-F-2-py)  | Cl | 566. | 7 |
| 125.       | -NHCH <sub>2</sub> -(6-Cl-2-py)   | Cl | 582. | 7 |
| 126. (HCl) | -NHCH <sub>2</sub> -(3-py)  | Cl | 548. | 7 |
| 127.       | -NHCH <sub>2</sub> -(3-the)   | Cl | 553. | 7 |
| 128.       | -NHCH <sub>2</sub> -(2-fur)   | Cl | 537. | 7 |

|            |  |                 |      |      |
|------------|--|-----------------|------|------|
| 129.       | -NHCH <sub>2</sub> -(2-thia)   | Cl              | 554. | 7    |
| 130.       | -NHCH <sub>2</sub> -(4-thia)   | Cl              | 554. | 7    |
| 131. (HCl) | -NHCH <sub>2</sub> -(pirazol-2-il)   | Cl              | 549. | 7    |
| 132.       | -NHCH <sub>2</sub> -(piridazin-3-il)                                       | Cl              | 549. | 7    |
| 133.       | -NHCH <sub>2</sub> -(pirimidin-4-il)                                       | Cl              | 549. | 7    |
| 134.       | -NHCH <sub>2</sub> -(piridazin-4-il)                                       | Cl              | 549. | 7    |
| 135. (HCl) | -NHCH <sub>2</sub> -(2-bimid)  | Cl              | 587. | 7    |
| 136. (HCl) | -NHCH <sub>2</sub> -(1-Me-2-bimid)   | Cl              | 601. | 7    |
| 137.       | -NHCH <sub>2</sub> -(2-bthia)  | Cl              | 604. | 7    |
| 138.       | -NHCH(CONH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                     | Cl              | 557. | 7    |
| 139.       | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH                                      | Cl              | 501. | 7    |
| 140.       | -(R)-NHCH(Me)CH <sub>2</sub> OH  | Cl              | 515. | 7    |
| 141.       | -(S)-NHCH(Me)CH <sub>2</sub> OH  | Cl              | 515. | 7    |
| 142.       | -(R)-NHCH <sub>2</sub> CH(Me)OH  | Cl              | 515. | 7    |
| 143.       | -(S)-NHCH <sub>2</sub> CH(Me)OH  | Cl              | 515. | 7    |
| 144.       | -NHC(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                   | Cl              | 529. | 7    |
| 145.       | -NHCH <sub>2</sub> C(Me) <sub>2</sub> OH                                   | Cl              | 529. | 7    |
| 146.       | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe                                     | Cl              | 515. | 7    |
| 147.       | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                       | Cl              | 528. | 7    |
| 148.       | -NHCH(CO <sub>2</sub> Me)CH <sub>2</sub> OH                                | Cl              | 559. | 7    |
| 149.       | -NHCH(CONH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OH                                | Cl              | 544. | 7    |
| 150.       | -NHCH(Ph)CH <sub>2</sub> OH  | Cl              | 577. | 7    |
| 151.       | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH                                      | Cl              | 515. | 7    |
| 152.       | -NHCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH                                | Cl              | 531. | 7    |
| 153.       | -NHCH(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>                                     | Cl              | 531. | 7    |
| 154.       | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH                                      | Cl              | 529. | 7    |
| 155.       | -NHnPen  | Cl              | 527. | 7    |
| 156.       | -NMe <sub>2</sub>  | Cl              | 485. | 7    |
| 157.       | -N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH                                   | Cl              | 515. | 7    |
| 158.       | -N((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>                        | Cl              | 545. | 7    |
| 159.       | -N(CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> )((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH) | Cl              | 558. | 7    |
| 160.       | -N(CH <sub>2</sub> -2-py)((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH)              | Cl              | 592. | 7    |
| 161.       | -N(CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                        | Cl              | 571. | 7    |
| 162.       | -NH <sub>2</sub>   | CF <sub>3</sub> | 491. | 9(8) |
| 163.       | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH                                      | CF <sub>3</sub> | 535. | 9    |
| 164.       | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                       | CF <sub>3</sub> | 548. | 9    |
| 165. (HCl) | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)   | CF <sub>3</sub> | 582. | 9    |
| 166.       | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                       | Me              | 494. | 9    |
| 167.       | -NH <sub>2</sub>   | Me              | 437. | 9(8) |

12. táblázat

(I-4) általános képletű vegyületek

| Psz (só) | R <sup>B</sup>  | R <sup>C</sup>           | MS   | Mód  |
|----------|-----------------|--------------------------|------|------|
| 168.     | Cl              | 1-pyrr                   | 446. | 9(8) |
| 169.     | Cl              | 3,3-diMe-1-pyrr          | 474. | 9(8) |
| 170.     | Cl              | 3-F-1-pyrr               | 464. | 9(8) |
| 171.     | Cl              | 3-Ph-1-pyrr              | 522. | 9(8) |
| 172.     | Cl              | 3-Me-3-Et-1-pyrr         | 488. | 9(8) |
| 173.     | Cl              | 3-(S)-Me-1-pyrr          | 460. | 9(8) |
| 174.     | Cl              | 3-(R)-Me-1-pyrr          | 460. | 9(8) |
| 175.     | CF <sub>3</sub> | 1-pyrr                   | 480. | 9(8) |
| 176.     | CF <sub>3</sub> | 3-(R)-Me-1-pyrr          | 494. | 9(8) |
| 177.     | CF <sub>3</sub> | 3-(S)-Me-1-pyrr          | 494. | 9(8) |
| 178.     | CF <sub>3</sub> | 3,3-diMe-1-pyrr          | 508. | 9(8) |
| 179.     | CF <sub>3</sub> | 3,4-diMe-1-pyrr          | 508. | 9(8) |
| 180.     | CF <sub>3</sub> | 4-Me-1-pra               | 491. | 9(8) |
| 181.     | CF <sub>3</sub> | 5-Me-1-pra               | 491. | 9(8) |
| 182.     | CF <sub>3</sub> | 3-iPr-1-pra              | 519. | 9(8) |
| 183.     | CF <sub>3</sub> | 3-tBu-1-pra              | 533. | 9(8) |
| 184.     | CF <sub>3</sub> | 3-F <sub>3</sub> C-1-pra | 545. | 9(8) |
| 185.     | CF <sub>3</sub> | 3,5-diMe-1-pra           | 505. | 9(8) |

13. táblázat

(I-5) általános képletű vegyületek

5

| Psz (só)   | R <sup>B</sup> | R <sup>C</sup>  | MS       | Mód |
|------------|----------------|-----------------|----------|-----|
| 186. (HCl) | Cl             | 2-Me-1-pyrr     | 551.     | 9   |
| 187. (HCl) | Cl             | 3-Me-1-pyrr     | 551.     | 9   |
| 188. (HCl) | Cl             | 3,3-diMe-1-pyrr | 565.     | 9   |
| 189. (HCl) | Cl             | 3-F-1-pyrr      | 555.     | 9   |
| 190. (HCl) | Cl             | 1-pra           | 534.     | 9   |
| 191. (HCl) | Cl             | 5-Me-1-pra      | 547.     | 9   |
| 192. (HCl) | Cl             | 3-Et-1-pra      | 562.     | 9   |
| 193. (HCl) | Cl             | 3-iPr-1-pra     | 576.     | 9   |
| 194. (HCl) | Cl             | 3-cPr-1-pra     | 574.     | 9   |
| 195. (HCl) | Cl             | 3,5-diMe-1-pra  | 562.     | 9   |
| 196.       | Cl             | 4-Br-1-pra      | 612,614. | 9   |
| 197.       | Cl             | 3-Ph-1-pra      | 610.     | 9   |
| 198.       | Cl             | 3-(2-the)-1-pra | 616.     | 9   |
| 199. (HCl) | Cl             | 3-Me-1-pipe     | 565.     | 9   |
| 200. (HCl) | Cl             | 3,5-diMe-1-pipe | 579.     | 9   |
| 201. (HCl) | Cl             | 4-mor           | 553.     | 9   |
| 202. (HCl) | Cl             | azepin-1-il     | 565.     | 13  |

|            |                 |                      |      |   |
|------------|-----------------|----------------------|------|---|
| 203. (HCl) | Cl              | pirrol-1-il          | 533. | 9 |
| 204. (HCl) | Cl              | 2,5-diMe-pirrol-1-il | 561. | 9 |
| 205.       | Cl              | 2-Me-1-imid          | 548. | 9 |
| 206. (HCl) | Cl              | 1-bimid              | 584. | 9 |
| 207. (HCl) | Cl              | indazol-1-il         | 584. | 9 |
| 208. (HCl) | CF <sub>3</sub> | 1-pyrr               | 571. | 9 |
| 209. (HCl) | Me              | 1-pyrr               | 517. | 9 |

14. táblázat

(I-6) általános képletű vegyületek

| Psz (só) | R <sup>A</sup>                        | R <sup>B</sup>  | R <sup>C</sup>           | MS   | Mód |
|----------|---------------------------------------|-----------------|--------------------------|------|-----|
| 210.     | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH | Cl              | 1-pyrr                   | 490. | 9   |
| 211.     | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH | Cl              | 3-(R)-Me-1-pyrr          | 504. | 9   |
| 212.     | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH | Cl              | 3-(S)-Me-1-pyrr          | 504. | 9   |
| 213.     | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH | Cl              | 3,3-diMe-1-pyrr          | 518. | 9   |
| 214.     | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH | CF <sub>3</sub> | 1-pyrr                   | 524. | 9   |
| 215.     | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH | CF <sub>3</sub> | 3-(R)-Me-1-pyrr          | 538. | 9   |
| 216.     | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH | CF <sub>3</sub> | 3-(S)-Me-1-pyrr          | 538. | 9   |
| 217.     | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH | CF <sub>3</sub> | 3,3-diMe-1-pyrr          | 552. | 9   |
| 218.     | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH | CF <sub>3</sub> | 3,4-diMe-1-pyrr          | 552. | 9   |
| 219.     | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH | CF <sub>3</sub> | 4-Me-1-pra               | 535. | 9   |
| 220.     | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  | Cl              | 1-pyrr                   | 503. | 9   |
| 221.     | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  | Cl              | 3-(R)-Me-1-pyrr          | 517. | 9   |
| 222.     | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  | Cl              | 3-(S)-Me-1-pyrr          | 517. | 9   |
| 223.     | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  | Cl              | 3,3-diMe-1-pyrr          | 531. | 9   |
| 224.     | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  | Cl              | 3-Ph-1-pyrr              | 579. | 9   |
| 225.     | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  | Cl              | 3-Me-3-Et-1-pyrr         | 545. | 9   |
| 226.     | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  | CF <sub>3</sub> | 1-pyrr                   | 537. | 9   |
| 227.     | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  | CF <sub>3</sub> | 3-(R)-Me-1-pyrr          | 551. | 9   |
| 228.     | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  | CF <sub>3</sub> | 3-(S)-Me-1-pyrr          | 551. | 9   |
| 229.     | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  | CF <sub>3</sub> | 3,3-diMe-1-pyrr          | 565. | 9   |
| 230.     | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  | CF <sub>3</sub> | 3,4-diMe-1-pyrr          | 565. | 9   |
| 231.     | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  | CF <sub>3</sub> | 3-F <sub>3</sub> C-1-pra | 602. | 9   |
| 232.     | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  | CF <sub>3</sub> | 4-Me-1-pra               | 548. | 9   |
| 233.     | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  | CF <sub>3</sub> | 3-tBu-1-pra              | 590. | 9   |
| 234.     | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  | CF <sub>3</sub> | 2,5-dihidropirrol-1-il   | 535. | 9   |

