

Kondenzált-gyűrűs tiofén-származékok, előállításuk és alkalmazásuk

K I V O N A T

Egy (I) általános képletű vegyület - ahol

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy szénatomon, nitrogénatomon, oxigénatomon vagy kénatomon át kapcsolódó csoport;

R^3 jelentése adott esetben helyettesített homo- vagy heterogyűrűs csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, formilcsoport, egy kénatomon kapcsolódó csoporttal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport vagy adott esetben helyettesített hidroxilcsoport, adott esetben helyettesített karbonilcsoport, ahol a helyettesítő egy adott esetben helyettesített szénhidrogén egység, egy észterezett vagy amidált karboxilcsoport;

R^5 jelentése hidrogénatom vagy egy szénatomon át kapcsolódó csoport;

n értéke 0-3;

azzal a megkötéssel, hogy az R^3 jelentésében álló homo- vagy heterogyűrűs csoport nem hordozhat olyan (A) általános képletű csoportot, amelyben R^6 jelentése adott esetben helyettesített 5-7-tagú heterogyűrűs csoport, amely gyűrűalkotásra képes csoportként karbonilcsoportot, tiokarbonilcsoportot, adott esetben oxidált kénatomot vagy ilyen csoportokká alakítható csoportot, anion képzésére képes csoportot vagy anionná alakítható csoportot tartalmaz;

Z jelentése adott esetben helyettesített aromás szénhidrogén egység, amely adott esetben egy heteroatomot tartalmaz, vagy adott esetben egy heterogyűrűs csoporttal helyettesített;

V jelentése kémiai kötés vagy térkitöltő csoport;

valamint a fenti vegyületek sói.

A (II) általános képletben

R^{11} jelentése hidrogénatom, ~~rövid szénláncú~~ alkilcsoport, egy $Q-(CH_2)_p$ -
általános képletű csoport, ahol Q jelentése adott esetben helyettesített
arilcsoport; ~~{ahol a helyettesítők a) halogénatom, b) nitrocsoport, c)~~
~~cianocsoport, d) aminocsoport, e) adott esetben helyettesített karboxilcsoport, f)~~
~~rövid szénláncú alkilén-dioxi-csoport vagy g) egy $-A-R^{15}$ általános képletű cso-~~
~~port, ahol A jelentése vegyértékkötés vagy térkitöltő csoport, R^{15} jelentése alkil-~~
~~csoport, adott esetben helyettesített cikloalkilcsoport vagy adott esetben helyet-~~
~~tesített heterogyrús csoport;~~

R^{12} jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, adott esetben helyettesített
arilcsoport, adott esetben helyettesített aralkilcsoport, adott esetben helyettesí-
tett cikloalkilcsoport;

R^{13} jelentése adott esetben helyettesített aminocsoport;

R^{14} jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport;

r értéke 0 - 3x.

jellemező képlet (I), (II), (A)

Gál Melinda

KÖZZÉTÉTELI

PÉLDÁNY

Biciklusos tiofén-származékok, eljárás előállításukra és ezeket ^A
~~Kondenzált gyűrűs tiofén-származékok, előállításuk és alkalmazásuk~~
tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány tárgyát egy kondenzált biciklusos vegyületet tartalmazó, gonadotropint szabaddá tevő hormont (GnRH) antagonizáló gyógyászati készítmény képezi, ahol a kondenzált biciklusos vegyület egy homo vagy hetero 5-7-tagú gyűrűt és egy homo vagy hetero 5-7-tagú gyűrűs csoportot tartalmaz. A találmány tárgyát képezik továbbá új kondenzált-gyűrűs tiofén-származékok és sóik, valamint eljárás az új kondenzált gyűrűs tiofén-származékok és sóik előállítására.

Az adenohipofízis hormon kiválasztása az egyes hormonok cél-szerveiből kiválasztott perifériás hormonok és a hipotalamuszból származó kiválasztást gyorsító vagy gátló hormon szabályozása alatt áll, a hipotalamusz a hipofízis elülső lebenyének (adenohipofízis) felső központi szerve (leírásunkban a fenti hormonokat közös elnevezéssel "hipotalamusz hormonokként" jelöljük). Ez ideig hipotalamusz hormonokként kilencféle hormon létét igazolták, köztük például a tirotropint szabaddá tevő hormonét (TRH) vagy a gonadotropint szabaddá tevő hormonét [GnRH: időnként LH-RH (luteinizáló hormont szabaddá tevő hormon) néven is említik], [lásd a Seirigaku 2, szerkesztők: M. Iriku és K. Toyama, Bunkohdo 610-618. oldal (1986)]. Ezek a hipotalamusz hormonok feltehetően receptorokon át fejtik ki hatásukat, amelyekről felteszik, hogy a hipofízis elülső lebenyében található [lásd ugyanott], és az ezekre a hormonokra fajlagos receptor gének megfigyelésére vonatkozó vizsgálatokat, köztük ember esetén való vizsgálatokat fejlesztettek ki [Receptor Kiso to Rinshô, szerkesztők: H. Imura és munkatársai, Asakura Shoten, 297-304. oldal (1993)]. Ennek megfelelően a hipotalamusz hormon működését és a hipofízis elülső lebenyének hormonkiválasztását az ezek iránt a receptorok iránt fajlagosan és szelektíven ható antagonisták és agonisták irányítják. Ennek megfelelően várhatóan hasznosak lehetnek a hipofízis elülső lebenye hormonjától függő betegségek megelőzésében és kezelésében.

A leuprorelin acetát [Fujino és munkatársai, *Biological and Biophysical Research Communications*, 60, 00.406-413 (1974); Oliver, R.T.D. és munkatársai, *British Journal of Cancers*, 59, 823 (1989); és Toguchi és munkatársai, *Journal of International Medical Research*, 18, 35-41], amely a gonadotropin hormon felszabadító hormon egy igen hatásos származéka, a hipotalamusz hormonok egyike (a továbbiakban esetenként GnRH rövidítéssel jelöljük) [Schally A. V. és munkatársai, *Journal of Biological Chemistry*, 246, 7230-7236 (1971); és Burgus, R. és munkatársai, *Proceedings of Natural Academic Science, USA*, 69, 278-282 (1972)], több dózisban adagolva csökkenti a hipofízis gonadotropin hormon termelését, ami a gonadotropin hormon reakcióképességét csökkenti az ondóhólyag és a petefészek iránt, és ezáltal visszaszorítja a tesztoszteron és ösztrogén kiválasztást. A leuprorelin-acetátot ezért az ilyen hormonfüggő rákos megbetegedések, például prosztaták esetén tumorelleses aktivitásának ismerik, és igen széleskörűen használják a klinikai gyakorlatban. A leuprorelin-acetátot széleskörűen alkalmazzák klinikailag terápiás szerként is például endometriózis és korai pubertás esetén is. A leuprorelin-acetát tumorelleses aktivitását a természetes GnRH-hoz viszonyított nagy proteáz elleni rezisztenciájának tulajdonítják, valamint GnRH receptorok iránti nagy affinitásának, amely a receptorok számának csökkenése révén GnRH deszenzitizálást okoz. Mivel azonban a leuprorelin-acetát egy ultra-agonista a GnRH receptoron, ismert volt, hogy azonnal az első adagolást követően egy átmeneti súlyosbodás észlelhető, amelyet a hipofízis gonadotrop hatás (akut hatás) következtében a szérum tesztoszteron koncentráció emelkedése kísér. A fenti körülmények folytán szükséges volt, hogy rendelkezésre álljanak olyan GnRH antagonisták, amelyek lényegében azonos terápiás hatással bírnak, mint a fent leírt, de nem váltják ki az előzőekben említett átmeneti hipofízis-gonadotrop hatást (akut hatást). Ilyen GnRH antagonisták aktivitással bíró vegyületekként számos vegyületet ismertettek, köztük például GnRH származékokat, például

egyenes láncú peptideket (USP 5140009, 5171835), gyűrűs hexapeptid-származékokat [JPA S61 (1986)-191698] vagy biciklusos peptidszármazékokat [Journal of medicinal chemistry, 36, 3265-3273 (1993)]. Ezek a vegyületek azonban mind peptidek, amelyek számos problémát okoznak, például a dózis-formákkal kapcsolatosakat, a hatóanyag stabilitásával, a hatások tartósságával és a metabolizmus stabilitásával kapcsolatosakat. Ezen problémák megoldására orálisan adagolható GnRH antagonistá hatóanyagok, különösen nem-peptid természetűek voltak igen kívánatosak. Napjainkig azonban nem jelent meg nem-peptid GnRH antagonistá hatóanyagokra vonatkozó ismertetés.

A találmány tárgyát kiváló gonadotróp hormont szabaddá tevő hormon antagonistá aktivitással bíró vegyületek, valamint kiváló gonadotróp hormont szabaddá tevő hormon antagonistá szerek képezik.

A következőkben a találmányt ismertetjük.

A találmány tárgyát gonadotropint szabaddá tevő hormont (GnRH) antagonizáló gyógyászati készítmények képezik, amelyek egy kondenzált biciklusos, homo vagy hetero 5-7-tagú gyűrűt és homo vagy hetero 5-7-tagú gyűrűt tartalmazó vegyületet tartalmaznak. A találmány tárgyát képezik továbbá új kondenzált gyűrűs tiofénszármazékok és sóik is. A találmány tárgyát képezik továbbá eljárások az új kondenzált gyűrűs tiofénszármazékok és sóik előállítására.

Közelebbről, a találmány tárgyát képezik

1) az (I) általános képletű vegyületek - a képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy szénatomon, nitrogénatomon, oxigénatomon vagy kénatomon át kapcsolódó csoport;

R^3 jelentése adott esetben helyettesített homo- vagy heterogyűrűs csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, formilcsoport, cianocsoport, egy kénatomon át kapcsolódó csoporttal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport vagy egy adott esetben helyettesített hidroxilcsoport, karbonilcsoport, amely egy adott esetben

helyettesített szénhidrogén egységgel helyettesített lehet, észterezett vagy amidált karboxilcsoport;

R^5 jelentése hidrogénatom vagy egy szénatomon át kapcsolódó csoport;
n értéke 0-3;

azzal a megkötéssel, hogy az R^3 helyettesítőként álló homo- vagy heterogyűrűs csoport nem tartalmaz olyan helyettesítőt, amely az EP-A-443568 és EP-A-520423 számú szabadalmi leírásokban (A) képlettel jelölt, ahol R^6 jelentése adott esetben helyettesített 5-7-tagú heterogyűrűs csoport, amely gyűrűalkotásra képes csoportként karbonilcsoportot, tiokarbonilcsoportot, adott esetben oxidált kénatomot vagy ezekké alakítható csoportot, valamint anionképző csoportot vagy anionná alakítható csoportot tartalmaz;

Z jelentése adott esetben helyettesített aromás szénhidrogén egység, amely adott esetben egy heteroatomot tartalmazhat, vagy egy adott esetben helyettesített heterogyűrűs csoport;

V jelentése kémiai kötés vagy térkitöltő csoport,
valamint a fenti vegyületek sói,

(2) egy a fenti (1) pont szerinti vegyület, ahol R^3 jelentése (B) általános képletű csoport, ahol R^7 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy szénatomon, nitrogénatomon, oxigénatomon vagy kénatomon át kapcsolódó csoport,

R^8 jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitrocsoport, cianocsoport vagy egy szénhidrogén egység, amely adott esetben egy oxigénatomon, nitrogénatomon vagy kénatomon át kapcsolódó csoporttal helyettesített lehet;

(3) egy az (1) pont szerinti vegyület, ahol R^1 vagy R^2 bármelyike az $R^9-(CH_2)_m$ általános képletnek megfelelő csoport, ahol R^9 jelentése egy nitrogénatomon át kapcsolódó csoport, m értéke 0 - 3, és a másik egy R^{10} -A- általános képletű csoport, ahol R^{10} jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport, A jelentése kémiai kötés vagy térkitöltő csoport;

(4) egy (II) általános képletű csoport, ahol

R^{11} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, $Q-(CH_2)_p$ általános képletű csoport, ahol Q jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport, ahol a helyettesítők a) halogénatom, b) nitrocsoport, c) cianocsoport, d) aminocsoport, e) adott esetben helyettesített karboxilcsoport, f) rövid szénláncú alkilén-dioxi-csoport vagy g) $-A-R^{15}$ általános képletű csoport, ahol A jelentése kémiai kötés vagy térkitöltő csoport, R^{15} jelentése alkilcsoport, adott esetben helyettesített cikloalkilcsoport vagy adott esetben helyettesített heterogyűrűs csoport;

R^{12} jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített aralkilcsoport vagy adott esetben helyettesített cikloalkilcsoport;

R^{13} jelentése adott esetben helyettesített aminocsoport;

R^{14} jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport;

r értéke 0 - 3,

vagy a fenti vegyületek sói;

(5) egy a (4) pont szerinti vegyület, ahol R^{11} jelentése $Q-(CH_2)_p$ - általános képletű csoport, ahol Q jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport, és a helyettesítők a) halogénatom, b) nitrocsoport; c) cianocsoport; d) aminocsoport, e) adott esetben helyettesített karboxilcsoport, f) rövid szénláncú alkilén-dioxi-csoport, vagy g) egy $-A-R^{15}$ általános képletű csoport, ahol A jelentése kémiai kötés vagy térkitöltő csoport, R^{15} jelentése alkilcsoport;

(6) egy a (4) pont szerinti vegyület, ahol Q jelentése adott esetben halogénatommal helyettesített arilcsoport;

(7) egy a (4) pont szerinti vegyület, ahol R^{13} jelentése adott esetben helyettesített monoaralkil-amino-csoport;

(8) egy a (4) pont szerinti vegyület, ahol R^{13} jelentése adott esetben helyettesített benzil-amino-csoport;

(9) egy a (4) pont szerinti vegyület, ahol R¹⁴ jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport ;

(10) a 3-(N-benzil-N-metil-amino-metil)-4,7-dihidro-7-(2-metoxi-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter vagy egy sója;

(11) a 3-(N-benzil-N-metil-amino-metil)-4,7-dihidro-7-(2-fluor-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter vagy egy sója;