15. táblázat

(I-7) általános képletű vegyületek

| Psz (só)      | R <sup>A</sup>             | R <sup>B</sup> | R <sup>C</sup> | R <sup>D</sup> | MS   | Mód  |
|---------------|----------------------------|----------------|----------------|----------------|------|------|
| 235.          | OMe                        | Cl             | H              | 1-pyrr         | 461. | 1    |
| 236.          | OMe                        | Cl             | 3-Me-1-pra     | F              | 490. | 1    |
| 237.<br>(HCl) | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py) | Cl             | H              | 1-pyrr         | 537. | 9    |
| 238.          | -NH <sub>2</sub>           | Cl             | 3-Me-1-pra     | F              | 474. | 9(8) |

16. táblázat

(I-8) általános képletű vegyületek

| Psz (só) | R <sup>IA</sup>                       | R <sup>B</sup> | R <sup>C</sup> | MS   | Mód |
|----------|---------------------------------------|----------------|----------------|------|-----|
| 239.     | -NMe <sub>2</sub>                     | Cl             | 3-Me-1-pra     | 542. | 11  |
| 240.     | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH | Cl             | 3-Me-1-pra     | 558. | 11  |
| 241.     | 1-pyrr                                | Cl             | 3-Me-1-pra     | 568. | 11  |
| 242.     | 1-pipe                                | Cl             | 3-Me-1-pra     | 582. | 11  |
| 243.     | 2-HOCH <sub>2</sub> -1-pipe           | Cl             | 3-Me-1-pra     | 612. | 11  |
| 244.     | 3-HOCH <sub>2</sub> -1-pipe           | Cl             | 3-Me-1-pra     | 612. | 11  |

Egyes példánál előállított vegyület szerkezetét <sup>1</sup>H-NMR vizsgálattal ellenőrizzük, melynek során ellenkező értelmű megjelölés hiányában oldószerként DMSO-d<sub>6</sub> oldószert és belső standardként (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Si reagenst alkalmazunk. Az adatokat

10 a 17. táblázat mutatja.

17. táblázat

| Psz. | NMR   |
|------|---|
| 58.  | 1,22-1,78 (3H, m), 1,86-2,01 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,26-2,42 (2H, m), 2,64-2,74 (2H, m), 3,02-3,28 (2H, m), 3,88 (1H, d, J=12,2Hz), 4,42 (1H, d, J=12,2Hz), 4,70-4,93 (1H, br), 6,32 (1H, d, J=2,4Hz), 6,65 (1H, s), 6,85-6,98 (1H, m), 7,00-7,12 (2H, m), 7,18 (1H, t, J=7,8Hz), 7,22-7,29 (1H, m), 7,35-7,50 (2H, m), 7,54-7,62 (1H, m), 7,81 (1H, s), 8,37 (1H, s),   |
| 62.  | 1,12-1,32 (4H, m), 1,56-1,72 (2H, m), 1,83-1,96 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,36-2,45 (1H, br), 2,54-2,79 (1H, br), 3,04-3,23 (1H, br), 3,29-3,38 (1H, m), 3,44-3,57 (1H, br), 4,52 (1H, d, J=4,9Hz), 4,68-4,94 (1H, br), 6,33 (1H, d, J=2,5Hz), 6,36 (1H, s), 6,93-7,09 (2H, m), 7,16 (1H, dt, J=1,2, 7,8Hz), 7,25 (1H, t, J=7,8Hz), 7,33 (1H, d, J=7,8Hz), 7,57 (1H, d, J=7,8Hz), 7,84 (1H, s), 8,09-8,18 (1H, br), 8,38 (1H, d, J=2,4Hz), |
| 67.  | 2,22 (3H, s), 2,55-2,90 (1H, br), 2,60 (3H, s), 3,10-3,35 (1H, br), 3,50-3,65 (1H, br), 4,80-4,95 (1H, br), 6,34 (1H, d, J=2,4Hz), 6,65 (1H, s), 7,00-7,96 (10H, m), 8,20 (1H, s), 8,38 (1H, d, J=2,6Hz), 10,57 (1H, s),  |

|     |  |
|-----|--|
| 71. | 2,22 (3H, s), 2,41-2,47 (1H, br), 2,60-2,78 (1H, br), 3,12-3,28 (1H, br), 4,69-4,98 (1H, br), 6,63 (1H, d, J=2,4Hz), 6,63 (1H, s), 7,02 (1H, d, J=7,8Hz), 7,05-7,14 (1H, br), 7,20 (1H, dt, J=1,5, 7,8Hz), 7,28 (1H, t, J=7,8Hz), 7,34-7,41 (2H, m), 7,44 (1H, t, J=7,8Hz), 7,61 (2H, t, J=7,8Hz), 7,83-7,88 (2H, m), 7,95 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,37 (1H, d, J=2,4Hz), 10,47 (1H, s),                                      |
| 72. | 2,22 (3H, s), 2,28-2,39 (1H, br), 2,58-2,79 (1H, br), 3,22-3,40 (1H, br), 4,50-4,83 (1H, br), 6,33 (1H, d, J=2,4Hz), 6,65 (1H, s), 7,03 (1H, d, J=7,8Hz), 7,06-7,13 (1H, br), 7,21 (1H, dt, J=1,5, 7,8Hz), 7,24-7,33 (2H, m), 7,37 (1H, d, J=7,8Hz), 7,59 (1H, d, J=8,3Hz), 7,71 (2H, d, J=8,8Hz), 7,83-7,91 (4H, m), 8,33 (1H, d, J=2,4Hz), 10,56 (1H, s),  |
| 73. | 2,23 (3H, s), 2,34-2,47 (1H, br), 2,54-2,69 (1H, br), 2,79 (3H, d, J=4,4Hz), 3,00-3,28 (1H, br), 4,71-4,90 (1H, br), 6,34 (1H, d, J=2,4Hz), 6,63 (1H, s), 6,96-7,14 (2H, m), 7,21 (1H, t, J=7,8Hz), 7,29 (1H, t, J=7,8Hz), 7,37 (1H, d, J=7,8Hz), 7,45 (1H, t, J=7,8Hz), 7,52-7,64 (2H, m), 8,07 (1H, s), 8,38 (1H, d, J=2,4Hz), 8,41-8,49 (1H, m), 10,50 (1H, s),   |
| 74. | 2,22 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,55-2,90 (1H, br), 3,10-3,35 (1H, br), 3,50-3,65 (1H, br), 4,80-4,95 (1H, br), 6,33 (1H, d, J=2,4Hz), 6,60 (1H, s), 6,90-7,61 (10H, m), 7,84 (1H, s), 8,38 (1H, d, J=2,4Hz), 10,27 (1H, s),   |
| 76. | 2,22 (3H, s), 2,60-2,90 (1H, br), 3,05-3,35 (1H, br), 3,50-3,65 (1H, br), 4,51 (2H, d, J=5,1Hz), 4,76-4,90 (1H, br), 5,23 (1H, t, J=5,6Hz), 6,33 (1H, d, J=2,4Hz), 6,61 (1H, s), 6,98-7,39 (7H, m), 7,51-7,63 (3H, m), 7,84 (1H, s), 8,38 (1H, d, J=2,4Hz), 10,33 (1H, s),   |
| 77. | 2,22 (3H, s), 2,60-2,95 (1H, br), 3,00-3,30 (1H, br), 3,50-3,65 (1H, br), 4,47 (2H, d, J=5,5Hz), 4,75-4,95 (1H, br), 5,13 (1H, t, J=5,6Hz), 6,33 (1H, d, J=2,4Hz), 6,61 (1H, s), 6,99-7,39 (7H, m), 7,56-7,61 (3H, m), 7,84 (1H, s), 8,37 (1H, d, J=2,4Hz), 10,32 (1H, s),   |
| 78. | 2,22 (3H, s), 2,72 (2H, t, J=7,0Hz), 2,55-2,90 (1H, br), 3,10-3,35 (1H, br), 3,50-3,65 (1H, br), 3,58-3,66 (2H, m), 4,66 (1H, t, J=5,2Hz), 4,80-4,95 (1H, br), 6,33 (1H, d, J=2,4Hz), 6,60 (1H, s), 6,95-7,61 (10H, m), 7,84 (1H, s), 8,38 (1H, d, J=2,4Hz), 10,29 (1H, s),  |
| 79. | 1,33 (3H, d, J=6,4Hz), 2,22 (3H, s), 2,55-2,90 (1H, br), 3,05-3,30 (1H, br), 3,50-3,65 (1H, br), 4,67-4,76 (1H, m), 4,75-4,90 (1H, br), 5,20 (1H, d, J=4,0Hz), 6,33 (1H, d, J=2,4Hz), 6,60 (1H, s), 7,00-7,39 (7H, m), 7,52-7,61 (3H, m), 7,84 (1H, s), 8,38 (1H, d, J=2,4Hz), 10,33 (1H, s),  |
| 81. | 2,22 (3H, s), 2,45-2,55 (1H, br), 2,70-2,80 (1H, br), 3,15-3,25 (1H, br), 3,42 (2H, t, J=6,1Hz), 4,51 (1H, q, J=5,4Hz), 4,69 (1H, t, J=5,9Hz), 4,75-4,95 (1H, br), 5,18 (1H, d, J=3,9Hz), 6,34 (1H, d, J=2,4Hz), 6,61 (1H, s), 7,01 (1H, d, J=7,8Hz), 7,03-7,15 (1H, br), 7,20 (1H, dt, J=1,5, 7,8Hz), 7,25-7,35 (3H, m), 7,38 (1H, dd, J=7,8, 1,5Hz), 7,55-7,61 (3H, m), 7,85 (1H, s), 8,38 (1H, d, J=2,4Hz), 10,3 (1H, s), |
| 82. | 2,22 (3H, s), 2,55-2,90 (1H, br), 3,10-3,35 (1H, br), 3,32 (3H, s), 3,50-3,65 (1H, br), 4,42 (2H, s), 4,80-4,95 (1H, br), 6,34 (1H, d, J=2,4Hz), 6,61 (1H, s), 7,00-7,39 (7H, m), 7,55-7,64 (3H, m), 7,85 (1H, s), 8,38 (1H, d, J=2,4Hz), 10,37 (1H, s),   |
| 83. | 2,22 (3H, s), 2,42-2,48 (1H, br), 2,66-2,93 (1H, br), 3,09-3,27 (1H, br), 3,38 (2H, s), 4,69-5,00 (1H, br), 6,33 (1H, d, J=2,4Hz), 6,51 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,02 (2H, d, J=7,8Hz), 7,04-7,15 (1H, br), 7,20 (1H, t, J=7,8Hz), 7,24-7,33 (2H, m), 7,37 (1H, d, J=7,8Hz), 7,46-7,63 (4H, m), 7,84 (1H, s), 8,38 (1H, d, J=2,4Hz), 10,35 (1H, s),  |