(12) a 2-(4-acetil-amino-fenil)-3-(N-benzil-N-metil-amino-metil)-4,7-dihidro-7-(2-fluor-benzil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter vagy egy sója;

(13) az 5-benzil-amino-metil-1-(2-klór-6-fluor-benzil)-2,4(1H,3H)-dioxo-6-(4-metoxi-fenil)-3-fenil-tion[2,3-d]pirimidin vagy egy sója;

(14) az 5-benzoil-3-(N-benzil-N-metil-amino-metil)-7-(2,6-difluor-benzil)-4,7-dihidro-4-oxo-2-(4-propionil-amino-fenil)-tieno[2,3-b]piridin vagy egy sója;

(15) az 5-benzoil-3-(N-benzil-N-metil-amino-metil)-7-(2,6-difluor-benzil)-4,7-dihidro-2-(4-N'-metil-ureido-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin vagy egy sója;

(16) a 3-(N-benzil-N-metil-amino-metil)-7-(2,6-difluor-benzil)-4,7-dihidro-5-izobutiril-4-oxo-2-(4-propionil-amino-fenil)-tieno[2,3-b]piridin vagy egy sója;

(17) a 3-(N-benzil-N-metil-amino-metil)-7-(2,6-difluor-benzil)-4,7-dihidro-5-izobutiril-2-(4-N'-metil-ureido-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin vagy egy sója;

(18) a 3-(N-benzil-N-metil-amino-metil)-7-(2,6-difluor-benzil)-4,7-dihidro-2-(4-(N'-metil-ureido-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-(N-izopropil)-karboxamid vagy egy sója;

(19) a 3-(N-benzil-N-metil-amino-metil)-7-(2,6-difluor-benzil)-4,7-dihidro-2-(4-N'-metil-ureido-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-(N-izopropil-N-metil)-karboxamid vagy egy sója;

(20) a 3-(N-benzil-N-metil-amino-metil)-7-(2,6-difluor-benzil)-4,7-dihidro-2-(4-N'-metil-ureido-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-(N-benzil-N-metil)-karboxamid vagy egy sója;

(21) eljárás a (3) pont szerinti vegyület előállítására, amely abban áll, hogy egy (III) általános képletű vegyületet, ahol

R^4 , R^5 és n jelentése az (1) pontban megadott;

R^7 és R^8 jelentése a (2) pontban megadott;

R^{10} és m jelentése a (3) pontban megadott;

X jelentése kilépőcsoport,

vagy ezen vegyületek sóját egy (R^9H) általános képletű vegyülettel vagy sójával reagáltatjuk - a képletben R^9 jelentése a (3) pontban megadott;

(22) eljárás egy az (5) pont szerinti vegyület előállítására, amely abban áll, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol

$R^{11'}$ jelentése egy $Q-(CH_2)_p$ általános képletű csoport, ahol Q jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport, és a helyettesítő a) halogénatom, b) nitrocsoport, c) cianocsoport, d) aminocsoport, e) adott esetben helyettesített karboxilcsoport, f) rövid szénláncú alkilén-dioxi-csoport, vagy g) egy $-A-R^{15}$ általános képletű csoport, ahol A jelentése kémiai kötés vagy térkitöltő csoport, és R^{15} jelentése alkilcsoport;

$R^{12'}$ jelentése alkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített aralkilcsoport vagy adott esetben helyettesített cikloalkilcsoport;

R^{14} és r jelentése a (4) pontban megadottal azonos;

X jelentése kilépőcsoport,

vagy a fenti vegyület sóját egy $R^{13}H$ általános képletű vegyülettel vagy sójával reagáltatjuk, R^{13} jelentése a (4) pontban megadottal azonos;

(23) egy gonadotropint szabaddá tevő hormon antagonistá készítmény, amely egy homo vagy hetero 5-7-tagú és egy homo vagy hetero 5-7-tagú gyűrűből álló, adott esetben helyettesített kondenzált biciklusos vegyületet; hordozóanyagot; segédanyagot vagy hígítóanyagot tartalmaz;

(24) egy a (23) pont szerinti készítmény, amely adott esetben helyettesített kondenzált biciklusos vegyületként egy (V) általános képletű vegyületet tartalmaz, ahol

a W gyűrű egy adott esetben helyettesített homo vagy hetero 5-7-tagú gyűrű;

R^{16} egy adott esetben helyettesített szénhidrogén egység;

R^{17} jelentése hidrogénatom vagy egy szénatomon, nitrogénatomon, oxigénatomon vagy kénatomon át kapcsolódó csoport;

o értéke 1 vagy 2;

(25) egy a (24) pont szerinti készítmény, ahol a W gyűrű egy (VI) általános képletű gyűrű, ahol R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy szénatomon, nitrogénatomon, oxigénatomon vagy kénatomon át kapcsolódó csoport;

(26) egy a (23) pont szerinti készítmény, ahol az adott esetben helyettesített kondenzált biciklusos vegyület egy (VII) általános képletű vegyület, ahol az Y gyűrű egy adott esetben helyettesített hetero 5-7-tagú gyűrű;

R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül adott esetben helyettesített szénhidrogén egység;

(27) egy a (26) pont szerinti készítmény, ahol az Y gyűrű a (VIII) általános képletnek megfelelő, ahol R^{20} és R^{21} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy adott esetben szénhidrogén egység;

(28) egy a (23) pont szerinti készítmény, amely szexuál-hormon-függő megbetegedések megelőzésére vagy kezelésére szolgál,

(29) egy a (23) pont szerinti készítmény, amely szexuál-hormon-függő rák, jóindulatú prosztata hipertrófia vagy méh mióma megelőzésére vagy kezelésére szolgál,

(30) egy a (29) pont szerinti készítmény, ahol a szexuál-hormon-függő rák a prosztatarák, méhrák, emlőrák és hipofízis adenoma valamelyike,

(31) egy a (28) pont szerinti készítmény, amely prosztata hipertrófia, endometriózis, méh mióma és korai pubertás kezelésére szolgál,

(32) terhességet szabályozó készítmény, amely egy a (23) pont szerinti vegyületet vagy sóját, hordozóanyagot, segédanyagot vagy hígítóanyagot tartalmaz,

(33) menstruációs ciklust szabályozó készítmény, amely egy a (23) pontban leírt vegyületet vagy sóját, hordozóanyagot, segédanyagot vagy hígítóanyagot tartalmaz, és

(34) egy a (32) pont szerinti készítmény, amely fogamzásgátlásra szolgál,

(35) egy adott esetben helyettesített homo vagy hetero 5-7-tagú gyűrűből és egy homo vagy hetero 5-7-tagú gyűrűből álló kondenzált biciklusos vegyület alkalmazása gonadotropint szabaddá tevő hormon antagonista készítmény előállítására gonadotropint szabaddá tevő hormon eredetű rendellenességben szenvedő emlős gonadotropint szabaddá tevő hormonjának antagonizálására szolgáló gonadotropint szabaddá tevő hormon antagonista készítmény előállítására,

(36) a (35) pont szerinti alkalmazás, ahol a gonadotropint szabaddá tevő hormon eredetű rendellenesség egy szexuál-hormon-függő megbetegedés,

(37) a (35) pont szerinti alkalmazás, ahol a gonadotropint szabaddá tevő hormon eredetű rendellenesség egy szexuál-hormon-függő rák, jóindulatú prosztata hipertrófia vagy méh mióma,

(38) a (37) pont szerinti alkalmazás, ahol a szexuál-hormon-függő rák prosztatarák, méhrák, emlőrák vagy hipofízis adenoma,

(39) a (37) pont szerinti alkalmazás, ahol a szexuál-hormon-függő megbetegedés prosztata hipertrófia, endometriózis, méh mióma és korai pubertás,

(40) egy adott esetben helyettesített, egy homo vagy hetero 5-7-tagú gyűrűből és egy homo- vagy hetero 5-7-tagú gyűrűből álló kondenzált biciklusos

vegyület alkalmazása gonadotropint szabaddá tevő hormon antagonisták készítmény előállítására terhesség szabályozása céljára erre szoruló emlőben,

(41) egy adott esetben helyettesített, homo- vagy hetero 5-7-tagú gyűrűből és egy homo- vagy hetero 5-7-tagú gyűrűből álló kondenzált biciklusos vegyület alkalmazása gonadotropint szabaddá tevő hormon antagonisták készítmény előállítására menstruációs ciklus szabályozása céljára erre szoruló emlőben, és

(42) egy adott esetben helyettesített, homo- vagy hetero 5-7-tagú gyűrűből és egy homo- vagy hetero 5-7-tagú gyűrűből álló kondenzált biciklusos vegyület alkalmazása gonadotropint szabaddá tevő hormon antagonisták készítmény előállítására fogamzásgátlás céljára erre szoruló emlőben.

Az R^1 , R^2 , R^5 és R^7 szimbólumokkal jelölt, szénatomon át kötődő csoportok példáulként említjük az alábbi csoportokat, amelyek mindegyike adott esetben helyettesített lehet: alkil- (például 1 - 6 szénatomos alkil-, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butil-, pentil- és hexilcsoport), cikloalkil- (például 3 - 6 szénatomos cikloalkil-, például ciklopropil-, ciklopentil- és ciklohexilcsoport), alkoxi-alkil- [például (1-3 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, például metoxi-metil-, etoxi-metil-, etoxi-butyl- és propoxi-hexil-csoport], hidroxi-alkil- (például 1 - 6 szénatomos hidroxi-alkil-, például hidroxi-metil-, hidroxi-etil-, hidroxi-butyl- és hidroxi-propil-csoport), alkenil- (például 2 - 6 szénatomos alkenil-, például vinil-, butadienil- és hexatrienilcsoport), formil-, karboxil-, alkoxi-karbonil- [például (1 - 6 szénatomos alkoxi)-karbonil-, például metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil- és terc-butoxi-karbonil-csoport], ciano-, amido-, mono-, di(alkil)-karbamoil- [például mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-, például metil-karbamoil-, etil-karbamoil-, hexil-karbamoil-, dimetil-karbamoil- és metil-etil-karbamoil-csoport], amidino-, aril- (például 6 - 14 szénatomos aril-, például fenil-, naftil- és antracenilcsoport), aralkil- (például 7 - 20 szénatomos aralkil-, például benzil-, benzhidril- és tritilcsoport), továbbá

egy szénatomjukon vegyértékkötéssel bíró heterogyűrűs csoportok (például öt-tagú gyűrűs csoportok, amelyek szénatomon kívül 1 - 4 heteroatomot tartalmaznak, amely heteroatomok oxigénatom, kénatom és nitrogénatom lehetnek, például 2- vagy 3-tienil-, 2- vagy 3-furil-, 2- vagy 3-pirrolil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-, 2-, 4- vagy 5-oxazolil-, 2-, 4- vagy 5-tiazolil-, 3-, 4- vagy 5-pirazolil-, 2-, 4- vagy 5-imidazolil-, 3-, 4- vagy 5-izoxazolil-, 3-, 4- vagy 5-izotiazolil-, 3- vagy 5-(1,2,4-oxadiazolil)-, 1,3,4-oxadiazolil-, 3- vagy 5-(1,2,4-tiadiazolil)-, 1,3,4-tiadiazolil-, 4- vagy 5-(1,2,3-tiadiazolil)-, 1,2,5-tiadiazolil-, 1,2,3-triazolil-, 1,2,4-triazolil- és 1H- vagy 2H-tetrazolilcsoport; 6-tagú gyűrűs csoportok, amelyek a szénatom mellett 1 - 4 heteroatomot tartalmaznak, amely heteroatomok oxigénatom, kénatom és nitrogénatom lehetnek, például az N-oxido-2-, -3- vagy -4-piridil-, 2-, 4- vagy 5-pirimidinil-, N-oxido-2-, -4- vagy -5-pirimidinil-, 2- vagy 3-tiomorfolinil-, 2- vagy 3-morfolinil-, oxoimidazinil-, dioxotriazinil-, pirrolidinil-, piperidinil-, piranil-, tiopiranil-, 1,4-oxadinil-, 1,4-tiazinil-, 1,3-tiazinil-, 2- vagy 3-piperazinil-, triazinil-, oxo-triazinil-, 3- vagy 4-piridazinil-, pirazinil- és N-oxido-3- vagy -4-piridazinil-csoport; továbbá 5-8-tagú gyűrűs csoportok vagy ezeket tartalmazó kondenzált gyűrűk, amelyek a szénatom mellett 1 - 4 heteroatomot, például oxigénatomot, kénatomot vagy nitrogénatomot tartalmaznak, például biciklusos vagy triciklusos kondenzált gyűrűs csoportok, amelyek a szénatomon kívül 1 - 4 heteroatomot tartalmaznak, amelyek lehetnek oxigénatom, kénatom és nitrogénatom, ilyen csoportok például a benzofuril-, benzotiazolil-, benzoxazolil-, tetrazolo[1,5-b]piridazinil-, triazolo[4,5-b]piridazinil-, benzoimidazolil-, kinolil-, izokinolinil-, cinnolinil-, ftálazinil-, kinazolinil-, kinoxalinil-, indolizinil-, kinolizinil-, 1,8-naftilizinil-, purinil-, pteridinil-, dibenzofuranil-, karbazolil-, akridinil-, fenantridinil-, kromanil-, benzoxazinil-, fenazinil-, fenotiazinil- és fenoxazinilcsoport).

Az előzőekben említett szénatomon át kapcsolódó csoportok helyettesítőinek példáulként említjük a következőket: 6 - 14 szénatomos arilcsoport (például fenil- és naftilcsoport), amelyek adott esetben 1 - 4 helyettesítőt hordozhatnak,

ahol a helyettesítők (a) hidroxilcsoport, (b) aminocsoport, (c) mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport (például metil-amino-, etil-amino-, propil-amino-, izopropil-amino-, dimetil-amino- és dietil-amino-csoport), és (d) 1 - 6 szénatomos alkoxicssoport (például metoxi-, etoxi-, propoxi- és hexil-oxi-csoport), továbbá (e) halogénatom (fluor-, klór-, bróm- és jódatom); mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-amino-csoport (például metil-amino-, etil-amino-, propil-amino-, dimetil-amino- és dietil-amino-csoport); 1 - 4 szénatomos acil-amino-csoport (például formil-amino- és acetil-amino-csoport); hidroxilcsoport; karboxilcsoport; nitrocsoport; 1 - 6 szénatomos alkoxicssoport (például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi- és butoxicssoport), (1 - 6 szénatomos alkil)-karbonil-oxi-csoport (például acetoxi- és etil-karbonil-oxi-csoport), halogénatom (például fluor-, klór-, bróm- és jódatom), és az alábbiakban ismertetésre kerülő adott esetben helyettesített, nitrogénatomon át kapcsolódó csoportok. Az összes helyettesítők száma 1 - 6, előnyösen 1 - 3.