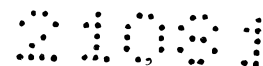
|      |  |
|------|--|
| 84.  | 2,22 (3H, s), 2,37 (2H, t, J=7,8Hz), 2,43-2,48 (1H, br), 2,63-2,74 (1H, br), 2,80 (2H, t, J=7,8Hz), 3,19-3,24 (1H, br), 4,75-4,94 (1H, br), 6,34 (1H, d, J=2,4Hz), 6,60 (1H, s), 6,77 (1H, s), 6,97 (1H, d, J=7,8Hz), 7,03 (1H, d, J=7,8Hz), 7,06-7,14 (1H, br), 7,17-7,34 (5H, m), 7,37 (1H, dd, J=1,0, 7,8Hz), 7,44-7,52 (1H, m), 7,59 (1H, d, J=7,8Hz), 7,84 (1H, d), 8,37 (1H, d, J=2,4Hz), 10,31 (1H, s), |
| 85.  | 2,22 (3H, s), 2,42-2,48 (1H, br), 2,69-2,82 (1H, br), 3,22-3,29 (1H, br), 4,74-5,02 (1H, br), 6,34 (1H, d, J=2,4Hz), 6,62-6,67 (2H, m), 7,03 (1H, d, J=7,8Hz), 7,05-7,16 (2H, m), 7,22 (1H, dt, J=1,4, 7,8Hz), 7,27-7,33 (2H, m), 7,36-7,44 (3H, m), 7,51-7,65 (3H, m), 7,84 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,38 (1H, d, J=2,4Hz), 10,43 (1H, s),  |
| 86.  | 2,22 (3H, s), 2,55-2,90 (1H, br), 3,10-3,35 (1H, br), 3,50-3,65 (1H, br), 4,80-4,95 (1H, br), 6,33 (1H, d, J=2,4Hz), 6,64 (1H, s), 6,91-7,66 (10H, m), 7,84 (1H, s), 8,38 (1H, d, J=2,4Hz), 10,57 (1H, s),   |
| 87.  | 2,22 (3H, s), 2,55-2,90 (1H, br), 3,10-3,35 (1H, br), 3,24 (3H, s), 3,50-3,65 (1H, br), 4,80-4,95 (1H, br), 6,34 (1H, d, J=2,4Hz), 6,66 (1H, s), 7,00-7,40 (5H, m), 7,57-7,69 (3H, m), 7,84 (1H, s), 7,95-8,00 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,38 (1H, d, J=2,4Hz), 10,75 (1H, s),  |
| 88.  | 2,05 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,32-2,47 (1H, br), 2,55-2,78 (1H, br), 2,99-3,28 (1H, br), 4,70-4,98 (1H, br), 6,33 (1H, d, J=2,4Hz), 6,60 (1H, s), 7,02 (1H, d, J=7,8Hz), 7,04-7,15 (1H, br), 7,17-7,39 (6H, m), 7,60 (1H, d, J=8,3Hz), 7,84 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,38 (1H, d, J=2,4Hz), 9,99 (1H, s), 10,37 (1H, s),  |
| 90.  | 1,77-1,91 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,32-2,47 (2H, m), 2,69-2,83 (1H, br), 3,19-3,27 (3H, m), 4,32-4,50 (1H, m), 4,75-4,92 (1H, br), 6,33 (1H, d, J=2,4Hz), 6,42 (1H, s), 6,91-7,07 (2H, m), 7,17 (1H, dt, J=1,5, 7,8Hz), 7,24 (1H, t, J=7,8Hz), 7,32 (1H, dd, J=1,5, 7,8Hz), 7,59 (1H, d, J=8,3Hz), 7,84 (1H, s), 7,91 (1H, s), 8,37 (1H, d, J=2,4Hz), 8,65-8,76 (1H, m),  |
| 91.  | 2,22 (3H, s), 2,32-2,47 (1H, br), 2,62-2,90 (1H, br), 3,09-3,23 (1H, br), 3,25-3,31 (2H, m), 4,22-4,30 (1H, br), 4,37-4,44 (1H, m), 4,61-5,00 (2H, m), 6,33 (1H, d, J=2,4Hz), 6,45 (1H, s), 6,93-7,07 (2H, m), 7,18 (1H, dt, J=1,4, 7,8Hz), 7,25 (1H, t, J=7,8Hz), 7,31 (1H, d, J=7,8Hz), 7,58 (1H, d, J=7,8Hz), 7,83 (1H, s), 8,37 (1H, d, J=2,4Hz), 8,74-8,98 (1H, br),                                      |
| 92.  | 1,04-1,12 (1H, m), 2,07-2,19 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,34-2,45 (1H, br), 2,57-2,93 (1H, br), 3,02-3,27 (1H, br), 3,33-3,51 (1H, m), 4,62-4,97 (2H, br), 6,33 (1H, d, J=2,4Hz), 6,45 (1H, s), 6,90-7,08 (2H, m), 7,16 (1H, t, J=7,3Hz), 7,24 (1H, t, J=7,3Hz), 7,31 (1H, d, J=7,3Hz), 7,59 (1H, d, J=7,3Hz), 7,84 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,71-8,83 (1H, br),   |
| 105. | 2,22 (3H, s), 2,55-2,90 (1H, br), 3,05-3,30 (1H, br), 3,50-3,65 (1H, br), 4,45 (2H, d, J=5,9Hz), 4,75-4,90 (1H, br), 6,33 (1H, d, J=2,4Hz), 6,47 (1H, s), 6,95-7,58 (9H, m), 7,82-7,95 (4H, m), 8,37 (1H, d, J=2,6Hz), 8,94 (1H, s),   |
| 109. | 2,22 (3H, s), 2,41-2,47 (1H, br), 2,55-2,64 (1H, br), 3,09-3,26 (1H, br), 4,46 (2H, d, J=4,9Hz), 4,74-4,90 (1H, br), 6,33 (1H, d, J=2,4Hz), 6,49 (1H, s), 6,95-7,10 (2H,, m), 7,17 (1H, dt, J=1,5, 7,8Hz), 7,25 (1H, dt, J=1,5, 7,8Hz), 7,29-7,36 (3H, m), 7,48-7,60 (3H,, m), 7,77-7,84 (3H, m), 8,37 (1H, d, J=2,4Hz), 9,00 (1H, s),   |
| 110. | 2,22 (3H, s), 2,40-2,50 (1H, br), 2,67-2,89 (1H, br), 3,11-3,23 (1H, br), 4,73 (2H, d, J=5,4Hz), 4,76-4,90 (1H, br), 6,34 (1H, d, J=2,5Hz), 6,41 (1H, s), 6,99 (1H, d, J=7,8Hz), 7,19 (1H, t, J=7,8Hz), 7,26 (1H, t, J=7,8Hz), 7,33 (1H, d, J=6,8Hz), 7,61 (1H, d, J=8,3Hz), 7,79-7,88 (3H, m), 8,35-8,45 (2H, m), 8,79 (1H, d, J=4,8Hz), 9,30 (1H, s),  |



|      |   |
|------|---|
| 119. | 2,22 (3H, s), 2,35-2,55 (1H, br), 2,70 (3H, s), 2,70-2,85 (1H, br), 3,12-3,30 (1H, br), 4,67 (2H, brs), 4,75-4,90 (1H, br), 6,34 (1H, d, J=2,5Hz), 6,53 (1H, s), 6,99 (1H, d, J=7,8Hz), 7,00-7,12 (1H, br), 7,19 (1H, td, J=7,8, 1,5Hz), 7,26 (1H, d, J=7,8Hz), 7,33 (1H, d, J=7,8Hz), 7,55-7,70 (3H, m), 7,84 (1H, s), 8,23-8,33 (1H, br), 8,39 (1H, d, J=2,5Hz), 9,23 (1H, brs),              |
| 144. | 1,27 (6H, s), 2,22 (3H, s), 2,34-2,55 (1H, br), 2,55-2,80 (1H, br), 3,21-3,28 (1H, br), 3,45 (2H, s), 4,70-4,96 (1H, br), 4,86 (1H, t, J=5,9Hz), 6,32 (1H, s), 6,33 (1H, d, J=2,5Hz), 6,87-7,07 (1H, br), 6,96 (1H, d, J=7,8Hz), 7,15 (1H, t, J=7,3Hz), 7,22 (1H, t, J=7,3Hz), 7,33 (1H, d, J=7,3Hz), 7,56 (1H, d, J=8,8Hz), 7,74 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,37 (1H, d, J=3,5Hz),                 |
| 162. | 2,24 (3H, s), 2,34-2,45 (1H, br), 2,57-2,70 (1H, br), 3,06-3,20 (1H, br), 4,69-4,99 (1H, br), 6,36 (1H, d, J=2,5Hz), 6,46 (1H, s), 6,76 (1H, d, J=7,8Hz), 7,02 (1H, d, J=8,3Hz), 7,16 (1H, dt, J=1,5, 7,8Hz), 7,24 (1H, dt, J=1,5, 7,8Hz), 7,32 (1H, dd, J=1,5, 7,8Hz), 7,36 (1H, s), 7,85 (1H, dd, J=1,5, 8,3Hz), 7,91 (1H, s), 8,09 (1H, d, J=1,5Hz), 8,46 (1H, d, J=2,5Hz),                  |
| 163. | 2,22 (3H, s), 2,37-2,45 (1H, br), 2,71-2,87 (1H, br), 3,08-3,29 (3H, m), 3,49 (2H, t, J=6,4Hz), 4,70-4,92 (1H, br), 6,36 (1H, d, J=2,5Hz), 6,48 (1H, s), 6,97 (1H, d, J=7,8Hz), 7,03 (1H, d, J=8,8Hz), 7,15 (1H, dt, J=1,5, 7,8Hz), 7,25 (1H, dt, J=1,5, 7,8Hz), 7,34 (1H, dd, J=1,8, 7,8Hz), 7,84 (1H, dd, J=1,5, 8,8Hz), 8,09 (1H, d, J=1,5Hz), 8,47 (1H, d, J=2,5Hz), 8,51 (1H, t, J=5,3Hz), |
| 167. | 2,22 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,43-2,46 (1H, br), 2,57-2,64 (1H, br), 3,00-3,21 (1H, br), 4,71-4,99 (1H, br), 6,24-6,31 (1H, br), 6,37 (1H, s), 6,57-6,87 (2H, m), 7,09 (1H, t, J=7,8Hz), 7,15 (1H, t, J=7,8Hz), 7,25-7,39 (3H, m), 7,58 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,27 (1H, s),   |
| 169. | 1,04 (6H, s), 1,70 (2H, t, J=6,3Hz), 2,43-2,48 (1H, br), 2,53-2,57 (1H, br), 2,86-2,96 (2H, br), 3,17-3,26 (3H, m), 4,62-5,02 (1H, br), 6,12-6,19 (1H, m), 6,25 (1H, s), 6,36-6,40 (1H, br), 6,64-6,72 (1H, br), 6,86-6,92 (1H, br), 7,13-7,35 (4H, m), 7,79 (1H, s),   |
| 171. | 1,94-2,09 (1H, m), 2,26-2,45 (2H, m), 2,53-2,73 (1H, br), 3,04-3,19 (3H, m), 3,28-3,51 (2H, m), 3,57-3,68 (1H, m), 4,57-5,04 (1H, br), 6,21-6,30 (2H, br), 6,47 (1H, s), 6,65-6,75 (1H, m), 6,84-6,91 (1H, m), 7,12-7,37 (9H, m), 7,76-7,83 (1H, br),   |
| 176. | 1,03 (3H, d, J=6,3Hz), 1,48-1,60 (1H, m), 1,99-2,10 (1H, m), 2,24-2,47 (2H, m), 2,54-2,80 (2H, m), 3,10-3,38 (4H, m), 4,72-4,93 (1H, br), 6,35 (1H, s), 6,38-6,43 (1H, m), 6,61 (1H, s), 6,64-6,75 (2H, m), 7,14 (1H, t, J=7,8Hz), 7,23 (1H, t, J=7,8Hz), 7,29 (1H, d, J=7,8Hz), 7,35 (1H, s), 7,85 (1H, s),  |
| 180. | 2,06 (3H, s), 2,32-2,44 (1H, br), 2,61-2,79 (1H, br), 2,98-3,20 (1H, br), 4,78-4,99 (1H, br), 6,45 (1H, s), 6,70 (1H, d, J=7,8Hz), 7,03 (1H, d, J=8,3Hz), 7,16 (1H, dt, J=1,5, 7,8Hz), 7,25 (1H, dt, J=1,5, 7,8Hz), 7,32 (1H, dd, J=1,5, 7,8Hz), 7,37 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,84 (1H, dd, J=1,5, 8,3Hz), 7,92 (1H, s), 8,09 (1H, d, J=1,5Hz), 8,36 (1H, s),                                    |
| 188. | 1,07 (6H, s), 1,71 (2H, t, J=6,4Hz), 2,36-2,47 (1H, br), 2,55-2,68 (1H, br), 2,88-2,96 (2H, br), 3,02-3,16 (1H, br), 3,17-3,28 (2H, br), 4,63-4,82 (3H, m), 6,13-6,25 (1H, m), 6,33-6,42 (1H, br), 6,47 (1H, s), 6,67-6,77 (1H, m), 6,83-6,94 (1H, m), 7,13-7,38 (3H, m), 7,79-7,80 (2H, m), 8,41 (1H, t, J=7,8Hz), 8,79 (1H, d, J=4,9Hz), 9,20-9,29 (1H, m),                                   |