Az R^1 , R^2 , R^7 , R^9 és R^{17} szimbólumokkal jelölt, nitrogénatomon át kapcsolódó csoportok példái körébe tartoznak többek között az $-NR^{22}R^{23}$ általános képlettel leírható, adott esetben helyettesített csoportok, ahol R^{22} jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aril- vagy heterogyűrűs csoportok, és $-SO_p$ - (ahol p értéke 1 vagy 2), és R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, vagy nitrogénatomon át kapcsolódó heterogyűrűs csoport (például 1H-1-pirrolil-, 1-imidazolil-, pirazolil-, indolil-, 1H-1-indazolil-, 7-purinil-, 1-pirrolidinil-, 1-pirrolinil-, 1-imidazolidinil-, pirazolidinil-, piperazinil-, pirazolidinil-, 4-morfolinil- és 4-tiomorfolinil-csoport). Az említett alkil-, cikloalkil-, aril- és heterogyűrűs csoportok jelentése az előzőekben megadottal azonos.

A nitrogénatomon át kapcsolódó csoportok helyettesítői lehetnek például 1 - 6 szénatomos alkilcsoport (például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- és terc-butil-csoport), 2 - 6 szénatomos alkenilcsoport (például vinil-, 1-metil-vinil-, 1-propenil- és allilcsoport), 2 - 6 szénatomos

alkinilcsoport (például etinil-, 1-propinil- és propargilcsoport), 3 - 6 szénatomos cikloalkilcsoport (például ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- és ciklohexilcsoport), 5 - 7 szénatomos cikloalkenilcsoport (például ciklopentenil- és ciklohexenilcsoport), 7 - 11 szénatomos aralkilcsoport (például benzil-, α -metil-benzil- és fenetilcsoport), 6 - 14 szénatomos arilcsoport (például fenil- és naftilcsoport), 1 - 6 szénatomos alkoxicssoport (például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi- és terc-butoxi-csoport), 6 - 14 szénatomos aril-oxi-csoport (például fenoxicssoport), 1 - 6 szénatomos alkanoilcsoport (például formil-, acetil-, propionil-, n-butil- és izobutilcsoport), 6 - 14 szénatomos aril-karbonil-csoport, (például benzoilcsoport), 1 - 6 szénatomos alkanoil-oxi-csoport (például formil-oxi-, acetil-oxi-, propionil-oxi- és izobutil-oxi-csoport)-, 6 - 14 szénatomos aril-karbonil-oxi-csoport (például benzoil-oxi-csoport), karboxilcsoport, (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport (például metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, n-propoxi-karbonil-, izopropoxi-karbonil-, n-butoxi-karbonil-, izobutoxi-karbonil- és terc-butoxi-karbonil-csoport), karbamoilcsoport, N-mono-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport (például N-metil-karbamoil-, N-etil-karbamoil-, N-propil-karbamoil-, N-izopropil-karbamoil- és N-butil-karbamoil-csoport), N,N-di(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport (például N,N-dimetil-karbamoil-, N,N-dietil-karbamoil-, N,N-dipropil-karbamoil- és N,N-dibutil-karbamoil-csoport), gyűrűs amino-karbonil-csoport (például 1-aziridinil-karbonil-, 1-azetidil-karbonil-, 1-pirrolidinil-karbonil-, 1-piperidinil-karbonil-, N-metil-piperazinil-karbonil- és morfolinokarbonil-csoport), halogénatom (fluor-, klór-, bróm- és jódatom), mono- vagy trihalogeno-(1-4 szénatomos alkil)-csoport (például klór-metil-, diklór-metil-, trifluor-metil- és trifluor-etil-csoport), oxocsoport, amidinocsoport, iminocsoport, aminocsoport, mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport (például metil-amino-, etil-amino-, propil-amino-, izopropil-amino-, butil-amino-, dimetil-amino-, dietil-amino-, dipropil-amino-, diizopropil-amino- és dibutil-amino-csoport), olyan 3 - 6-tagú gyűrűs

aminocsoportok, amelyek a szénatom és egy nitrogénatom mellett 1 - 3 további heteroatomot tartalmaznak, amely lehet oxigénatom, kénatom és nitrogénatom (például aziridinil-, azetidínil-, pirrolidinil-, pirrolinil-, pirrolil-, imidazolil-, pirazolil-, imidazolidinil-, piperidino-, morfolino-, dihidropiridil-, N-metil-piperazinil- és N-etil-piperazinil-csoport), 1 - 6 szénatomos alkanoil-amino-csoport (például formamido-, acetamido-, trifluor-acetamido-, propionil-amido-, butiril-amido- és izobutiril-amido-csoport), benzamido-, karbamoil-amino-, N-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-amino-csoport (például N-metil-karbamoil-amino-, N-etil-karbamoil-amino-, N-propil-karbamoil-amino-, N-izopropil-karbamoil-amino- és N-butil-karbamoil-amino-csoport), N,N-di(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-amino-csoport (például N,N-dimetil-karbamoil-amino-, N,N-dietil-karbamoil-amino-, N,N-dipropil-karbamoil-amino- és N,N-dibutyl-karbamoil-amino-csoport), 1 - 3 szénatomos alkilén-dioxi-csoport (például metilén-dioxi- és etilén-dioxi-csoport), $-B(OH)_2$, hidroxil-, epoxi-(-O-), nitro-, ciano-, merkapto-, szulfo-, szulfino-, foszfono-, dihidroxil-boril- és szulfamoilcsoport, 1 - 6 szénatomos alkil-szulfamoil-csoport (például N-metil-szulfamoil-, N-etil-szulfamoil-, N-propil-szulfamoil-, N-izopropil-szulfamoil-, és N-butyl-szulfamoil-csoport), di(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil-csoport (például N,N-dimetil-szulfamoil-, N,N-dietil-szulfamoil-, N,N-dipropil-szulfamoil- és N,N-dibutyl-szulfamoil-csoport), 1 - 6 szénatomos alkil-tio-csoport (például metil-tio-, etil-tio-, propil-tio-, izopropil-tio-, n-butyl-tio-, szek-butyl-tio- és terc-butyl-tio-csoport), fenil-tio-csoport, 1 - 6 szénatomos alkil-szulfinil-csoport (például metil-szulfinil-, etil-szulfinil-, propil-szulfinil- és butyl-szulfinil-csoport), fenil-szulfinil-csoport, 1 - 6 szénatomos alkil-szulfonil-csoport (például metil-szulfonil-, etil-szulfonil-, propil-szulfonil- és butyl-szulfonil-csoport) és fenil-szulfonil-csoport. A helyettesítők száma 1 - 6, előnyösen 1 - 3.

Az R^1 , R^2 és R^7 szimbólummal jelölt, oxigénatomon át kapcsolódó csoportok példáulként említjük a következőket: hidroxilcsoport, valamint alkoxi-,

cikloalkoxi-, aril-oxi-, aralkil-oxi- és heterogyűrűs hidroxilcsoportok, amelyek mindegyike adott esetben helyettesített lehet. Az említett alkoxi-, cikloalkoxi-, aril-oxi-, aralkil-oxi- és heterogyűrűs hidroxilcsoportokban az alkil-, cikloalkil-, aril-, aralkil- és heterogyűrűs csoportok a fentiekben megadottal azonos jelentésűek.

A helyettesítők, amelyekkel az oxigénatomon át kapcsolódó csoportok bírhatnak, azonos jelentésűek, mint a nitrogénatomon át kapcsolódó csoportoknál említett helyettesítők.

Az R^1 , R^2 , R^7 és R^{12} szimbólummal jelölt, kénatomon át kapcsolódó csoportok példáulként említjük a következőket: merkaptó-, alkil-tio-, cikloalkil-tio-, aril-tio-, aralkil-tio- és heterogyűrűs-tio-csoportok. A fenti alkil-tio-, cikloalkil-tio-, aril-tio-, aralkil-tio- és heterogyűrűs-tio-csoportok alkil-, cikloalkil-, aril-, aralkil- és heterogyűrűs-csoport egysége az előzőekben megadottal azonos.

A helyettesítők, amelyekkel az előzőekben említett, kénatomon át kapcsolódó csoportok bírhatnak, azonosak az előzőekben a nitrogénatomon át kapcsolódó csoportoknál megemlített, adott esetben előforduló helyettesítőkkel.

Az R^3 szimbólummal jelölt, adott esetben helyettesített homociklusos csoportok homociklusos csoport egysége lehet 3-7-tagú gyűrűs szénhidrogén csoport, amely csak szénatomokból áll, például 3 - 7 szénatomos cikloalkán (például ciklopropán, ciklobután, ciklopentán, ciklohexán és cikloheptán) és 3 - 7 szénatomos cikloalkén (például ciklopropén-, ciklobutén-, ciklopentén-, ciklohexén- és cikloheptén).

A homociklusos csoportok például az alábbi helyettesítőket hordozhatják: 1 - 15 szénatomos alkilcsoport (például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, hexil-, heptil-, oktil-, nonil-, decil-, undecil-, dodecil-, tridecil-, tetradecil- és pentadecilcsoport), 3 - 10 szénatomos cikloalkil-csoport (például ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- és ciklohexilcsoport), 2 - 10 szénatomos alkenilcsoport (például vinil-, allil-, 2-metil-allil-, 2-butenil-, 3-

-butenil- és 3-oktenil-csoport), 2 - 10 szénatomos alkinilcsoport (például etinil-, 2-propinil- és 3-hexinilcsoport), 3 - 10 szénatomos cikloalkilcsoport (például ciklopropenil-, ciklopentenil- és ciklohexenilcsoport), 6 - 10 szénatomos arilcsoport (például fenil- és naftilcsoport), 1 - 19 szénatomos aralkilcsoport (például benzil-, fenil-etil- és tritilcsoport), nitro-, hidroxil-, merkaptó-, oxo-, tioxo-, ciano-, karbamoil-, karboxil-, (1-5 szénatomos alkoxi)-karbonil- (például metoxi-karbonil- és etoxi-karbonil-) és szulfocsoport, halogénatom (például fluor-, klór-, bróm- és jódatom), 1 - 6 szénatomos alkoxicssoport (például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi- és terc-butoxi-csoport), 6 - 10 szénatomos aril-oxi-csoport (például fenoxicssoport), 1 - 6 szénatomos alkil-tio-csoport (például metil-tio-, etil-tio-, n-propil-tio-, izopropil-tio-, n-butyl-tio- és terc-butyl-tio-csoport), 6 - 10 szénatomos aril-tio-csoport (például fenil-tio-csoport), 1 - 6 szénatomos alkil-szulfinil-csoport (például metil-szulfinil- és etil-szulfinil-csoport), 6 - 10 szénatomos aril-szulfinil-csoport (például fenil-szulfinil-csoport), 1 - 6 szénatomos alkil-szulfonil-csoport (például metil-szulfonil- és etil-szulfonil-csoport), 6 - 10 szénatomos aril-szulfonil-csoport (például fenil-szulfonil-csoport), aminocsoport, 1 - 6 szénatomos acil-amino-csoport (például acetil-amino- és propil-amino-csoport), mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport (például metil-amino-, etil-amino-, n-propil-amino-, izopropil-amino-, n-butyl-amino-, dimetil-amino- és dietil-amino-csoport), 3 - 8 szénatomos cikloalkil-amino-csoport (például ciklopropil-amino-, ciklobutil-amino-, ciklopentil-amino- és ciklohexil-amino-csoport), 6 - 10 szénatomos aril-amino-csoport (például anilinocsoport), 1 - 6 szénatomos aralkilcsoport (például formil-, acetyl- és hexanoilcsoport), 6 - 10 szénatomos aril-karbonil-csoport (például benzoilcsoport) és 5-6-tagú heterogyűrűs csoport, amely a szénatom mellett 1 - 4 heteroatomot tartalmaz, ahol a heteroatomok oxigén-, kén- és nitrogénatom (például 2 - vagy 3-tienil-, 2- vagy 3-furil-, 3-, 4- vagy 5-pirazolil-, 2-, 4- vagy 5-tiazolil-, 3-, 4- vagy 5-izotiazolil-, 2-, 4- vagy 5-oxazolil-, 3-, 4- vagy

5-izoxazolil-, 2-, 4- vagy 5-imidazolil-, 1,2,3- vagy 1,2,4-triazolil-, 1H vagy 2H-tetrazolil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-, 2-, 4- vagy 5-pirimidil-, 3- vagy 4-piridazinil-, kinolil-, izokinolil- és indolilcsoport). A helyettesítők száma 1 - 6, előnyösen 1 - 3.