|      |   |
|------|---|
| 213. | 1,04 (6H, s), 1,69 (2H, t, J=6,8Hz), 2,42-2,48 (1H, br), 2,53-2,70 (1H, br), 2,87-2,95 (2H, br), 3,18-3,25 (5H, m), 3,43-3,50 (2H, m), 4,71 (1H, t, J=5,4Hz), 4,73-4,86 (1H, br), 6,10-6,19 (1H, m), 6,27 (1H, s), 6,34-6,40 (1H, br), 6,61-6,71 (1H, br), 6,80-6,92 (1H, br), 7,12-7,32 (3H, m), 8,31-8,40 (1H, br),                                 |
| 215. | 1,03 (3H, d, J=6,8Hz), 1,47-1,60 (1H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,25-2,47 (2H, m), 2,57-2,82 (2H, m), 3,14-3,50 (8H, m), 4,73 (1H, t, J=5,4Hz), 4,76-4,92 (1H, br), 6,34-6,44 (2H, m), 6,62 (1H, s), 6,66-6,72 (2H, m), 7,16 (1H, t, J=7,8Hz), 7,22 (1H, t, J=7,8Hz), 7,32 (1H, d, J=7,8Hz), 8,43 (1H, s),   |
| 216. | 1,03 (3H, d, J=6,8Hz), 1,50-1,60 (1H, m), 2,00-2,05 (1H, m), 2,25-2,40 (2H, m), 2,41-2,55 (1H, m), 2,70-2,80 (1H, m), 3,20-3,40 (7H, m), 3,47 (2H, q, J=5,9Hz), 4,75-4,90 (1H, br), 6,37 (1H, s), 6,37-6,42 (1H, m), 6,62 (1H, s), 6,63-6,75 (2H, m), 7,16 (1H, t, J=7,3Hz), 7,23 (1H, t, J=7,3Hz), 7,32 (1H, d, J=7,3Hz), 8,42 (1H, s),              |
| 220. | 1,81-1,96 (4H, m), 2,32-2,41 (1H, br), 2,54-2,67 (1H, br), 3,06-3,17 (4H, m), 3,27-3,49 (1H, br), 3,78 (2H, s), 4,62-5,01 (1H, br), 6,13-6,22 (1H, m), 6,34 (1H, s), 6,37-6,45 (1H, m), 6,62-6,73 (1H, m), 6,82-6,91 (1H, m), 7,10-7,35 (5H, m), 8,50-8,64 (11H, br),   |
| 221. | 1,02 (3H, d, J=5,9Hz), 1,45-1,55 (1H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,25-2,50 (3H, m), 2,65-2,75 (2H, m), 3,00-3,35 (3H, m), 3,70-3,80 (2H, m), 4,70-4,95 (1H, m), 6,15-6,20 (1H, m), 6,34 (1H, s), 6,39 (1H, s), 6,60-6,70 (1H, br), 6,80-6,90 (1H, br), 7,10-7,40 (5H, m), 8,50-8,60 (1H, br),   |
| 222. | 1,02 (3H, d, J=5,9Hz), 1,45-1,55 (1H, m), 1,97-2,08 (1H, m), 2,25-2,60 (3H, m), 2,65-2,75 (2H, m), 3,05-3,35 (3H, m), 3,70-3,80 (2H, m), 4,65-4,80 (1H, m), 6,10-6,20 (1H, m), 6,34 (1H, s), 6,39 (1H, s), 6,60-6,70 (1H, br), 6,80-6,90 (1H, br), 7,10-7,40 (5H, m), 8,50-8,60 (1H, br),   |
| 223. | 1,04 (6H, s), 1,69 (2H, t, J=6,4Hz), 2,44-2,47 (1H, br), 2,53-2,69 (1H, br), 2,87-2,95 (2H, br), 3,17-3,27 (3H, m), 3,71-3,77 (2H, m), 4,77-4,98 (1H, br), 6,11-6,19 (1H, m), 6,34 (1H, s), 6,35-6,41 (1H, br), 6,62-6,73 (1H, br), 6,83-6,92 (1H, br), 7,10-7,36 (5H, m), 8,58 (1H, s),  |
| 224. | 1,95-2,09 (1H, m), 2,27-2,36 (1H, m), 2,42-2,48 (1H, br), 2,52-2,58 (1H, br), 3,11-3,20 (1H, m), 3,23-3,33 (2H, m), 3,35-3,51 (2H, m), 3,58-3,66 (1H, m), 3,74 (2H, d, J=3,9Hz), 4,48-5,11 (1H, br), 6,21-6,26 (1H, m), 6,34 (1H, s), 6,44-6,52 (1H, br), 6,65-6,76 (1H, br), 6,83-6,92 (1H, m), 7,12 (1H, s), 7,16-7,34 (9H, m), 8,54-8,63 (1H, br), |
| 225. | 0,86 (3H, t, J=7,3Hz), 0,97 (3H, s), 1,34-1,44 (2H, m), 1,61-1,76 (2H, m), 2,42-2,48 (1H, br), 2,52-2,57 (1H, br), 2,85-2,97 (2H, m), 3,15-3,27 (3H, m), 3,74 (2H, d, J=4,4Hz), 4,70-5,03 (1H, br), 6,11-6,20 (1H, m), 6,34 (1H, s), 6,36-6,45 (1H, br), 6,62-6,74 (1H, br), 6,82-6,95 (1H, m), 7,10-7,34 (5H, m), 8,53-8,64 (1H, br),                |
| 227. | 1,03 (3H, d, J=5,8Hz), 1,48-1,60 (1H, m), 1,99-2,10 (1H, m), 2,24-2,36 (2H, m), 2,70-2,81 (1H, m), 3,00-3,42 (5H, m), 3,69-3,80 (2H, br), 4,78-4,82 (1H, br), 6,39 (1H, d, J=7,8Hz), 6,43 (1H, s), 6,62 (1H, s), 6,65-6,74 (2H, m), 7,10-7,29 (4H, m), 7,35 (1H, d, J=8,4Hz), 8,65 (1H, s),   |

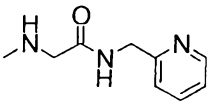
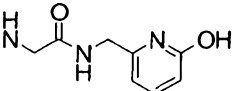
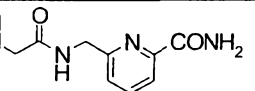
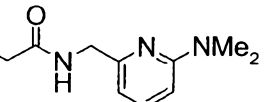
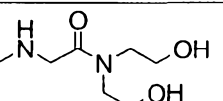
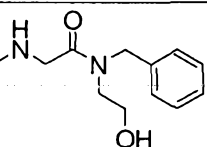
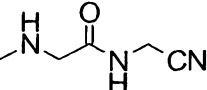
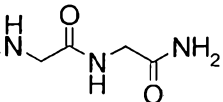
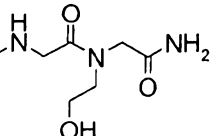
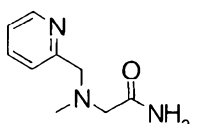


|      |   |
|------|---|
| 228. | 1,03 (3H, d, J=6,3Hz), 1,50-1,60 (1H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,20-2,40 (2H, m), 2,70-2,80 (1H, m), 3,00-3,40 (5H, m), 3,70-3,80 (2H, br), 4,70-4,95 (1H, br), 6,39 (1H, d, J=7,8Hz), 6,43 (1H, s), 6,62 (1H, s), 6,65-6,75 (2H, m), 7,10-7,30 (4H, m), 7,35 (1H, d, J=8,4Hz), 8,64 (1H, s),   |
| 230. | 0,90 (6H, d, J=5,9Hz), 2,23-2,50 (4H, m), 2,55-2,75 (1H, br), 2,80-3,00 (2H, br), 3,01-3,20 (1H, br), 3,25-3,40 (1H, m), 3,70-3,80 (2H, br), 4,75-4,90 (1H, br), 6,30-6,40 (1H, m), 6,43 (1H, s), 6,60 (1H, s), 6,68 (1H, d, J=8,3Hz), 6,72 (1H, d, J=6,8Hz), 7,10-7,30 (4H, m), 7,35 (1H, d, J=7,4Hz), 8,63 (1H, s),   |
| 238. | 2,23 (3H, s), 2,33-2,46 (1H, br), 2,54-2,79 (1H, br), 2,98-3,27 (1H, br), 4,62-4,97 (1H, br), 6,24 (1H, s), 6,37 (1H, d, J=2,4Hz), 7,07-7,54 (6H, m), 7,75-7,92 (2H, m), 8,05 (1H, s),  |
| 243. | 1,20-1,85 (6H, m), 2,22 (3H, s), 2,25-2,90 (5H, m), 3,00-4,35 (5H, m), 4,45-4,70 (1H, m), 4,75-4,90 (1H, br), 6,33 (1H, d, J=2,5Hz), 6,39 (1H, s), 6,98 (1H, d, J=7,8Hz), 7,00-7,12 (1H, br), 7,16 (1H, t, J=7,1Hz), 7,25 (1H, t, J=7,3Hz), 7,37 (1H, d, J=7,4Hz), 7,57 (1H, d, J=7,8Hz), 7,83 (1H, s), 8,38 (1H, d, J=2,4Hz), 8,40-8,55 (1H, m),   |
| 244. | 1,20-1,75 (6H, m), 2,22 (3H, s), 2,30-2,50 (2H, m), 2,65-3,01 (3H, m), 3,20-3,40 (3H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 4,07 (1H, s), 4,54 (0,5H, t, J=5,4Hz), 4,63 (0,5H, t, J=5,4Hz), 4,65-4,80 (1H, br), 6,33 (1H, d, J=2,5Hz), 6,40 (1H, s), 6,98 (1H, d, J=7,8Hz), 7,00-7,10 (1H, br), 7,17 (1H, dt, J=1,5, 7,8Hz), 7,25 (1H, dt, J=1,0, 7,8Hz), 7,37 (1H, d, J=7,3Hz), 7,57 (1H, d, J=7,8Hz), 7,83 (1H, s), 8,38 (1H, d, J=2,5Hz), 8,47-8,60 (1H, br), |

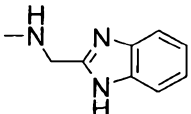

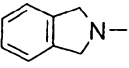

Néhány találmány szerinti vegyület szerkezetét a 18. táblázatban foglaljuk össze. ezek a vegyületek szakember számára ismert módszerekkel könnyen előállíthatók. A 5 táblázatban 'No.' jelentése a vegyület száma.

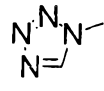
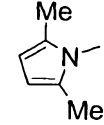
18. táblázat

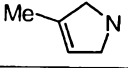
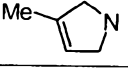
| No. | R <sup>1</sup>                                | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> |
|-----|---|----------------|----------------|----------------|----------------|
| A1  | -NH-(4-HO <sub>2</sub> C-Ph)                  | Cl             | 3-Me-pra       | H              | H              |
| A2  | -NH-(2-HO <sub>2</sub> C-Ph)                  | Cl             | 3-Me-pra       | H              | H              |
| A3  | -NH-(4-Me <sub>2</sub> N-Ph)                  | Cl             | 3-Me-pra       | H              | H              |
| A4  | -NH-(4-cyano-Ph)                              | Cl             | 3-Me-pra       | H              | H              |
| A5  | -NH-(3-F <sub>3</sub> C-Ph)                   | Cl             | 3-Me-pra       | H              | H              |
| A6  | -NH-(2-MeO-Ph)                                | Cl             | 3-Me-pra       | H              | H              |
| A7  | -NH-(2-F-Ph)                                  | Cl             | 3-Me-pra       | H              | H              |
| A8  | -NHCH <sub>2</sub> -(2-H <sub>2</sub> NOC-Ph) | Cl             | 3-Me-pra       | H              | H              |
| A9  | -NH-(6-HO-3-py)                               | Cl             | 3-Me-pra       | H              | H              |
| A10 | -NH-(6-Cl-piridazin-3-il)                     | Cl             | 3-Me-pra       | H              | H              |
| A11 | -NH-(6-Me-2-py)                               | Cl             | 3-Me-pra       | H              | H              |

|     |   |    |           |   |   |
|-----|---|----|-----------|---|---|
| A12 | -NH-(5-H <sub>2</sub> NOC-2-py)   | Cl | 3-Me-pra  | H | H |
| A13 | -NH-(2-thia)  | Cl | 3-Me-pra  | H | H |
| A14 | -NH-(1-Me-2-imid)   | Cl | 3-Me-pra  | H | H |
| A15 | -NH-(pirazin-2-il)  | Cl | 3-Me-pra  | H | H |
| A16 | -N(Me)-(6-HO-3-py)  | Cl | 3-Me-pra  | H | H |
| A17 | -NHCH <sub>2</sub> -(4-H <sub>2</sub> NOC-2-py)                                     | Cl | 3-Me-pra  | H | H |
| A18 | -N(Me)CH <sub>2</sub> -(3-py)   | Cl | 3-Me-pra  | H | H |
| A19 | -NHCH <sub>2</sub> -(4-F-2-py)  | Cl | 3-Me-pra  | H | H |
| A20 | -NHCH <sub>2</sub> -(pyrimidin-2-il)  | Cl | 3-Me-pra  | H | H |
| A21 | 2-H <sub>2</sub> NOC-pyrr   | Cl | 3-Me-pra  | H | H |
| A22 | 2-H <sub>2</sub> NOC-pipe   | Cl | 3-Me-pra  | H | H |
| A23 |    | Cl | 3-Me-pra- | H | H |
| A24 |    | Cl | 3-Me-pra- | H | H |
| A25 |   | Cl | 3-Me-pra- | H | H |
| A26 |  | Cl | 3-Me-pra- | H | H |
| A27 |  | Cl | 3-Me-pra- | H | H |
| A28 |  | Cl | 3-Me-pra- | H | H |
| A29 |  | Cl | 3-Me-pra- | H | H |
| A30 |  | Cl | 3-Me-pra- | H | H |
| A31 |  | Cl | 3-Me-pra- | H | H |
| A32 |  | Cl | 3-Me-pra- | H | H |

|     |                                       |    |           |   |   |
|-----|---------------------------------------|----|-----------|---|---|
| A33 |                                       | Cl | 3-Me-pra- | H | H |
| A34 |                                       | Cl | 3-Me-pra- | H | H |
| A35 |                                       | Cl | 3-Me-pra- | H | H |
| A36 |                                       | Cl | 3-Me-pra- | H | H |
| A37 |                                       | Cl | 3-Me-pra- | H | H |
| A38 |                                       | Cl | 3-Me-pra- | H | H |
| A39 |                                       | Cl | 3-Me-pra- | H | H |
| A40 |                                       | Cl | 3-Me-pra- | H | H |
| A41 |                                       | Cl | 3-Me-pra- | H | H |
| A42 |                                       | Cl | 3-Me-pra- | H | H |
| A43 |                                       | Cl | 3-Me-pra- | H | H |
| A44 | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | Br | 3-Me-pra- | H | H |
| A45 | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH | Br | 3-Me-pra- | H | H |
| A46 | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  | Br | 3-Me-pra- | H | H |
| A47 | -NH <sub>2</sub>                      | Br | 3-Me-pra- | H | H |
| A48 | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | Me | 3-Me-pra- | H | H |

|     |  |                 |   |   |   |
|-----|--|-----------------|---|---|---|
| A49 | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH  | Me              | 3-Me-pra-   | H | H |
| A50 | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | Me              | 3-Me-pra-   | H | H |
| A51 | -NH <sub>2</sub>   | Me              | 3-Me-pra-   | H | H |
| A52 | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH  | Me              | pyrr-   | H | H |
| A53 | -NHCH <sub>2</sub> -(6-HO-2-py)  | Me              | pyrr-   | H | H |
| A54 | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)   | Me              | pyrr-   | H | H |
| A55 | -N((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>                                | Me              | pyrr-   | H | H |
| A56 | -NH <sub>2</sub>   | Me              | pyrr-   | H | H |
| A57 | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | Me              | 3-Me-pyrr-  | H | H |
| A58 | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)   | Me              | 3-Me-pyrr-  | H | H |
| A59 | -NH <sub>2</sub>   | Me              | 3-Me-pyrr-  | H | H |
| A60 | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH  | Me              | 3-Me-pyrr-  | H | H |
| A61 | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | Me              | 3,3-diF-pyrr-   | H | H |
| A62 | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | Me              | 3,4-diMe-pyrr-  | H | H |
| A63 | -NH <sub>2</sub>   | Me              | 3,3-diF-pyrr-   | H | H |
| A64 | -NH <sub>2</sub>   | Me              | 3,4-diMe-pyrr-  | H | H |
| A65 | -NHCH <sub>2</sub> -(6-HO-2-py)  | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra-   | H | H |
| A66 | -NHCH <sub>2</sub> -(6-Me-2-py)  | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra-   | H | H |
| A67 |  | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra-   | H | H |
| A68 | -NHCH <sub>2</sub> -(6-HO-2-py)  | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra-   | H | H |
| A69 | -N((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>                                | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra-   | H | H |
| A70 | -NHCH <sub>2</sub> -(6-HO-2-py)  | CF <sub>3</sub> | pyrr-   | H | H |
| A71 | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)   | CF <sub>3</sub> | pyrr-   | H | H |
| A72 | -N((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>                                | CF <sub>3</sub> | pyrr-   | H | H |
| A73 | -N((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>                                | Cl              | 3-Me-pyrr-  | H | H |
| A74 | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)   | Cl              | 2-H <sub>2</sub> NOC-pyrr-  | H | H |
| A75 | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)   | Cl              | 3-HO-pipe-  | H | H |
| A76 | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)   | CF <sub>3</sub> | 3-HO-pipe-  | H | H |
| A77 | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)   | Cl              | 3-MeO-pyrr-   | H | H |
| A78 | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)   | CF <sub>3</sub> | 3-MeO-pyrr-   | H | H |
| A79 | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)   | Cl              | 4-NC-pipe-  | H | H |
| A80 | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)   | Cl              | 3,4-diMe-pyrr-  | H | H |
| A81 | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH  | Cl              | 2,4-diMe-pyrr-  | H | H |
| A82 | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)   | Cl              |  | H | H |
| A83 | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH  | Cl              |  | H | H |
| A84 | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | Cl              |  | H | H |

|      |                                       |                 |   |            |      |
|------|---------------------------------------|-----------------|---|------------|------|
| A85  | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH | CF <sub>3</sub> |  | H          | H    |
| A86  | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | CF <sub>3</sub> |  | H          | H    |
| A87  | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | Cl              | 3-Me-pra-   | H          | 7-Me |
| A88  | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | Cl              | 3-Me-pyrr-  | H          | 7-Me |
| A89  | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | Cl              | 3-Me-pra-   | H          | 7-Cl |
| A90  | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | Cl              | 3-Me-pyrr-  | H          | 7-Cl |
| A91  | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | H          | 7-Me |
| A92  | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pyrr   | H          | 7-Me |
| A93  | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | H          | 7-Cl |
| A94  | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pyrr   | H          | 7-Cl |
| A95  | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | Cl              | 3-Me-pra  | H          | 8-Me |
| A96  | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | Cl              | 3-Me-pyrr   | H          | 8-Me |
| A97  | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | Cl              | 3-Me-pra  | H          | 8-Cl |
| A98  | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | Cl              | 3-Me-pyrr   | H          | 8-Cl |
| A99  | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | H          | 8-Me |
| A100 | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pyrr   | H          | 8-Me |
| A101 | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | H          | 8-Cl |
| A102 | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pyrr   | H          | 8-Cl |
| A103 | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | Cl              | H   | 3-Me-pra-  | H    |
| A104 | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | Cl              | H   | 3-Me-pyrr- | H    |
| A105 | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  | Cl              | H   | 3-Me-pyrr- | H    |
| A106 | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | Cl              | H   | pyrr-      | H    |
| A107 | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | CF <sub>3</sub> | H   | 3-Me-pra-  | H    |
| A108 | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | CF <sub>3</sub> | H   | 3-Me-pyrr- | H    |
| A109 | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  | CF <sub>3</sub> | H   | 3-Me-pyrr- | H    |
| A110 | -NHCH <sub>2</sub> -(2-py)            | CF <sub>3</sub> | H   | pyrr-      | H    |
| A111 | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH | Cl              | 3,3-diF-pyrr  | H          | H    |
| A112 | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  | Cl              | 3,3-diF-pyrr  | H          | H    |
| A113 | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH | CF <sub>3</sub> | 3,3-diF-pyrr  | H          | H    |
| A114 | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  | CF <sub>3</sub> | 3,3-diF-pyrr  | H          | H    |
| A115 | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH | Cl              | 3-CF <sub>3</sub> -pyrr   | H          | H    |
| A116 | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  | Cl              | 3-CF <sub>3</sub> -pyrr   | H          | H    |
| A117 | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH | CF <sub>3</sub> | 3-CF <sub>3</sub> -pyrr   | H          | H    |
| A118 | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  | CF <sub>3</sub> | 3-CF <sub>3</sub> -pyrr   | H          | H    |