Az előzőekben említett, R^3 szimbólummal jelölt, adott esetben helyettesített heterogyűrűs csoportok példái körébe 5-8-tagú gyűrűs csoportok vagy kondenzált gyűrűik tartoznak, amelyek a szénatom mellett 1 - 4 heteroatomot, például oxigénatomot, kénatomot és nitrogénatomot tartalmaznak, ilyenek például az 5-tagú, szénatom mellett 1 - 4 heteroatomot tartalmazó gyűrűs csoportok, ahol a heteroatomok oxigén-, kén- és nitrogénatom, például a 2- vagy 3-tienil-, 2- vagy 3-furil-, 2- vagy 3-pirrolil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-, 2-, 4- vagy 5-oxazolil-, 2-, 4- vagy 5-tiazolil-, 3-, 4- vagy 5-pirazolil-, 2-, 4- vagy 5-imidazolil-, 3-, 4- vagy 5-izoxazolil-, 3-, 4- vagy 5-izotiazolil-, 3- vagy 5-(1,2,4-oxadiazolil)-, 1,3,4-oxazolil-, 3- vagy 5-(1,2,4-tiadiazolil)-, 1,3,4-tiadiazolil-, 4- vagy 5-(1,2,3-tiadiazolil)-, 1,2,5-tiadiazolil-, 1,2,5-tiadiazolil-, 1,2,3-triazolil-, 1,2,4-triazolil- és 1H- vagy 2H-tetrazolilcsoport; 6-tagú gyűrűs csoportok, amelyek a szénatom mellett 1 - 4 heteroatomot tartalmaznak, ahol a heteroatomok oxigénatom, kénatom és nitrogénatom, például N-oxido-2-, 3- vagy 4-piridil-, 2-, 4- vagy 5-pirimidinil-, N-oxido-2-, 4- vagy 5-pirimidinil-, tiomorfolinil-, morfolinil-, oxoimidazinil-, dioxotriazinil-, pirrolidinil-, piperazinil-, piranil-, tiopiranil-, 1,4-oxadinil-, 1,4-tiazinil-, 1,3-tiazinil-, piperazinil-, triazinil-, oxotriazinil-, 3- vagy 4-piridazinil-, pirazinil- és N-oxido-3- vagy 4-piridazinil-csoport; biciklusos vagy triciklusos kondenzált gyűrűs csoportok, amelyek szénatom mellett 1 - 4 heteroatomot tartalmaznak, ahol a heteroatomok oxigénatom, kénatom és nitrogénatom, például benzofuril-, benzotiazolil-, benzoxazolil-, tetrazolo[1,4-b]piridazinil-, triazolo[4,5-b]piridazinil-, benzoimidazolil-, kinolil-, izokinolil-, cinnolinil-, ftáladinil-, kinazolinil-, kinoxalinil-, indolidinil-, kinolidinil-, 1,8-naftilidinil-, purinil-, pteridi-

nil-, dibenzofuranil-, karbazolil-, akridinil-, fenantridinil-, kromanil-, benzoxadinil-, fenazinil-, fenotiazinil- és fenoxazinilcsoport.

A heterogyűrűs csoportok helyettesítői lehetnek például 1 - 6 szénatomos alkilcsoport (például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- és terc-butil-csoport), 2 - 6 szénatomos alkenilcsoport (például vinil-, 1-metil-vinil-, 1-propenil- és allilcsoport), 2 - 6 szénatomos alkinilcsoport (például etinil-, 1-propinil- és propargilcsoport), 3 - 6 szénatomos cikloalkilcsoport (például ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- és ciklohexilcsoport), 5 - 7 szénatomos cikloalkenilcsoport (például ciklopentenil- és ciklohexenilcsoport), 7 - 11 szénatomos aralkilcsoport (például benzil-, α -metil-benzil- és fenetilcsoport), 6 - 14 szénatomos arilcsoport (például fenil- és naftilcsoport), 1 - 6 szénatomos alkoxi-csoport (például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi- és terc-butoxi-csoport), 6 - 14 szénatomos aril-oxi-csoport (például fenoxicssoport), 1 - 6 szénatomos alkanoilcsoport (például formil-, acetil-, propionil-, n-butiril- és izobutirilcsoport), 6 - 14 szénatomos aril-karbonil-csoport (például benzoilcsoport), 1 - 6 szénatomos alkanoil-oxi-csoport (például formil-oxi-, acetil-oxi-, propionil-oxi-, n-butiril-oxi- és izobutiril-oxi-csoport), 6 - 14 szénatomos aril-karbonil-oxi-csoport (például benzoil-oxi-csoport), karboxilcsoport, (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport (például metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, n-propoxi-karbonil-, izopropoxi-karbonil-, n-butoxi-karbonil-, izobutoxi-karbonil- és terc-butoxi-karbonil-csoport), karbamoilcsoport, N-mono-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport (például N-metil-karbamoil-, N-etil-karbamoil-, N-propil-karbamoil-, N-izopropil-karbamoil- és N-butil-karbamoil-csoport), N,N-di(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport (például N,N-dimetil-karbamoil-, N,N-dietyl-karbamoil-, N,N-dipropil-karbamoil- és N,N-dibutil-karbamoil-csoport), gyűrűs amino-karbonil-csoport (például 1-aziridinil-karbonil-, 1-azetidil-karbonil-, 1-pirrolidinil-karbonil-, 1-piperidinil-karbonil-, N-metil-piperazinil-karbonil- és morfolino-karbonil-csoport), halogénatom (fluor-, klór-,

bróm- és jódatom), mono-, di- vagy trihalogén(1-4 szénatomos alkil)-csoport (például klór-metil-, diklór-metil-, trifluor-metil- és trifluor-etil-csoport), oxocsoport, amidinocsoport, iminocsoport, aminocsoport, mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport (például metil-amino-, etil-amino-, propil-amino-, izopropil-amino-, butil-amino-, dimetil-amino-, dietil-amino-, dipropil-amino-, diizopropil-amino- és dibutil-amino-csoport), 3-6-tagú gyűrűs aminocsoportok, amelyek adott esetben a szénatom és egy nitrogénatom mellett 1 - 3 további heteroatomot tartalmaznak, ahol a heteroatom oxigénatom, kénatom és nitrogénatom lehet (például aziridinil-, azetidinil-, pirrolidinil-, pirrolinil-, pirrolil-, imidazolil-, pirazolil-, imidazolidinil-, piperidino-, morfolino-, dihidropiridil-, piridil-, N-metil-piperazinil- és N-etil-piperazinil-csoport), 1 - 6 szénatomos alkanoil-amino-csoport (például formamido-, acetamido-, trifluor-acetamido-, propionil-amido-, butil-amido- és izobutiril-amido-csoport), benzamid-, karbamoil-amino-, N-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-amino-csoport (például N-metil-karbamoil-amino-, N-etil-karbamoil-amino-, N-propil-karbamoil-amino-, N-izopropil-karbamoil-amino- és N-butil-karbamoil-amino-csoport, N,N-di(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-amino-csoport (például N,N-dimetil-karbamoil-amino-, N,N-dietil-karbamoil-amino-, N,N-dipropil-karbamoil-amino- és N,N-dibutil-karbamoil-amino-csoport), 1 - 3 szénatomos alkilén-dioxi-csoport (például metilén-dioxi- és etilén-dioxi-csoport), $-B(OH)_2$, hidroxil-, epoxi- ($-O-$), nitro-, ciano-, merkaptó-, szulfo-, szulfino-, foszfono-, dihidroxiboril-, szulfamoil-, 1 - 6 szénatomos alkil-szulfamoil- (például N-metil-szulfamoil-, N-etil-szulfamoil-, N-propil-szulfamoil-, N-izopropil-szulfamoil- és N-butil-szulfamoil-csoport), di-(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil-csoport (például N,N-dimetil-szulfamoil-, N,N-dietil-szulfamoil-, N,N-dipropil-szulfamoil- és N,N-dibutil-szulfamoil-csoport), 1 - 6 szénatomos alkil-tio-csoport (például metil-tio-, etil-tio-, propil-tio-, izopropil-tio-, n-butil-tio-, szek-butil-tio- és terc-butil-tio-csoport), fenil-tio-csoport, 1 - 6 szénatomos alkil-szulfinil-csoport (például metil-szulfinil-, etil-szulfinil-, propil-

-szulfinil- és butil-szulfinil-csoport), fenil-szulfinil-csoport, 1 - 6 szénatomos alkil-szulfonyl-csoport (például metil-szulfonyl-, etil-szulfonyl-, propil-szulfonyl- és butil-szulfonyl-csoport), és fenil-szulfonyl-csoport. A helyettesítők száma 1 - 6, előnyösen 1 - 3.

Az R^4 szimbólummal jelölt, adott esetben észterezett karboxilcsoport észtercsoportja lehet például alkil-, cikloalkil-, aril- és heterogyűrűs csoport, ezek mindegyikének jelentése az előzőekben megadott.

Az R^4 szimbólummal jelölt amidált karboxilcsoportok példái körébe tartoznak a $-CONR^{22}R^{23}$ általános képletű csoportok (ahol R^{22} és R^{23} jelentése az előzőekben megadott).

Az R^4 szimbólummal jelölt, kénatomon át kapcsolódó rövid szénláncú alkilcsoport rövid szénláncú alkil egysége lehet például 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, pentil- és hexilcsoport, stb. A kénatomon át kapcsolódó csoport jelentése az előzőekben megadott jelentésekkel azonos.

Az R^4 szimbólummal jelölt, adott esetben helyettesített hidroxilcsoporttal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport rövid szénláncú alkil egységének jelentése az előzőekben megadott.

A fenti R^4 helyettesítő adott esetben helyettesített hidroxilcsoporttal bíró rövid szénláncú alkilcsoportján lévő helyettesítők lehetnek például 1 - 6 szénatomos alkilcsoport (például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil- és terc-butil-csoport), amelyek adott esetben 1 - 4 alábbi helyettesítőt hordoznak: halogénatom (például klór-, bróm- vagy fluoratom), 6 - 10 szénatomos arilcsoport (például fenil- és naftilcsoport), 7 - 12 szénatomos aralkilcsoport (például benzil- és fenil-etil-csoport) és nitrocsoport; 6 - 10 szénatomos arilcsoport (például fenil- és naftilcsoport), amelyek adott esetben 1 - 4 helyettesítőt hordozhatnak, ahol a helyettesítők halogénatom (például klór-, bróm- és fluoratom), 1 - 6 szénatomos alkilcsoport (például metil-, etil- és n-propil-csoport), 1 - 10

szénatomos arilcsoport (például fenil- és naftilcsoport); 7 - 12 szénatomos aralkilcsoport (például benzil-, fenil-etil- és naftil-metil-csoport), amelyek adott esetben 1 - 4 helyettesítőt hordozhatnak, amelyek jelentése halogénatom (például klór-, bróm- és fluoratom), 1 - 6 szénatomos alkilcsoport (például metil-, etil- és n-propil-csoport), 6 - 10 szénatomos arilcsoport (például fenil- és naftilcsoport), 7 - 12 szénatomos aralkilcsoport (például benzil- és fenetilcsoport) és nitrocsoport; (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-csoport (például acetil- és propionilcsoport), amelyek adott esetben 1 - 3 helyettesítőt hordozhatnak, amelyek jelentése formilcsoport, halogénatom (például klór-, bróm- és fluoratom), 1 - 6 szénatomos alkilcsoport (például metil-, etil- és n-propil-csoport), 6 - 10 szénatomos arilcsoport (például fenil- és naftilcsoport), 7 - 12 szénatomos aralkilcsoport (például benzil- és fenil-etil-csoport) és nitrocsoport; (6 - 10 szénatomos aril)-oxi-karbonil-csoport (például fenil-oxi-karbonil- és naftil-oxi-karbonil-csoport), amelyek adott esetben 1 - 4 helyettesítőt hordozhatnak, amelyek jelentése halogénatom (például klór-, bróm- és fluoratom), 1 - 6 szénatomos alkilcsoport (például metil-, etil- és n-propil-csoport), 6 - 10 szénatomos arilcsoport (például fenil- és naftilcsoport), 7 - 12 szénatomos aralkilcsoport (például benzil- és fenil-etil-csoport) és nitrocsoport; (6-10 szénatomos aril)-karbonil-csoport (például benzoil- és naftil-karbonil-csoport), amelyek adott esetben 1 - 4 helyettesítőt hordozhatnak, amelyek jelentése halogénatom (például klór-, bróm- és fluoratom), 1-6 szénatomos alkilcsoport (például metil-, etil- és n-propil-csoport), 6 - 10 szénatomos arilcsoport (például fenil- és naftilcsoport), 7 - 12 szénatomos aralkilcsoport (például benzil- és fenil-etil-csoport) és nitrocsoport; (7-12 szénatomos aralkil)-karbonil-csoport (például benzil-karbonil- és fenetil-karbonil-csoport), amelyek adott esetben 1 - 4 helyettesítőt hordozhatnak, amelyek jelentése halogénatom (például klór-, bróm- és fluoratom), 1 - 6 szénatomos alkilcsoport (például metil-, etil- és n-propil-csoport), 6 - 10 szénatomos arilcsoport (például fenil- és naftilcsoport),

7 - 12 szénatomos aralkilcsoport (például benzil- és fenetilcsoport) és nitrocsoport, és piranil- vagy furanilcsoport, tri(1-4 szénatomos alkil)-szilil-csoport (például trimetil-szilil- és trietil-szilil-csoport), amelyek adott esetben 1 - 4 helyettesítőt hordozhatnak, amelyek jelentése halogénatom (például klór-, bróm- és fluoratom), 1 - 6 szénatomos alkilcsoport (például metil-, etil- és n-propil-csoport), 6 - 10 szénatomos arilcsoport (például fenil- és naftilcsoport), 7 - 12 szénatomos aralkilcsoport (például benzil- és fenetilcsoport) és nitrocsoport.

Az R^4 szimbóllummal jelölt, adott esetben szénhidrogén egységgel helyettesített karbonilcsoport szénhidrogén egysége lehet például telített vagy telítetlen, legfeljebb 25 szénatomos szénhidrogén egység. Ezek példaként említjük a következőket: alkilcsoport (például 1 - 8 szénatomos alkil-, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butil-, pentil- és hexilcsoport), cikloalkilcsoport (például 3 - 6 szénatomos cikloalkil-, például ciklopropil-, ciklobutil- és ciklohexilcsoport), alkoxi-alkil-csoport (például (1-3 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, például metoxi-metil-, etoxi-metil-, etoxi-butil- és propoxi-hexil-csoport), alkenilcsoport, például 2 - 6 szénatomos alkenil-, például vinil-, butenil-, butadienil- és hexatrienilcsoport), arilcsoport (például 6 - 14 szénatomos aril-, például fenil-, naftil- és antracenilcsoport) és aralkilcsoport (például 7 - 20 szénatomos aralkil-, például benzil-, benzhidril- és tritilcsoport).