|      |   |                 |   |    |   |
|------|---|-----------------|---|----|---|
| A119 | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH     | Cl              | 2,5-dihydropyrrol-1-il  | H  | H |
| A120 | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>      | Cl              | 2,5-dihydropyrrol-1-il  | H  | H |
| A121 | -NH <sub>2</sub>                          | Cl              | 2,5-dihydropyrrol-1-il  | H  | H |
| A122 | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH     | Cl              | 3,4-diMe-1-pyrr   | H  | H |
| A123 | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>      | Cl              | 3,4-diMe-1-pyrr   | H  | H |
| A124 | -NH <sub>2</sub>                          | Cl              | 3,4-diMe-1-pyrr   | H  | H |
| A125 | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>      | Cl              |  | H  | H |
| A126 | -NH <sub>2</sub>                          | Cl              |  | H  | H |
| A127 | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>      | Cl              | 3,4-diHO-1-pyrr   | H  | H |
| A128 | -NH <sub>2</sub>                          | Cl              | 3,4-diHO-1-pyrr   | H  | H |
| A129 | -NH-(3-HOCH <sub>2</sub> -(E)-CH=CH-Ph)   | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | H  | H |
| A130 | -NH-(3-HO <sub>2</sub> C-(E)-CH=CH-Ph)    | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | H  | H |
| A131 | -NH-(3-Ph-(E)-CH=CH-Ph)                   | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | H  | H |
| A132 | -NH-2-(5-H <sub>2</sub> NOC-(E)-CH=CH-Py) | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | H  | H |
| A133 | OMe                                       | CF <sub>3</sub> | H <sub>2</sub> N-(Ac)N-   | H  | H |
| A134 | OEt                                       | CF <sub>3</sub> | H <sub>2</sub> N-(Ac)N-   | H  | H |
| A135 | OEt                                       | CF <sub>3</sub> | H <sub>2</sub> N-(Boc)N-  | H  | H |
| A136 | OiPr                                      | CF <sub>3</sub> | H <sub>2</sub> N-(Boc)N-  | H  | H |
| A137 | OEt                                       | Cl              | H <sub>2</sub> N-(Boc)N-  | H  | H |
| A138 | OiPr                                      | Cl              | H <sub>2</sub> N-(Boc)N-  | H  | H |
| A139 | OEt                                       | CF <sub>3</sub> | H <sub>2</sub> N-HN-  | H  | H |
| A140 | OiPr                                      | CF <sub>3</sub> | H <sub>2</sub> N-HN-  | H  | H |
| A141 | OEt                                       | Cl              | H <sub>2</sub> N-HN-  | H  | H |
| A142 | OiPr                                      | Cl              | H <sub>2</sub> N-HN-  | H  | H |
| A143 | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>      | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | Me | H |
| A144 | -NH <sub>2</sub>                          | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | Me | H |
| A145 | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>      | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | F  | H |
| A146 | -NH <sub>2</sub>                          | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | F  | H |
| A147 | -NHCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>      | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pyrr   | F  | H |
| A148 | -NH <sub>2</sub>                          | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pyrr   | F  | H |
| A149 | -NH <sub>2</sub>                          | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pyrr   | Me | H |
| A150 | -NH-(4-H <sub>2</sub> NOC-Ph)             | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | H  | H |
| A151 | -NH-(3-H <sub>2</sub> NOC-Ph)             | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | H  | H |
| A152 | -NH-(3-Me-Ph)                             | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | H  | H |
| A153 | -NH-(4-HOCH <sub>2</sub> -Ph)             | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | H  | H |
| A154 | -NH-(3-HOCH <sub>2</sub> -Ph)             | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | H  | H |
| A155 | -NH-(4-MeOCH <sub>2</sub> -Ph)            | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | H  | H |

|      |   |                 |           |   |   |
|------|---|-----------------|-----------|---|---|
| A156 | -NHCH <sub>2</sub> -(4-H <sub>2</sub> NOC-Ph)                 | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | H | H |
| A157 | -NH-(3-Ms-Ph)   | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | H | H |
| A158 | -NH-(3-Ac-Ph)   | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | H | H |
| A159 | -NHCH <sub>2</sub> -(4-H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S-Ph)   | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | H | H |
| A160 | -NH-(2-HO-cHex)   | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | H | H |
| A161 | -NH-(3-H <sub>2</sub> NOCCH <sub>2</sub> -Ph)                 | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | H | H |
| A162 | -NH-(3-H <sub>2</sub> NOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph) | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | H | H |
| A163 | -NH-(3-H <sub>2</sub> NOC-(E)-CH=CH-Ph)                       | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | H | H |
| A164 | -NH-(3-AcNH-Ph)   | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pra  | H | H |
| A165 | -NH-(4-H <sub>2</sub> NOC-Ph)                                 | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pyrr | H | H |
| A166 | -NH-(3-H <sub>2</sub> NOC-Ph)                                 | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pyrr | H | H |
| A167 | -NH-(3-Me-Ph)   | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pyrr | H | H |
| A168 | -NH-(4-HOCH <sub>2</sub> -Ph)                                 | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pyrr | H | H |
| A169 | -NH-(3-HOCH <sub>2</sub> -Ph)                                 | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pyrr | H | H |
| A170 | -NH-(4-MeOCH <sub>2</sub> -Ph)                                | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pyrr | H | H |
| A171 | -NH-(3-Ms-Ph)   | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pyrr | H | H |
| A172 | -NH-(3-Ac-Ph)   | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pyrr | H | H |
| A173 | -NHCH <sub>2</sub> -(4-H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S-Ph)   | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pyrr | H | H |
| A174 | -NH-(2-HO-cHex)   | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pyrr | H | H |
| A175 | -NH-(3-H <sub>2</sub> NOCCH <sub>2</sub> -Ph)                 | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pyrr | H | H |
| A176 | -NH-(3-H <sub>2</sub> NOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph) | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pyrr | H | H |
| A177 | -NH-(3-H <sub>2</sub> NOC-(E)-CH=CH-Ph)                       | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pyrr | H | H |
| A178 | -NH-(3-AcNH-Ph)   | CF <sub>3</sub> | 3-Me-pyrr | H | H |
| A179 | -NH-(4-H <sub>2</sub> NOC-Ph)                                 | Cl              | 3-Me-pyrr | H | H |
| A180 | -NH-(3-H <sub>2</sub> NOC-Ph)                                 | Cl              | 3-Me-pyrr | H | H |
| A181 | -NH-(3-Me-Ph)   | Cl              | 3-Me-pyrr | H | H |
| A182 | -NH-(4-HOCH <sub>2</sub> -Ph)                                 | Cl              | 3-Me-pyrr | H | H |
| A183 | -NH-(3-HOCH <sub>2</sub> -Ph)                                 | Cl              | 3-Me-pyrr | H | H |
| A184 | -NH-(4-MeOCH <sub>2</sub> -Ph)                                | Cl              | 3-Me-pyrr | H | H |
| A185 | -NH-(3-Ms-Ph)   | Cl              | 3-Me-pyrr | H | H |
| A186 | -NH-(3-Ac-Ph)   | Cl              | 3-Me-pyrr | H | H |
| A187 | -NHCH <sub>2</sub> -(4-H <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S-Ph)   | Cl              | 3-Me-pyrr | H | H |
| A188 | -NH-(2-HO-cHex)   | Cl              | 3-Me-pyrr | H | H |

|      |   |    |           |   |   |
|------|---|----|-----------|---|---|
| A189 | -NH-(3-H <sub>2</sub> NOCCH <sub>2</sub> -Ph)                 | Cl | 3-Me-pyrr | H | H |
| A190 | -NH-(3-H <sub>2</sub> NOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph) | Cl | 3-Me-pyrr | H | H |
| A191 | -NH-(3-H <sub>2</sub> NOC-(E)-CH=CH-Ph)                       | Cl | 3-Me-pyrr | H | H |
| A192 | -NH-(3-AcNH-Ph)   | Cl | 3-Me-pyrr | H | H |

### Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű 4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-származékok és ezek farmakológiailag alkalmazható sói, a képletben
    - R<sup>1</sup> jelentése hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport vagy adott esetben szubsztituált aminocsoport,
  - 5 R<sup>2</sup> jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy több halogénatommal szubsztituálva lehet vagy halogénatom,
  - R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> közül az egyik jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy halogénatom, és a másik jelentése adott esetben szubsztituált neparomás ciklusos aminocsoport vagy adott esetben szubsztituált aromás ciklusos aminocsoport,
  - 10 R<sup>5</sup> jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy halogénatom.
2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol
    - R<sup>1</sup> jelentése hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, (II) általános képletű csoport vagy (III) általános képletű csoport, ahol
  - 15 A jelentése közvetlen kötés, rövid szénláncú alkilénlánc vagy rövid szénláncú –alkilén-C(=O)- képletű csoport,
  - R<sup>11</sup> jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, amely adott esetben hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxics csoporttal, -CO<sub>2</sub>H vagy rövid szénláncú –CO<sub>2</sub>-alkil képletű csoporttal vagy karbamoilcsoporttal
  - 20 szubsztituálva lehet, ahol a karbamoilcsoport adott esetben egy vagy kettő rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehet, vagy
  - R<sup>11</sup> jelentése hidrogénatom,
  - R<sup>12</sup> jelentése (1) A=közvetlen kötés vagy rövid szénláncú alkilénlánc esetben arilcsoport, cikloalkilcsoport, aromás heterociklusos csoport vagy
  - 25 neparomás heterociklusos csoport, amelyek egyenként szubsztituálva lehetnek, vagy hidrogénatom, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, -CO<sub>2</sub>H vagy rövid szénláncú –CO<sub>2</sub>-alkil képletű csoport vagy

karbamoilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituálva lehet, vagy

(2) A=rövid szénláncú –alkilén-C(=O)- képletű csoport esetben (III) általános képletű csoport vagy (IV) általános képletű csoport, ahol

5 B jelentése közvetlen kötés vagy rövid szénláncú alkilénlánc,  
 $R^{13}$  és  $R^{14}$  jelentése a kapcsolódó nitrogénatommal együtt adott esetben szubsztituált nemaromás ciklusos aminocsoport.

10 3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^1$  jelentése (II) általános képletű csoport vagy (III) általános képletű csoport.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek, ahol

$R^3$  jelentése adott esetben szubsztituált nemaromás ciklusos aminocsoport vagy adott esetben szubsztituált aromás ciklusos aminocsoport,

15  $R^4$  jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy halogénatom,

$R^5$  jelentése hidrogénatom.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek, ahol  $R^4$  jelentése hidrogénatom.

20 6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek szűkebb körét képező következő vegyületek:

(2Z)-2- {1-[2-klór-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} -N-(piridin-2-ilmetil)acetamid;

25 (2Z)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-[1-(2-klór-4-pirrolidin-1-ilbenzoil)-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén]acetamid;

(2Z)-2- {4,4-difluor-1-[4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-(trifluormetil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} acetamid;

(2Z)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2- {4,4-difluor-1-[4-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]-2-(trifluormetil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén} acetamid;

- (2Z)-2-{4,4-difluor-1-[4-(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]-2-(trifluormetil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}-N-(2-hidroxietyl)acetamid;
- (2Z)-N-(2-amino-2-oxoetyl)-2-{4,4-difluor-1-[4-(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]-2-(trifluormetil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}acetamid;
- 5 (2Z)-2-{4,4-difluor-1-[4-[(3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-(trifluormetil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén]-N-(2-hidroxietyl)acetamid;
- (2Z)-N-(2-amino-2-oxoetyl)-2-(1-{2-klór-4-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]benzoil}-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén)acetamid;
- (2Z)-N-(2-amino-2-oxoetyl)-2-(1-{2-klór-4-[(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]benzoil}-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén)acetamid;
- 10 (2Z)-2-{4,4-difluor-1-[4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-2-(trifluormetil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}acetamid;
- (2Z)-N-(2-amino-2-oxoetyl)-2-{1-[4-(3,4-dimetilpirrolidin-1-il)-2-(trifluormetil)benzoil]-4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}acetamid;
- 15 (2Z)-2-{4,4-difluor-1-[2-metil-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilidén}acetamid;
- és ezek farmakológiailag alkalmazható sói.

7. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként 1. igénypont szerinti vegyületet  
20 tartalmaz.

8. A 7. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény központi cukorbetegséggel összefüggő ízérzékelési hiány vagy éjszakai vizeletelési kényszer kezelésére.

25 9. A 7. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény arginin vazopresszin V<sub>2</sub> receptor agonistaként történő alkalmazásra.

10. V. általános képletű 4,4-difluor-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-származékok, és ezek farmakológiailag alkalmazható sói, a képletben

30 R<sup>21</sup> jelentése rövid szénláncú alkilcsoport,

R<sup>22</sup> jelentése klóratom vagy trifluormetilcsoport,  
R<sup>23</sup> és R<sup>24</sup> közül az egyik jelentése hidrogénatom, és a másik jelentése adott esetben védett hidrazinocsoport.

A meghatalmazott:

**DANUBIA**

*Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.*

*HL*

Schläfer László

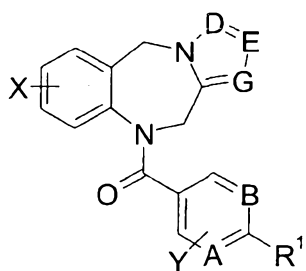
szabadalmi ügyvivő

*Stalder reptár*

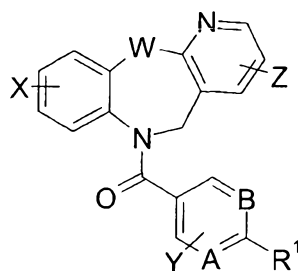
*2008. 11. 17.*

*PK*

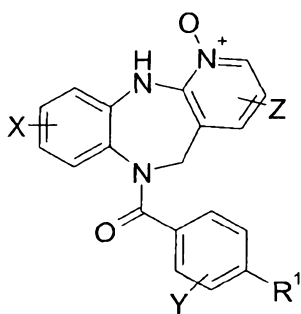
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



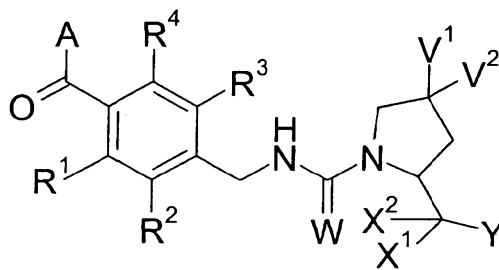
(A)



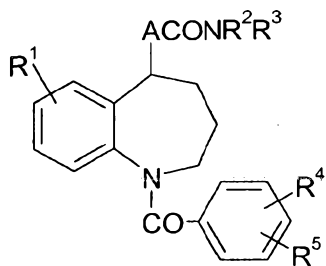
(B)



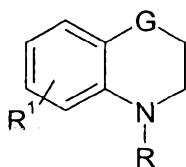
(C)



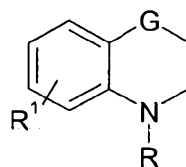
(D)



(E)

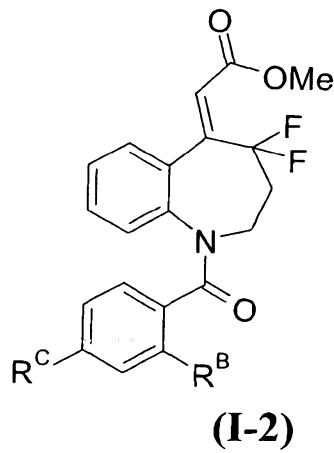
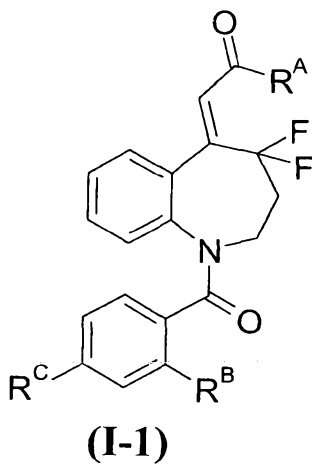
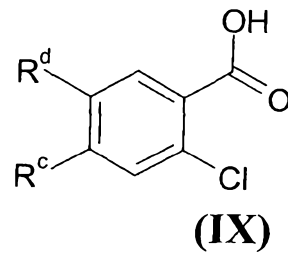
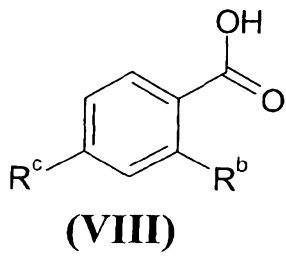
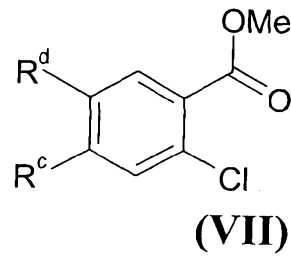
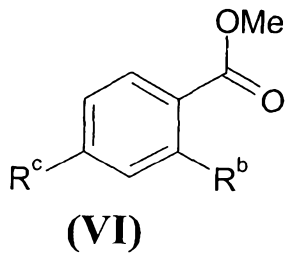


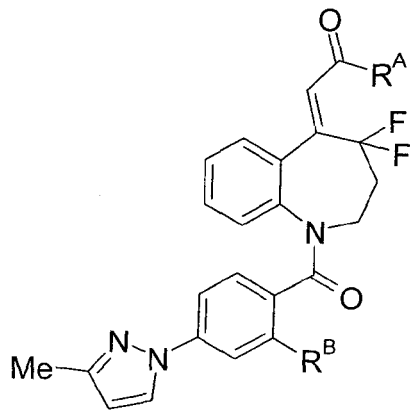
(F)



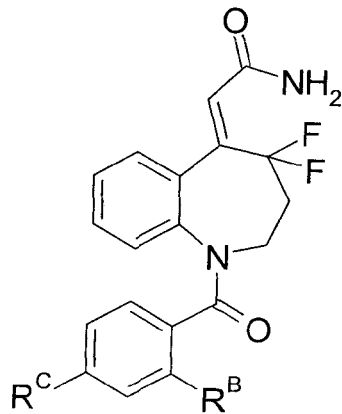
(G)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

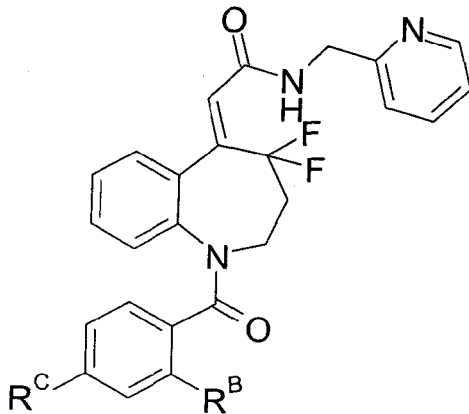




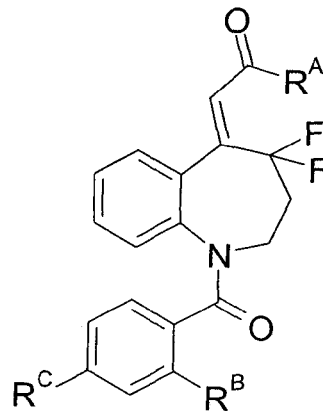
(I-3)



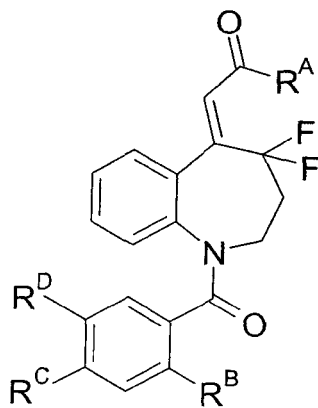
(I-4)



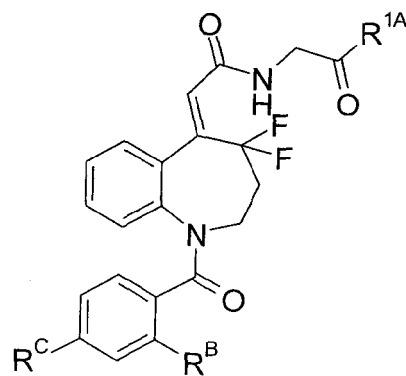
(I-5)



(I-6)



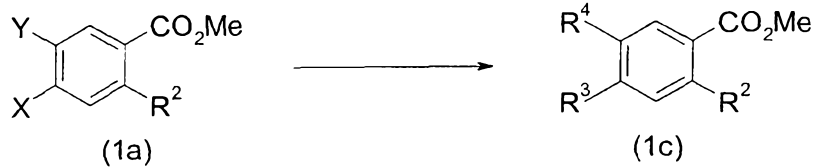
(I-7)



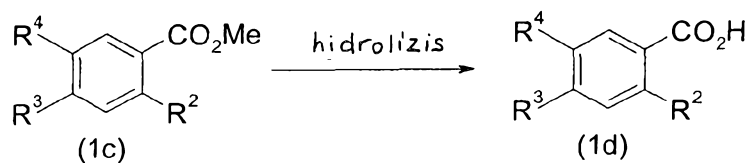
(I-8)