Az R^6 szimbóllummal jelölt, adott esetben helyettesített 5-7-tagú heterogyűrűs csoport, amely gyűrűalkotó csoportként karbonilcsoportot, tiokarbonilcsoportot, adott esetben oxidált kénatomot vagy ilyenekké alakítható csoportot tartalmaz, azonos jelentésű, mint az EP-A-0520423. 5. oldalának 45. sorától a 9. oldalának 35. soráig meghatározott jelentések.

Az előzőekben említett R^6 szimbóllummal jelölt anionképző csoportok vagy ilyen csoportokká alakítható csoportok példaként említjük a következőket: karboxil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, ciano-, tetrazolil-, trifluor-metán-

szulfonsav-amido-, foszforsavas- és szulfonsavas csoport. A V szimbólummal jelölt térkitöltő csoportok példáulként említjük a következőket: $-(C=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-(C=O)-NH-$, $-O-CH_2-$, $-S-CH_2-$ és $-CH=CH-$.

A Z szimbólummal jelölt, adott esetben heteroatomot tartalmazó, adott esetben helyettesített aromás szénhidrogén egység és az adott esetben helyettesített heterogyűrűs csoport jelentése az EP-A-0520423 5. oldalának 38-44. soraiban leírt jelentésűek.

Az R^{11} helyettesítőként álló arilcsoport vagy az R^{12} és R^{14} helyettesítők adott esetben helyettesített arilcsoportjának aril egysége példáulként említjük a következőket: monociklusos vagy kondenzált policiklusos aromás szénhidrogén egységek. Előnyösek ezek köréből a 6 - 14 szénatomos arilcsoportok, például fenil-, naftil-, antril-, fenantril-, acenaftilenil- és hasonló csoportok. Ezek közül még előnyösebbek a fenil-, 1-naftil- és 2-naftil-csoport.

A helyettesítők száma egy vagy több, előnyösen 1 - 3. A helyettesítők példáulként említjük a következőket: 1 - 3 szénatomos alkilcsoport (például metil-, etil- és propilcsoport), 2 - 4 szénatomos alkenilcsoport (például vinil-, allil- és 2-butenil-csoport), 3 - 4 szénatomos alkinilcsoport (például propargil- és 2-butenil-csoport), 3 - 7 szénatomos cikloalkilcsoport (például ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- és ciklohexilcsoport), arilcsoport (például fenil- és naftilcsoport), 5-9-tagú aromás heterogyűrűs csoport, amely 1 - 4 heteroatomot tartalmaz, és ahol a heteroatomok nitrogén-, oxigén- és kénatom lehetnek (például furil-, tienil-, pirrolil-, tiazolil-, imidazolil-, pirazolil- és piridilcsoport), 5-9-tagú nem-aromás heterogyűrűs csoport, amely 1 - 4 heteroatomot tartalmaz, ahol a heteroatomok nitrogénatom, oxigénatom és kénatom lehetnek (például oxiranil-, azetidil-, oxetanil-, tietanil-, pirrolidinil-, tetrahidrofuril-, tioranil-, piperidinil-, tetrahidropiranil-, morfolinil-, tiomorfolinil- és piperazinilcsoport), 7 - 10 szénatomos aralkilcsoport (például benzil- és fenetilcsoport), aminos csoport, N-monoszubsztituált aminocsoport [például N-(1-6 szénatomos alkil)-

-amino-csoport, például metil-amino-, etil-amino- és propil-amino-csoport], N,N-diszubsztituált aminocsoport [például N,N-di(1-6 szénatomos alkil)-amino-, például dimetil-amino- és dietil-amino-csoport], amidinocsoport, acilcsoport (például (1-8 szénatomos alkil)-karbonil-, például acetil-, propionil- és butirilcsoport), (6-14 szénatomos aril)-karbonil-csoport, például benzoilcsoport; (7-12 szénatomos aralkil-oxi)-karbonil-csoport, például benzil-oxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, N-monoszubsztituált karbamoilcsoport [például N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-, például metil-karbamoil-, etil-karbamoil-, és propil-karbamoil-csoport], N,N-diszubsztituált karbamoilcsoport [például N,N-di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport, például dimetil-karbamoil- és dietil-karbamoil-csoport, szulfamoilcsoport, N-monoszubsztituált szulfamoilcsoport, [például N-(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil-csoport, például metil-szulfamoil-, etil-szulfamoil- és propil-szulfamoil-csoport], N,N-diszubsztituált szulfamoilcsoport [például N,N-di(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil-csoport, például dimetil-szulfamoil- és dietil-szulfamoil-csoport], karboxilcsoport, (1-3 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport (például metoxi-karbonil- és etoxi-karbonil-csoport), hidroxilcsoport, 1 - 3 szénatomos alkoxicssoport (például metoxi-, etoxi- és propoxicssoport), amely egy helyettesítőt hordozhat (például 1 - 3 szénatomos alkilcsoportot, halogénatomot, 1 - 3 szénatomos alkil-tio-csoportot és hidroxilcsoportot), 2 - 4 szénatomos alkenil-oxi-csoport (például vinil-oxi- és allil-oxi-csoport), cikloalkil-oxi-csoport (például 3 - 7 szénatomos cikloalkil-oxi-, például ciklopropil-oxi- és ciklobutil-oxi-csoport), aralkil-oxi-csoport (például 7 - 10 szénatomos aralkil-oxi-csoport, például benzil-oxi-csoport), aril-oxi-csoport (például fenil-oxi- és naftil-oxi-csoport), merkaptocsoport, 1 - 3 szénatomos alkil-tio-csoport (például metil-tio-, etil-tio- és propil-tio-csoport), aralkil-tio-csoport (például 7 - 10 szénatomos aralkil-tio-csoport, például benzil-tio-csoport), aril-tio-csoport (például fenil-tio- és naftil-tio-csoport), 1 - 3 szénatomos alkilén-dioxi-csoport (például metilén-dioxi-, etilén-dioxi- és propilén-dioxi-csoport),

szulfo-, ciano-, azido-, nitro- és nitrózocsoport, halogénatom (fluor-, klór-, bróm- és jódatom) és hasonló.

Az R^{12} szimbólummal jelölt, adott esetben helyettesített aralkilcsoport aralkil egységeként említhetjük például az aril-alkil-csoportot. Az arilegység jelentése az előzőekben megadott. Az alkil rész lehet például 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, például metil-, etil-, propil-, butil-, pentil- és hexilcsoport. A helyettesítők jelentése azonos az előzőekben az R^{12} arilcsoport esetén megadottakkal.

Az R^{11} és R^{12} szimbólummal jelölt, adott esetben helyettesített cikloalkil-csoport cikloalkil része lehet például 3 - 10 szénatomos cikloalkil- és 3 - 10 szénatomos bicikloalkilcsoport. Ezek előnyös példái körébe tartoznak a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil-, biciklo[2,2,1]heptil-, biciklo[2,2,2]oktil-, biciklo[3,2,1] oktil-, biciklo[3,2,1]nonil-, biciklo[4,2,1]nonil- és biciklo[4,3,1]decil-csoport. Ezek közül a legelőnyösebbek a ciklopentil- és ciklohexilcsoport. A helyettesítők jelentése azonos az előzőekben az R^{12} arilcsoport jelentése esetén megadottakkal.

Az R^{11} szimbólummal jelölt, adott esetben helyettesített heterogyűrűs csoport heterogyűrűs egysége lehet például 5-13-tagú, aromás heterogyűrűs csoport, amely 1 - 4 heteroatomot tartalmaz, ahol a heteroatomok oxigén-, kén- és nitrogénatom; vagy telített vagy telítetlen nem-aromás heterogyűrűs csoport.

Az aromás heterogyűrűs csoportok példáiként említjük az aromás monociklusos heterogyűrűs csoportokat (például a furil-, tienil-, pirrolil-, oxazolil-, izoxazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, imidazolil-, pirazolil-, 1,2,3-oxadiazolil-, 1,2,4-oxadiazolil-, 1,3,4-oxadiazolil-, furazanil-, 1,2,3-tiadiazolil-, 1,2,4-tiadiazolil-, 1,3,4-tiadiazolil-, 1,2,3-triazolil-, 1,2,4-triazolil-, tetrazolil-, piridil-, piridazinil-, pirimidinil-, pirazinil- és triazinilcsoportokat), aromás kondenzált gyűrűs heterociklusos csoportokat (például a benzofuranil-, izobenzofuranil-, benzo[b]tienil-, indolil-, izoindolil-, 1H-indazolil-, benzoimidazolil-, benzoxazolil-, 1,2-benzo-

izoxazolil-, benzotiazolil-, 1,2-benzoizotiazolil-, 1H-benzotriazolil-, kinolil-, izokinolil-, cinnolinil-, kinazolinil-, kinoxalinil-, ftalazinil-, naftilidinil-, purinil-, pteridinil-, karbazolil-, α -karbolinil-, β -karbolinil-, γ -karbolinil-, akridinil, fenoxazinil-, fenotiazinil-, fenazinil-, fenoxatiinil-, tiantrenil-, fenantridinil-, fenantrolinil-, indolizinil-, pirrolo[1,2-b]piridazinil-, pirazolo[1,5-a]piridil-, imidazo[1,2-a]piridil-, imidazo[1,5-a]piridil-, imidazo[1,2-b]piridazinil-, imidazo[1,2-a]piridazinil-, 1,2,4-tiazolo[4,3-a]piridil- és 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinil-csoportokat).

A nem-aromás heterogyűrűs csoportok példaként említjük az oxilanyl-, azetizinil-, oxetanyl-, tietanyl-, pirrolidinil-, tetrahidrofuranil-, tiolanil-, piperidil-, tetrahidropiranil-, morfolinil-, tiomorfolinil- és piperazinilcsoportot.

A heterogyűrűs csoportok egy vagy több helyettesítővel bírhatnak, előnyösen a helyettesítők száma 1 - 3. A helyettesítők az R^{12} adott esetben helyettesített arilcsoport jelentésénél megadottak.

A Q szimbólummal jelölt, adott esetben helyettesített karboxilcsoport helyettesítőiként említjük például az alkil-, cikloalkil-, aril-, aralkil- és heterogyűrűs csoportokat. Ezek jelentése az előzőekben megadott.

A Q szimbólummal jelölt rövid szénláncú alkilén-dioxi-csoportok példaként említjük az 1 - 6 szénatomos alkilén-dioxi-csoportokat (például a metilén-dioxi-, etilén-dioxi-, propilén-dioxi- és 2,2-dimetil-metilén-dioxi-csoportot).

Az R^{11} szimbólummal jelölt rövid szénláncú alkilcsoportok példaként említjük az 1 - 6 szénatomos alkilcsoportokat (például a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butil-, pentil- és hexilcsoportot).

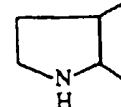
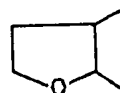
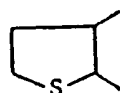
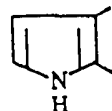
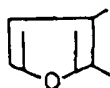
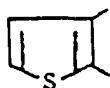
Az R^{13} szimbólummal jelölt, adott esetben helyettesített aminocsoportok példái körébe tartoznak az $-NR^{22'}R^{23'}$ általános képletű csoportok, ahol $R^{22'}$ jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport vagy adott esetben helyettesített heterogyűrűs csoport;

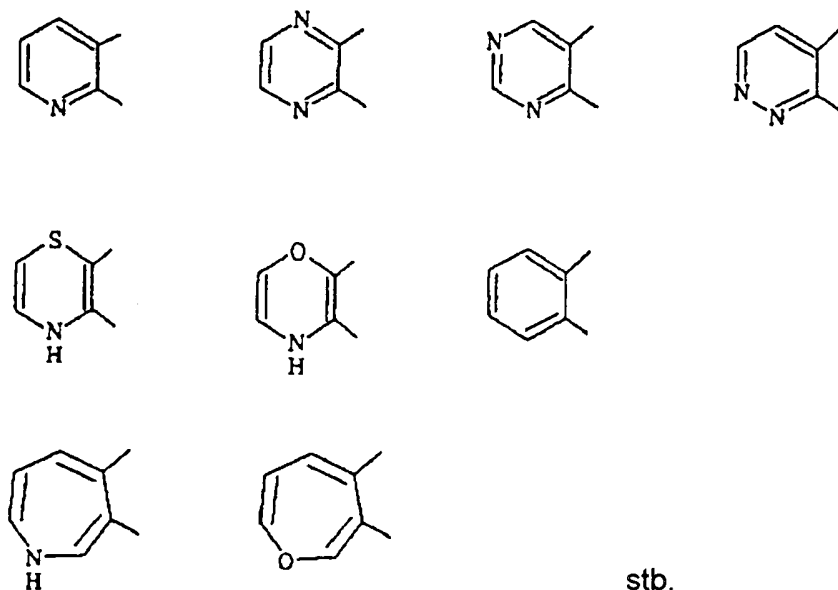
$R^{23'}$ jelentése hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített alkilcsoport.

Az adott esetben helyettesített alkilcsoport adott esetben helyettesített cikloalkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport és adott esetben helyettesített heterogyűrűs csoport jelentése az előzőekben megadott.

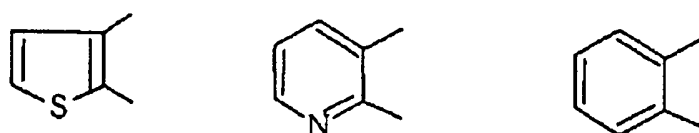
Az "A" szimbólummal jelölt térkitöltő csoportok példái körébe tartoznak az 1 - 4 szénatomos alkiléncsoport (például metilén- és etiléncsoport), a 2 - 6 szénatomos alkeniléncsoport (például vinilén- és butadieniléncsoport); egy $-(CH_2)_cNR^{24}$ - általános képletű csoport, ahol c értéke 0 - 3, R^{24} jelentése hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport (például metil-, etil- vagy butilcsoport); $-CO-$; $-CONR^{22}$ - általános képletű csoport, ahol R^{22} jelentése az előzőekben megadott; $-O-$; $-S-$; $-NR^{22}S(O)_e$ - általános képletű csoport, ahol e értéke 0 - 2, R^{22} jelentése az előzőekben megadott.