## A reakcióvázlat

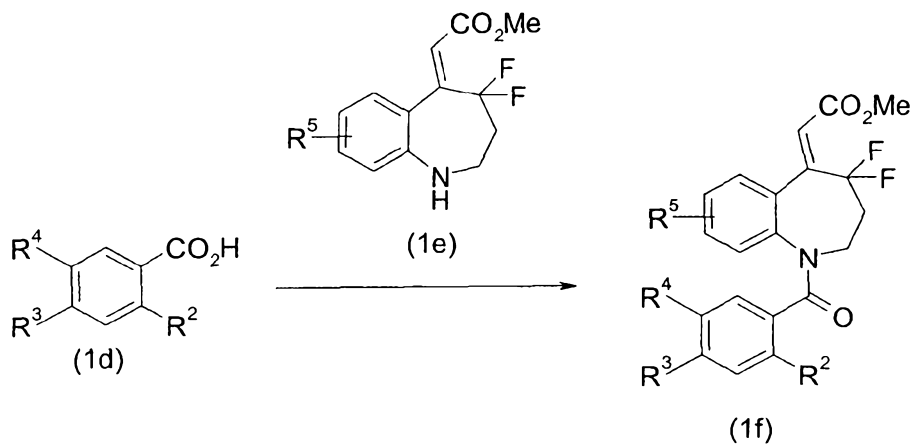
## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



## B reakcióvázlat

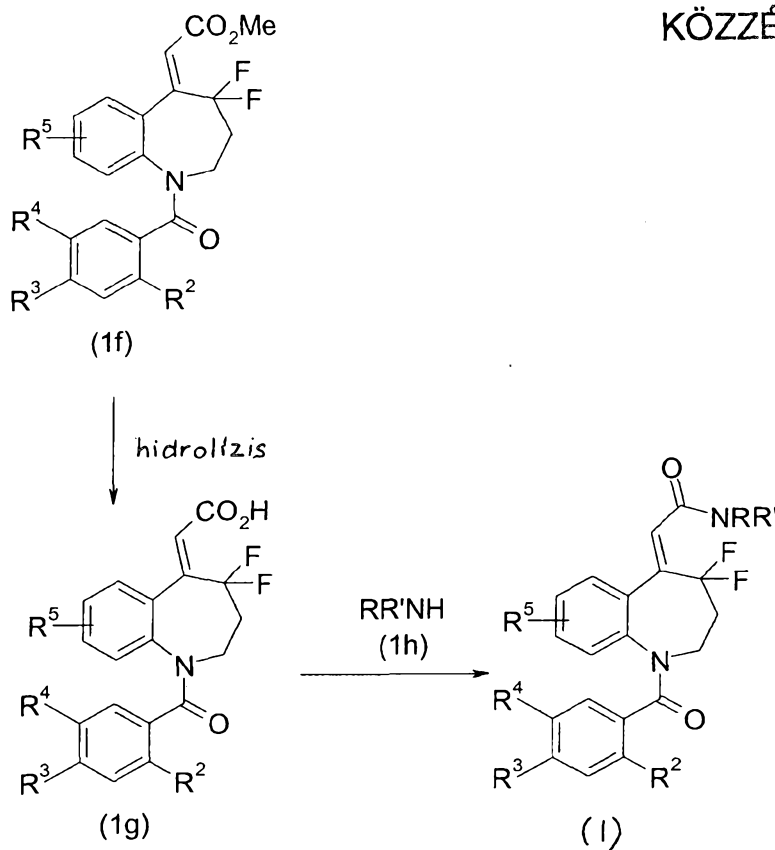


## C reakcióvázlat

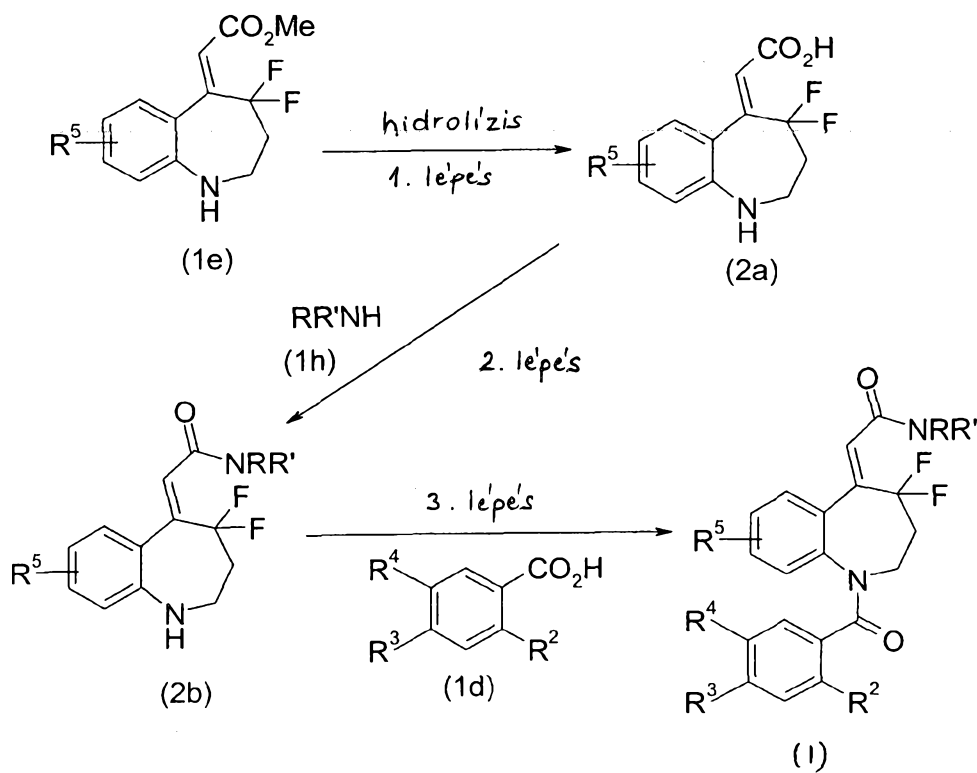


**D reakcióvázlat**

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

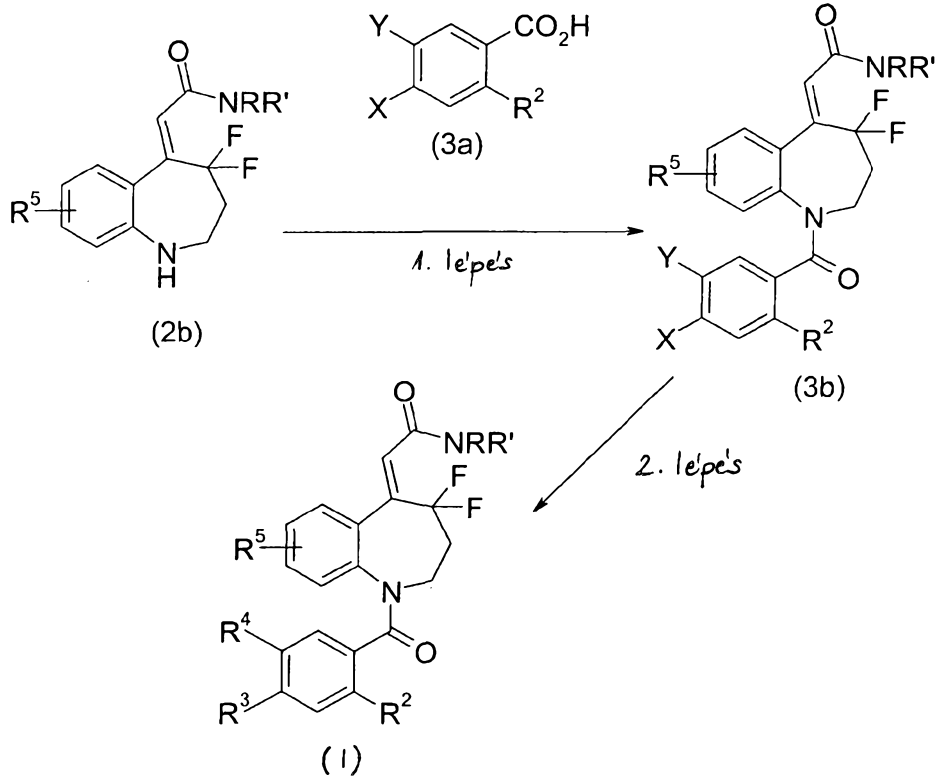


**E reakcióvázlat**

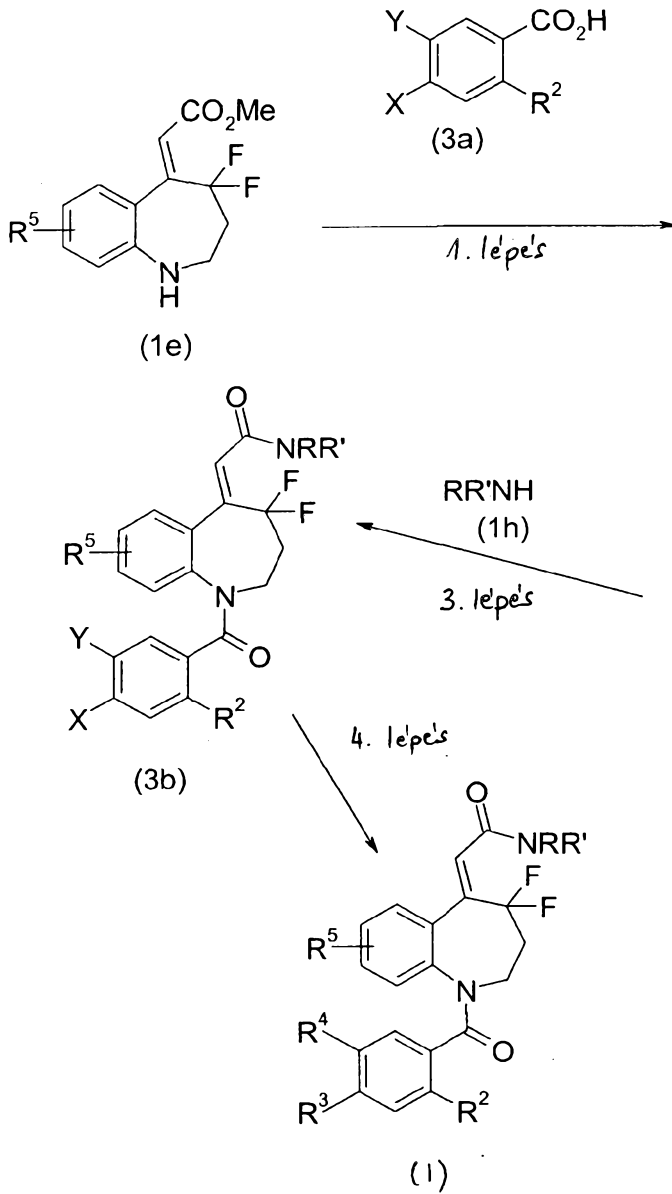


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

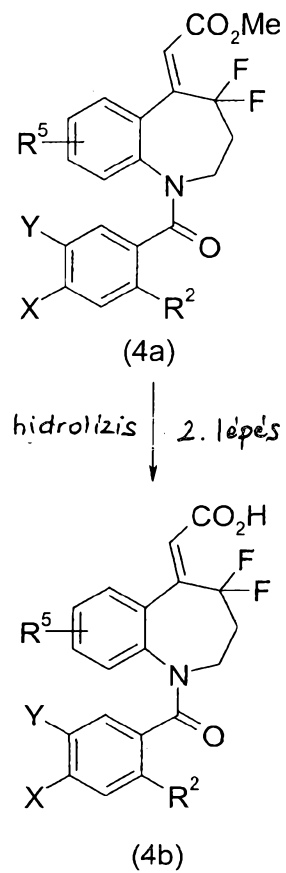
F reakcióvázlat



**G reakcióvázlat**



**KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**



H reakcióvázlat