Az egy homo- vagy hetero- 5-7-tagú gyűrűs csoportból (W' gyűrű) és egy homo- vagy hetero- 5-7-tagú gyűrűs csoportból (Y' gyűrű) álló, adott esetben helyettesített kondenzált biciklusos vegyület homo- vagy hetero- 5-7-tagú gyűrűs csoportjának előnyös példái körébe tartoznak a homo- vagy hetero- 5- vagy 6-tagú gyűrűs csoportok, előnyösebben a hetero- 5- vagy 6-tagú gyűrűs csoportok. A W' gyűrű konkrét példái körébe tartoznak az alábbi csoportok:

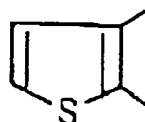




Ezen csoportok köréből előnyösek az alábbiak:

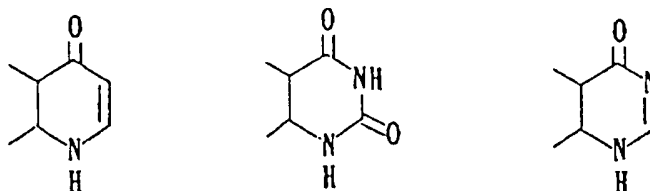


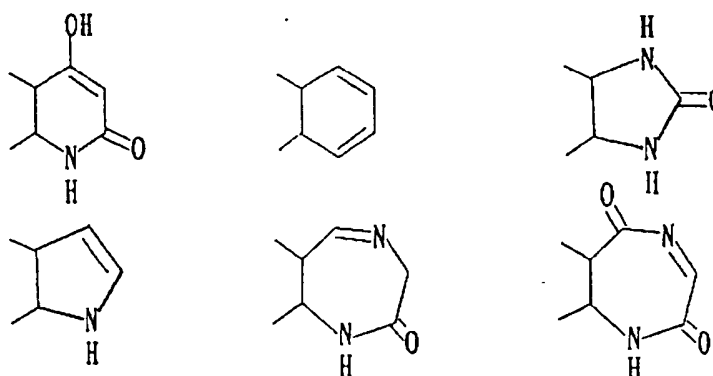
Különösen előnyös az alábbi csoport:



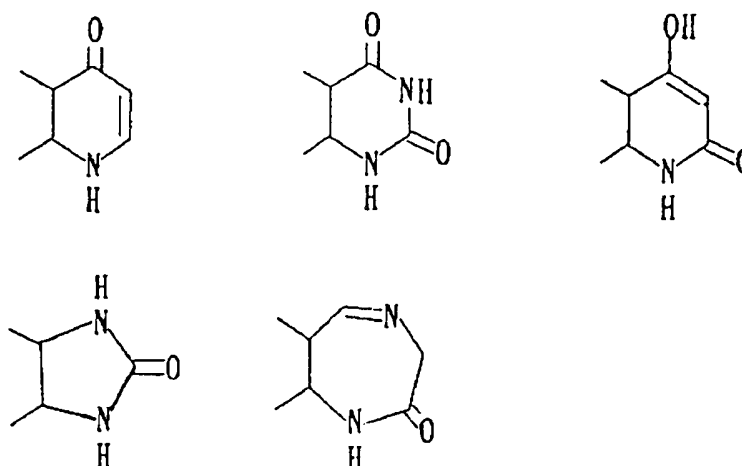
Legelőnyösebben a W gyűrű a (VI) általános képletnek megfelelő, ahol R^1 és R^2 jelentése az előzőekben megadott.

Az adott esetben helyettesített kondenzált biciklusos, egy homo vagy hetero 5-7-tagú gyűrűből (W' gyűrű) és egy homo- vagy hetero 5-7-tagú gyűrűből (Y' gyűrű) álló vegyületek homo- vagy hetero 5-7-tagú gyűrűjének (Y' gyűrű) előnyös példái körébe tartoznak a homo- vagy hetero 6-tagú gyűrűs csoportok, előnyösebben a hetero 6-tagú gyűrűs csoportok. Az Y' gyűrű konkrét példái körébe tartoznak az alábbi csoportok:

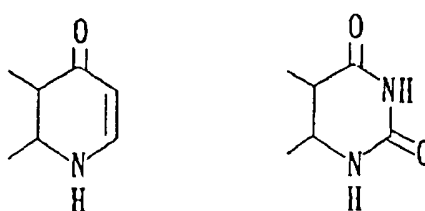




Ezen gyűrűs csoportok közül előnyösek az alábbiak:



Továbbá, még előnyösebbek az alábbi csoportok:



Legelőnyösebben az Y' gyűrű egy (C) általános képletű csoport, ahol R^{16} jelentése adott esetben helyettesített szénhidrogéncsoport, R^{17} jelentése hidrogénatom vagy egy szénatomon, nitrogénatomon, oxigénatomon vagy kénatomon át kapcsolódó csoport, o értéke 1 vagy 2;

vagy egy (D) általános képletű csoport, ahol R^{20} és R^{21} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített szénhidrogén egység.

Az R^{16} , R^{20} és R^{21} szimbólummal jelölt, adott esetben helyettesített szénhidrogén egység szénhidrogén része lehet például alkil-, cikloalkil-, aril- és aralkilcsoport, amelyeket az előzőekben már leírtunk.

A szénhidrogén egység adott esetben jelenlévő helyettesítői lehetnek például adott esetben 1 - 5 helyettesítővel bíró csoportok, például nitro-, hidroxil-, oxo-, tioxo-, ciano-, karbamoil- és karboxilcsoport, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport (például metoxi-karbonil- és etoxi-karbonil-csoport), szulfo-csoport, halogénatom (fluor-, klór-, bróm- és jódatom), 1 - 6 szénatomos alkoxi-csoport (például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, 2-butoxi- és terc-butoxi-csoport), 6 - 12 szénatomos aril-oxi-csoport (például fenoxicssoport), halogénezett 6 - 16 szénatomos arilcsoport (például o-, m- vagy p-klór-fenoxi- és o-, m- vagy p-bróm-fenoxi-csoport), 1 - 6 szénatomos alkil-tio-csoport (például metil-tio-, etil-tio-, n-propil-tio-, izopropil-tio-, n-butil-tio- és terc-butil-tio-csoport), 6 - 12 szénatomos aril-tio-csoport (például fenil-tio-csoport), 1 - 6 szénatomos alkil-szulfonil-csoport (például metil-szulfonil- és etil-szulfonil-csoport), 1 - 6 szénatomos alkil-szulfonil-csoport (például metil-szulfonil- és etil-szulfonil-csoport), aminocsoport, 1 - 6 szénatomos acil-amino-csoport (például formil-amino-, acetil-amino- és propil-amino-csoport), mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport (például metil-amino-, etil-amino-, n-propil-amino-, izopropil-amino-, n-butil-amino-, dimetil-amino- és dietil-amino-csoport), 1 - 6 szénatomos acilcsoport (például formil-, acetil- és hexanoil-csoport), (6-12 szénatomos aril)-karbonil-csoport (például benzoilcsoport), 5- vagy 6-tagú heterogyűrűs csoport, amely a szénatomok mellett 1 - 4 heteroatomot tartalmaz, ahol a heteroatomok oxigén-, kén- és nitrogénatomok lehetnek, például 2- vagy 3-tienil-, 2- vagy 3-furil-, 3-, 4- vagy 5-pirazolil-, 2-, 4-

vagy 5-tiazolil-, 3-, 4- vagy 5-izotiazolil-, 2-, 4- vagy 5-oxazolil-, 3-, 4- vagy 5-izoxazolil-, 2-, 4- vagy 5-imidazolil-, 1,2,3- vagy 1,2,4-triazolil-, 1H- vagy 2H-tetrazolil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-, 2-, 4- vagy 5-pirimidil-, 3- vagy 4-piridazinil-, kinolil-, izokinolil- és indolilcsoport, továbbá 1 - 10 szénatomos halogénezett alkilcsoport (például difluor-metil-, trifluor-metil-, trifluor-etil- és triklór-etil-csoport), és abban az esetben, ha a szénhidrogéncsoport cikloalkil-, cikloalkenil-, aril- vagy aralkilcsoport, 1 - 6 szénatomos alkilcsoport (például metil-, etil-, propil-, izopropil- és butilcsoport). A helyettesítők száma 1 - 6, előnyösen 1 - 3.

Az R^{17} szimbólummal jelölt nitrogénatomon, oxigénatomon vagy kénatomon át kapcsolódó csoportok jelentése az előzőekben megadott.

Az R^1 és R^2 helyettesítők jelentése közül előnyösen az egyik az $R^9-(CH_2)_m$ -általános képletnek megfelelő, ahol R^9 jelentése egy nitrogénatomon át kapcsolódó csoport, m 0 és 3 közötti egész szám, és a másik helyettesítő az R^{10} -A-általános képletnek megfelelő, ahol R^{10} jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport és A jelentése térkitöltő csoport.

Az R^9 helyettesítőként álló, adott esetben helyettesített, nitrogénatomon át kapcsolódó csoport az előzőekben megadott.

Az R^{10} helyettesítőként álló, előzőekben említett, adott esetben helyettesített fenilcsoport helyettesítőinek példáiként említjük a következőket: halogénatom (fluor-, klór-, bróm- és jódatom), adott esetben 1 - 3 halogénatommal (fluor-, klór-, bróm- és jódatommal) helyettesített 1 - 8 szénatomos alkilcsoport (például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil- és neopentilcsoport), adott esetben 1 - 3 halogénatommal (például fluor-, klór-, bróm- és jódatommal) helyettesített 1 - 8 szénatomos alkoxics csoport (például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi- és izobutoxics csoport), adott esetben 1 - 3 halogénatommal (fluor-, klór-, bróm- és jódatommal) helyettesített 1 - 8 szénatomos alkil-tio-csoport (például metil-tio-, etil-tio-, propil-tio-, izopropil-tio-, butil-tio-, szek-butil-tio-, terc-butil-tio-, pentil-

-tio-, izopentil-tio- és neopentil-tio-csoport), 1 - 6 szénatomos aralkil-oxi-csoport (például formil-oxi-, acetoxi- és propionil-oxi-csoport), hidroxilcsoport, karboxilcsoport, (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoport (például metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil- és terc-butoxi-karbonil-csoport), ciano-, nitro-, amido- és mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-csoport (például metil-karbamoil-, etil-karbamoil- és dimetil-karbamoil-csoport). A helyettesítők száma 1 - 5, előnyösen 1 - 3.

Az A térkitöltő csoport jelentése az előzőekben megadott.

R^3 előnyösen (B) általános képletű csoport, ahol R^7 jelentése hidrogénatom vagy egy szén-, nitrogén-, oxigén- vagy kénatomon át kapcsolódó csoport, és R^8 jelentése halogénatom, nitrocsoport, cianocsoport vagy adott esetben helyettesített, oxigén-, nitrogén- vagy kénatomon át kapcsolódó alifás szénhidrogén egység.

Az előzőekben említett, adott esetben szén-, nitrogén-, oxigén- vagy kénatomon át kapcsolódó, R^7 szimbólummal jelölt csoportok jelentése az előzőekben megadott.

Az R^8 helyettesítőként álló, adott esetben helyettesített, oxigén-, nitrogén- vagy kénatomon át kapcsolódó szénhidrogén egység példáiként említjük a következőket: 1 - 15 szénatomos alkilcsoport (például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, pentil-, hexil-, heptil-, oktil-, nonil-, decil-, undecil-, dodecil-, tridecil-, tetradecil- és pentadecilcsoport), 3 - 8 szénatomos cikloalkilcsoport (például ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- és ciklohexilcsoport), 2 - 10 szénatomos alkenilcsoport (például vinil-, allil-, 2-metil-allil-, 2-butenil-, 3-butenil- és 3-oktenil-csoport), 2 - 10 szénatomos alkinilcsoport (például etinil-, 2-propinil- és 3-hexinil-csoport) és 1 - 6 szénatomos alkoxics csoport (például metoxi-, etoxi-, propoxi- és butoxics csoport). A szénhidrogéncsoport lehetséges helyettesítőinek példáiként említjük a következőket: nitro-, hidroxil-, oxo-, tioxo-, ciano-, karbamoil-, karboxil-, 1 - 4 szénatomos alkoxi-karbonil-cso-

port (például metoxi-karbonil- és etoxi-karbonil-csoport), szulfocsoport, halogénatom (fluor-, klór-, bróm- és jódatom), 1 - 4 szénatomos alkoxicssoport (például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi- és terc-butoxi-csoport), 1 - 4 szénatomos alkil-tio-csoport (például metil-tio-, etil-tio-, n-propil-tio-, izopropil-tio-, n-butyl-tio- és terc-butyl-tio-csoport), aminossoport, 1 - 6 szénatomos alkanoil-amino-csoport (például acetyl-amino- és propionil-amino-csoport), mono- vagy di(1-4 szénatomos alkil)-amino-csoport (például metil-amino-, etil-amino-, n-propil-amino-, izopropil-amino-, n-butyl-amino-, dimetil-amino- és dietil-amino-csoport), 1 - 4 szénatomos alkanoilcsoport (például formil-, acetyl- és propionilcsoport), adott esetben 1 - 4 helyettesítőt hordozó 5- vagy 6-tagú heterogyűrűs csoportok, amelyek a szénatomok mellett 1 - 4 heteroatomot tartalmaznak, ahol a heteroatomok oxigén-, kén- és nitrogénatom, és a helyettesítők (a) halogénatom (például fluor-, klór-, bróm- és jódatom); és (b) 1 - 4 szénatomos alkilcsoport (például metil-, etil-, propil- és izopropilcsoport), ezen heterogyűrűs csoportok példáiként említjük a 2- vagy 3-tienil-, 2- vagy 3-furil-, 3-, 4- vagy 5-pirazolil-, 2-, 4- vagy 5-tiazolil-, 3-, 4- vagy 5-izotiazolil-, 2-, 4- vagy 5-oxazolil-, 3-, 4- vagy 5-izoxazolil-, 2-, 4- vagy 5-imidazolil-, 1,2,3- vagy 1,2,4-triazolil-, 1H- vagy 2H-tetrazolil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-, 2-, 4- vagy 5-pirimidil-, 3- vagy 4-piridazinil-, kinolil-, izokinolil- és indolilcsoportot; és 1 - 6 szénatomos halogénezett alkilcsoport (például difluor-metil-, trifluor-metil-, trifluor-etyl- és triklór-etyl-csoport). A helyettesítők száma 1 - 4, előnyösen 1 - 3.

R^{11} előnyösen egy $-(CH_2)_pQ'$ általános képletű csoport, ahol p értéke 1 és 3 közötti egész szám; és

Q' jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport, ahol a helyettesítők halogénatom, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, adott esetben helyettesített karboxilcsoport, rövid szénláncú alkilén-dioxi-csoport vagy egy $-A-R^{16}$

általános képletű csoport, ahol R^{16} jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, A jelentése az előzőekben megadott.

Az adott esetben halogénatommal, nitrocsoporttal, cianocsoporttal, aminocsoporttal, adott esetben helyettesített karboxilcsoporttal, rövid szénláncú alkilén-dioxi-csoporttal vagy $-A-R^{16}$ általános képletű csoporttal helyettesített arilcsoport jelentése Q' helyettesítőként azonos az előzőekben megadottal. A rövid szénláncú alkilcsoport megjelölés jelentése az előzőekben megadott.

Q' jelentése előnyösen adott esetben halogénatommal (fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal helyettesített arilcsoport).

R^{13} előnyösen adott esetben helyettesített monoaralkil-amino-csoport. Az adott esetben helyettesített monoaralkil-amino-csoport adott esetben helyettesített aralkil egysége az előzőekben megadott jelentésű. Az aralkil egység előnyösen benzilcsoport.

R^{14} előnyös jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport, amelynek jelentése az előzőekben megadott.

A homo vagy hetero 5-7-tagú gyűrűs csoportból és homo vagy hetero 5-7-tagú gyűrűs csoportból álló, adott esetben helyettesített kondenzált biciklusos vegyület előnyösen az (V) általános képletnek megfelelő, ahol a W gyűrű, R^{16} , R^{17} és o jelentése az előzőekben megadott; vagy a (VII) általános képletnek megfelelő, ahol R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül adott esetben helyettesített szénhidrogén egység, és Y jelentése az előzőekben megadott.

Az R^{18} vagy R^{19} szimbólummal jelölt, adott esetben helyettesített szénhidrogén egység jelentése az előzőekben megadott.

Az Y gyűrű előnyösen egy adott esetben helyettesített hetero 5-7-tagú gyűrű, kivéve a 4-piridont. Még előnyösebben az Y gyűrű a (VIII) általános képletnek megfelelő, ahol R^{20} és R^{21} jelentése az előzőekben megadott.

A W gyűrű előnyösen a (VI) általános képletnek megfelelő, ahol R^1 és R^2 jelentése az előzőekben megadott.

Az (I), (II) és (VII) általános képletű vegyületek és sóik könnyen előállíthatók önmagukban ismert eljárásokkal, amint azt az alábbi 1-16. előállítási eljárásban bemutatjuk.

Az előzőekben említett, adott esetben helyettesített, vagy homo vagy hetero 5-7-tagú gyűrűs csoportot és egy homo vagy hetero 5-7-tagú gyűrűs csoportot tartalmazó kondenzált biciklusos vegyületek az alábbi 1-16. előállítási eljárásokkal vagy azok szerinti módon állíthatók elő.

1. Előállítási eljárás

A K. Gewald, E. Schinke és H. Bottcher [Chem. Ber., 99, 94-100 (1966)] szakirodalmi helyen ismertetett eljárással egy aktív metilénecsoporttal bíró megfelelő (i) aldehidet vagy ketont egy ciano-ecetsav-észter-származékkal és kénrel reagáltatva egy (ii) 2-amino-tiofén-származékká alakítunk. Közelebbről, ha ketont alkalmazunk, ($R' \neq H$), ezt visszafolyató hűtő alatt melegítjük a ciano-ecetsav-észter-származékkal ecetsav és ammónium-acetát jelenlétében megfelelő oldószerben, például toluolban, majd az így kapott alkilidén-cianoecetsav-észter-származékot megfelelő oldószerben, például etanolban kén és egy bázis jelenlétében melegítve nyerjük a (ii) 2-amino-tiofén-származékot. Abban az esetben, ha aldehidet alkalmazunk ($R' = H$), ezt megfelelő oldószerben, például dimetil-formamidban melegítjük egy cianoecetsav-észter-származék, kén és egy bázis jelenlétében, így a (ii) 2-amino-tiofén-származékot nyerjük. Az így kapott (ii) vegyületet Kuwata és munkatársai eljárása szerint (DE 2 435 025) dietil-etoxi-metilén-malonáttal reagáltatjuk, így a (iii) adduktumot nyerjük. Ezt az adduktumot a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például alkoholokban, így például etanolban és metanolban) keverjük egy bázis (például alkálifém-hidroxid, például kálium-hidroxid és nátrium-hidroxid) jelenlétében mintegy 10 - 70 °C hőmérsékleten. Az így kapott (iv) karbonsavat polifoszfor-

sav-észterben (PPE) melegítve gyűrűzárási reakciónak tesszük ki, így a (v) tieno[2,3-b]piridin-származékot nyerjük. Ezt a (v) vegyületet a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy amidban, például dimetil-formamidban vagy dimetil-acetamidban) egy halogénezett aralkil-származék és egy bázis (például egy szerves bázis, mint például a piridin és a trietil-amin) jelenlétében mintegy 10 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten keverve az (Ia) általános képletnek megfelelő 4,7-dihidro-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-észter-származékot nyerjük. Ezt az (Ia) általános képletű vegyületet N-bróm-szukcinimiddel (NBS) a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például halogénezett szénhidrogénekben, mint például a szén-tetraklorid és a kloroform) egy α,α' -azobiszizobutironitril jelenlétében 30 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten keverjük, így egy (Ib) általános képletű vegyületet nyerünk. Az (Ib) általános képletű vegyületet különféle aminokkal a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például amidokban, mint például a dimetil-formamid és dimetil-acetamid, nitrilekben, mint például az acetonitril vagy alkoholokban, mint például az etanol) egy bázis jelenlétében 10 és 100 °C közötti hőmérsékleten keverjük, így az (I) általános képletű vegyületet nyerjük. Az előzőekben ismertetett 1. előállítási eljárást az 1. reakcióvázlatban mutatjuk be. A reakcióvázlatban $R^{1'}$ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, R' jelentése alkilcsoport, X jelentése kilépőcsoport, X_a jelentése halogénatom és R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , m és n jelentése az előzőekben megadott.

Az $R^{1'}$ és R' szimbólummal jelölt alkilcsoport jelentése az előzőekben megadott.

X kilépőcsoportként megemlíthetjük például az adott esetben nukleofil reagenssel helyettesített csoportokat, például az egy heteroatomot (például egy oxigén-, kén- vagy nitrogénatomot) tartalmazó, negatívan töltött szénhidrogén egységeket. A kilépőcsoportok előnyös példái körébe tartoznak a halogénatomok (például jód-, bróm- és klóratom), az alkanoil-oxi-csoportok (például

acetoxicsoport), az alkil-szulfonil-oxi-csoportok (például metánszulfonil-oxi-csoport), az alkil-aril-szulfonil-oxi-csoportok (például a p-toluolszulfonil-oxi-csoport).

Az Xa szimbóllummal jelölt halogénatom fluor-, jód-, klór- vagy brómatom. Ezek közül előnyös a brómatom.

2. Előállítási eljárás

Lényegében az 1. előállítási eljárásban ismertetett módon egy (vi) 5-helyzetben helyettesítetlen 2-amino-tiofén-származékot [amelyet a K. Gewald, Chem. Ber., 98, 3571-3577 (1965) és a K. Gewald és E. Schinke, Chem. Ber., 99, 2712-2715 (1966) szakirodalmi helyeken ismertetett eljárással állítunk elő] reagáltatunk melegítés mellett dietil-etoxi-metil-malonáttal a Kuwata és munkatársai által leírt módon [DE 2 435 025], így egy (vii) adduktumot nyerünk. Ezt az adduktumot mintegy 10 - 60 °C hőmérsékleten a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például alkoholokban, mint például etanolban és metanolban) megfelelő bázis (például alkálifém-hidroxid, így például kálium-hidroxid és nátrium-hidroxid) jelenlétében keverjük, majd a kapott (viii) karbonsavat különféle kationoid szubsztitúciós reakcióknak tesszük ki, és az adott esettől függően a funkciós csoportok megfelelő kicserélésének, hogy bevigyük az R² szimbóllummal jelölt helyettesítőt, majd a vegyületet polifoszforsav-észterben (PPE) melegítve gyűrűzárási reakciónak tesszük ki, így egy (ix) tieno[2,3-b]piridin-származékot nyerünk. Az (ix) származékot egy halogénezett aralkilszármazékkal a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy amidban, mint például dimetil-formamid és dimetil-acetamid) egy bázis jelenlétében keverjük mintegy 10 - 100 °C hőmérsékleten, így egy (Ia) általános képletű 4,7-dihidro-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-észter-származékot nyerünk. A kationoid szubsztitúciós reakciók körében említést teszünk például a nitrálásról (füstölgő salétromsav - tömény kénsav, nátrium-nitrát - tömény kénsav), az acilezésről (sav-klorid - alumínium-klorid), a formilezésről (foszfor-oxi-klorid - dimetil-formamid vagy N-metil-formanilid) és a brómozásról (N-bróm-szukcinimid, bróm-

-piridin). Az (Ia) általános képletű vegyületet ezután lényegében azonos módon dolgozzuk fel, mint az 1. előállítási eljárásban megadott, így egy (Ib), illetve (I) általános képletű vegyületet nyerünk. A 2. előállítási eljárást a 2. reakcióvázlatban mutatjuk be. A reakcióvázlatban a helyettesítők jelentése az előzőekben megadott.

3. Előállítási eljárás

Egy (x) alantoinsav-származékot 30 - 110 °C hőmérsékleten a vegyületre számított ekvivalens mennyiségű vagy feleslegben lévő trifoszgénnel keverünk a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy éterben, például tetrahidrofuránban vagy 1,4-dioxánban), így egy (xi) izatinsavanhidrid-származékot nyerünk. Ezt egy (xii) halogénezett származékkal keverjük mintegy 40 - 130 °C hőmérsékleten, a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például éterekben, mint a tetrahidrofurán és az 1,4-dioxán, aromás szénhidrogénekben, mint a benzol és a toluol, amidokban, mint az N,N-dimetil-formamid és N,N-dimetil-acetamid, alkil-szulfoxidokban, mint a dimetil-szulfoxid) egy bázis (például alkálifém-karbonát, mint a kálium-karbonát, alkálifém-hidrid, mint a nátrium-hidrid és kálium-hidrid, vagy alkálifém-alkoxid, mint a kálium-butoxid) jelenlétében, így egy (xiii) helyettesített származékot nyerünk. Ezt ekvivalens mennyiségű vagy enyhe feleslegben lévő (például mintegy 1,1 - 1,5 ekvivalens) (xiv) β -ketosav-észter-származékkal reagáltatjuk 40 - 110 °C hőmérsékleten, a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy éterben, mint a tetrahidrofurán és az 1,4-dioxán, aromás szénhidrogénekben, mint a benzol és toluol, amidokban, mint az N,N-dimetil-formamid és N,N-dimetil-acetamid, alkil-szulfoxidban, mint a dimetil-szulfoxid) egy bázis (például alkálifém-karbonát, mint a kálium-karbonát, alkálifém-hidrid, mint a nátrium-hidrid és kálium-hidrid, és alkálifém-alkoxid, mint a kálium-butoxid) jelenlétében, így az (Va) általános képletű vegyületeket nyerjük. A 3. előállítási eljárást a 3. reakcióvázlatban mutatjuk be, a reakcióvázlatban a helyettesítők jelentése az előzőekben megadott.

4. előállítási eljárás

Egy (xv) piridinszármazékot ekvivalens mennyiségű vagy feleslegben lévő trifoszgénnel keverünk a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy éterben, mint a tetrahydrofurán és az 1,4-dioxán), mintegy 30 - 110 °C hőmérsékleten, így egy (xvi) savanhidrid-származékot nyerünk. Ezt egy (xii) halogénezett származékkal a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy éterben, mint a tetrahydrofurán és az 1,4-dioxán, egy aromás szénhidrogénben, mint a benzol és a toluol, egy amidban, mint az N,N-dimetil-formamid és az N,N-dimetil-acetamid vagy alkil-szulfoxidban, mint a dimetil-szulfoxid) keverjük 40 - 130 °C hőmérsékleten egy bázis (például alkálifém-karbonát, mint a kálium-karbonát, alkálifém-hidrid, mint a nátrium-hidrid és kálium-hidrid, alkálifém-alkoxid, mint a kálium-butoxid) jelenlétében, így egy (xvii) helyettesített származékot nyerünk. Ezt a (xvii) helyettesített származékot ekvivalens mennyiségű vagy enyhe feleslegben lévő (például 1,1 - 1,5 ekvivalens) (xiv) β -ketosav-észter-származékkal reagáltatjuk a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy éterben, mint a tetrahydrofurán és az 1,4-dioxán, aromás szénhidrogénben, mint a benzol és a toluol, amidban, mint az N,N-dimetil-formamid és az N,N-dimetil-acetamid, alkil-szulfoxidban, mint a dimetil-szulfoxid) reagáltatjuk egy bázis (például alkálifém-karbonát, mint a kálium-karbonát, alkálifém-hidrid, mint a nátrium-hidrid és kálium-hidrid, alkálifém-alkoxid, mint a kálium-butoxid) jelenlétében, mintegy 40 - 110 °C hőmérsékleten, így egy (Vb) általános képletű vegyületet nyerünk. A 4. előállítási eljárást a 4. reakcióvázlatban mutatjuk be. A reakcióvázlatban szereplő helyettesítők jelentése az előzőekben megadott.

5. Előállítási eljárás

Az (Va) általános képletnek megfelelő 4,7-dihidro-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-észter-származékot a reakció szempontjából ártalmatlan, megfelelő oldószerben (például egy éterben, mint a tetrahydrofurán, az etil-éter és a

dioxán) megfelelő redukálószerrel (például lítium-alumínium-hidriddel) mintegy 0 - 80 °C hőmérsékleten keverjük, így egy (Ic) általános képletű 4,7-dihidro-tieno[2,3-b]piridin-4-on-származékot nyerünk. Ezt a származékot egy megfelelő oxidálószerrel (például mangán-dioxiddal) megfelelő oldószerben (például diklór-metánban vagy kloroformban) mintegy 10 - 80 °C hőmérsékleten keverjük, így egy 5-formil-származékot nyerünk. Az (Id) általános képletű 5-formil-származékot egy Grignard-reagenssel mintegy 0 - 80 °C hőmérsékleten a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy éterben, mint a tetrahidrofuran és az etil-éter) keverjük, így a megfelelő (Ie) általános képletű szekunder alkohol-származékot nyerjük. Az (Ie) általános képletű vegyületet megfelelő oldószerben (például halogénezett szénhidrogénekben, mint a diklór-metán és a kloroform) megfelelő oxidálószerrel (például fém-oxiddal, mint a mangán-dioxid) mintegy 10 - 80 °C hőmérsékleten keverjük, így egy (If) általános képletű 5-karbonil-származékot nyerünk. A fenti 5. előállítási eljárást az 5. reakcióvázlatban mutatjuk be. A reakcióvázlatban R^{25} jelentése szénhidrogén egység, a többi helyettesítő jelentése az előzőekben megadott.

Az R^{25} szimbólummal jelölt szénhidrogén egység jelentése azonos az R^4 szimbólummal jelölt, adott esetben szénhidrogén egységgel helyettesített karbonilcsoport helyettesítő esetén a szénhidrogén egységre megadottakkal.

6. Előállítási eljárás

Egy az (Ia') általános képletnek megfelelő 4,7-dihidro-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-észter-származékot mintegy 10 - 100 °C hőmérsékleten egy alumínium-amid-származékkal [amelyet egy szokásos alumínium-reagensből, például trimetil-alumíniumból vagy diizobutil-alumínium-hidridből (DIBAL) és egy aminből előzetesen készítettünk] egy a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például halogénezett szénhidrogénben, mint a diklór-metán vagy éterben, mint a tetrahidrofuran, etil-éter és dioxán) keverünk, így egy (Ia'') általános képletű 4,7-dihidro-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsavamid-származékot nye-

rünk. A kapott (Ia'') származékot egy Grignard-reagensben megfelelő, a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például tetrahidrofuránban vagy etil-éterben) mintegy -78 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten keverjük, így a megfelelő (If) általános képletű ketonszármazékot nyerjük. A fenti 6. előállítási eljárást a 6. reakcióvázlatban mutatjuk be, ahol R^{26} jelentése alkil- vagy arilcsoport; R^{27} és R^{28} mindegyike hidrogénatom vagy szénhidrogén egység; a többi helyettesítő jelentése az előzőekben megadott.

Az előzőekben R^{26} szimbóllummal jelölt alkil- és arilcsoport jelentése az előzőekben megadott.

Az előzőekben R^{27} és R^{28} szimbóllummal jelölt szénhidrogén egységek jelentése az előzőekben az R^4 helyettesítőként álló, adott esetben szénhidrogén egységgel helyettesített karbonilcsoport szénhidrogén egységére megadott.

7. Előállítási eljárás

A reakció szempontjából ártalmatlan, megfelelő oldószerben (például halogénezett szénhidrogénekben, mint a diklór-metán, éterekben, mint a tetrahidrofurán, az etil-éter és a dioxán, továbbá piridinben) egy (Ia''') általános képletnek megfelelő 4,7-dihidro-5-hidroxi-metil-tieno[2,3-b]piridin-4-on-származékot egy megfelelő halogénezőszerezrel (például tionil-kloriddal és metánszulfonil-kloriddal) keverünk mintegy 0 - 100 °C hőmérsékleten, így az (Ig) általános képletnek megfelelő 4,7-dihidrotieno[2,3-b]piridint nyerjük. A kapott (Ig) általános képletű vegyületet egy megfelelő nukleofil reagenssel megfelelő, a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy éterben, mint a tetrahidrofurán és az etil-éter, egy amidban, mint a dimetil-formamid) keverjük, így az (Ih) általános képletű megfelelő 5-helyettesített származékot nyerjük. A fenti 7. eljárást a 7. reakcióvázlatban mutatjuk be, ahol X' jelentése kilépőcsoport, Z jelentése oxigénatom, kénatom vagy nitrogénatom, amelyek adott esetben egy szénhidrogéncsoporttal helyettesítettek, a többi helyettesítő jelentése az előzőekben megadott.

Az X' helyettesítőként álló kilépőcsoport példái körébe tartoznak a nukleofil reagenssel való helyettesítésre érzékeny csoportok [például negatív elektromos töltésű, egy heteroatomot tartalmazó szénhidrogén egységek (ahol a heteroatom például oxigén-, kén- és nitrogénatom), amely egységek a fenti $-YR^{16}$ általános képletnek megfelelőek]. Közelebbről megemlíthetjük például az aralkil-oxi- (például acetoxi-), alkil-szulfonil-oxi- (például metánszulfonil-oxi-) és alkil-aril-szulfonil-oxi- (például p-toluolszulfonil-oxi-) csoportokat.

Az adott esetben szénhidrogén egységgel helyettesített nitrogénatom szénhidrogén egységének jelentése az előzőekben az R^4 helyettesítőként álló, adott esetben szénhidrogén egységgel helyettesített karbonilcsoport szénhidrogén egységére megadottal azonos.

8. Előállítási eljárás

Egy (Ih) általános képletű 4,7-dihidro-5-formil-tieno[2,3-b]piridin-4-on-származékot egy megfelelő Wittig reagenssel keverünk megfelelő, a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy éterben, mint a tetrahydrofurán, az etil-éter és a dioxán; vagy piridinben) mintegy 0 és 100 °C közötti hőmérsékleten, így egy (Ij) általános képletű 4,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-4-on-származékot nyerünk. A kapott (Ij) általános képletű származékot mintegy 10 - 100 °C hőmérsékleten egy megfelelő redukálószerrel [például hidrogén-áramban katalizátor (például szénhordozós palládiumkatalizátor) jelenlétében végzett hidrogénezéssel] megfelelő, a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy alkoholban, mint az etil-alkohol, egy észterben, mint az ecetsav-etil-észter, egy éterben, mint a tetrahydrofurán és az etil-éter vagy dimetil-formamidban) keverünk, így a megfelelő (Ik) általános képletű 5-helyettesített származékot nyerjük. A fenti 8. előállítási eljárást a 8. reakcióvázlatban mutatjuk be, ahol R^{29} és R^{30} jelentése hidrogénatom vagy szénhidrogén egység, a többi helyettesítő jelentése az előzőekben megadott.

Az előzőekben említett R^{29} és R^{30} szimbóllummal jelölt szénhidrogén egységek jelentése azonos az előzőekben az R^4 szimbóllummal jelölt, adott esetben szénhidrogén egységgel helyettesített karbonilcsoport szénhidrogén egységére megadott jelentésekkel.

9. Előállítási eljárás

Egy (Ia') általános képletű 4,7-dihidro-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-észter-származékot egy megfelelő, a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy éterben, mint a tetrahidrofuran és a dioxán, egy alkoholban, mint az etil-alkohol) mintegy 10 - 100 °C hőmérsékleten keverés mellett egy sav (például szervesen sav, mint a hidrogén-klorid) vagy egy lúgos vizes oldat (például 1-4 n vizes alkálifém-hidroxid-oldat, mint a nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid vagy lítium-hidroxid) jelenlétében hidrolizálunk. A kapott 5-karbonsav-származékot mintegy 50 - 200 °C hőmérsékletre melegítjük egy megfelelő, a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben, így a megfelelő (In) általános képletű dekarboxilezett származékot nyerjük. A fenti 9. előállítási eljárást a 9. reakcióvázlatban mutatjuk be, ahol minden helyettesítő jelentése az előzőekben megadott.

10. előállítási eljárás

A (ii) 2-amino-tiofén-származékból kiindulva a (II) általános képletű karbamid-származékot állítjuk elő például a következő A vagy B eljárással.

1) A eljárás:

Az előzőekben az 1. előállítási eljárás szerint előállított (ii) 2-amino-tiofén-származékot vagy sóját egy izocianátszármazékkal reagáltatjuk. Az izocianátszármazékok például az R^{12} -NCO általános képletű vegyületeket hozzuk fel (ahol R^{12} jelentése az előzőekben megadott). A (ii) vegyület vagy sója és az izocianátszármazék reagáltatását egy a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például tetrahidrofuranban, piridinben, dioxánban, benzolban,

diklór-metánban, 1,2-diklór-etánban, toluolban vagy xilolban) végezzük mintegy 15 és mintegy 130 °C közötti hőmérsékleten. Az izocianátszármazékot a (ii) vegyületre számított mintegy 1 - 5 ekvivalens, előnyösen mintegy 1,1 - 2,5 ekvivalens mennyiségben alkalmazzuk. A reakció időtartama néhány óra és néhány nap közötti, előnyösen mintegy 15 perc és mintegy 2 nap közötti.

2) B eljárás:

Egy amint [például egy R^{12} -NH₂ általános képletű amint (ahol R^{12} jelentése az előzőekben megadott)] egy (ii) 2-amino-tiofén-származékkal vagy sójával és foszgénnel vagy azzal ekvivalens vegyülettel [például difoszgénnel, mint a bisz(triklór-metil)-karbonát, trifoszgénnel, mint a triklór-metil-klór-formiát] reagáltatva addíciós reakció révén egy izocianátszármazékot nyerünk. A (ii) általános képletű vegyület vagy sója és a foszgén vagy ekvivalense reagáltatását egy a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például dioxánban, tetrahidrofuránban, benzolban, toluolban, xilolban, 1,2-diklór-etánban vagy kloroformban) mintegy 40 - 120 °C hőmérsékleten végezzük. A foszgént vagy ekvivalensét mintegy 0,5 - 2 ekvivalens, előnyösen mintegy 0,9 - 1,1 ekvivalens mennyiségben alkalmazzuk. A reakció időtartama néhány perc és néhány nap közötti, előnyösen mintegy 15 perc és mintegy 2 nap közötti. Az aminnal való addíciós reakciót a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például piridinben, tetrahidrofuránban, dioxánban, benzolban, diklór-metánban, 1,2-diklór-etánban, toluolban vagy xilolban) végezzük mintegy 15 °C és 130 °C közötti hőmérsékleten. Az amint mintegy 1 - 5 ekvivalens, előnyösen mintegy 1,1 - 3 ekvivalens mennyiségben alkalmazzuk. A reakció időtartama néhány perc és néhány nap közötti, előnyösen mintegy 15 perc és mintegy 2 nap közötti.

A kapott (XV) általános képletű vegyületet vagy sóját bázis alkalmazásával gyűrűzárási reakciónak tesszük ki, így a (XVI) általános képletű tieno[2,3-d]pirimidin-származékot nyerjük. A gyűrűzárási reakciót egy a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben hajtjuk végre. Az oldószer példáiként említjük az alko-

holokat, például a metanolt, etanolt vagy propanolt, és az étereket, például a dioxánt vagy tetrahydrofuránt.

Bázisként alkalmazhatunk például egy alkálifém-alkoxidot, például nátrium-metilátot, nátrium-etilátot vagy nátrium-izopropoxidot, vagy alkálifém-hidridet, például nátrium-hidridet.

Az alkalmazott bázis mennyisége 1 ekvivalensnyi (XV) általános képletű vegyületre számítva 1 - 5 ekvivalens, előnyösen mintegy 1,5 - 3 ekvivalens mennyiség.

A reagáltatást mintegy 10 °C és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, előnyösen mintegy 25 °C és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten végezzük.

A reakció időtartama néhány perc és néhány nap közötti, előnyösen mintegy 10 perc és 2 nap közötti.

A (XVI) általános képletű vegyületet és egy halogénezett aralkilszármazékot egy bázis (például egy szerves bázis, mint a piridin vagy trietil-amin) jelenlétében egy a reakció szempontjából ártalmatlan oldószer (például egy amid, mint a dimetil-formamid vagy a dimetil-acetamid) jelenlétében mintegy 10 °C és 100 °C között keverjük, így a (IIa) általános képletű 2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-származékot nyerjük. Ezt követően a kapott (IIa) általános képletű vegyületet N-bróm-szukcinimiddal (NBS) keverjük egy a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például halogénezett szénhidrogénekben, mint a szén-tetraklorid vagy a kloroform) α,α' -azobiszizobutironitril jelenlétében, így egy (IIb) általános képletű vegyületet nyerünk. Ezután a kapott vegyületet különféle aminokkal keverjük egy bázis jelenlétében a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy amidban, mint a dimetil-formamid vagy a dimetil-acetamid), egy nitrilben, mint az acetonitril, egy alkoholban, mint az etanol) mintegy 10 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten, így egy (II) általános képle-

tű vegyületet nyerünk. Kívánt esetben a kapott vegyületet megfelelő savval, például hidrogén-kloriddal vagy oxálsavval) a megfelelő sóvá alakítjuk.

A fenti 10. előállítási eljárást a 10. reakcióvázlatban mutatjuk be, ahol minden helyettesítő jelentése az előzőekben megadott.

11. Előállítási eljárás

Az (xvii) 2-amino-tiofén-származék aminocsoportját védjük (például Boc származékként), és T. Hirohashi és munkatársai [többek között a DE 2 155 403 számú szabadalmi leírásban (1972)] vagy M. Nakanishi és munkatársai [többek között a 73, 01664 számú japán szabadalmi leírásban (1973)] ismertetett eljárásával halogénezett acilszármazékkal keverjük egy bázis jelenlétében egy a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például amidban, mint a dimetil-formamid vagy dimetil-acetamid) 0 és 100 °C közötti hőmérsékleten, majd az így kapott (xviii) általános képletű származékot egy megfelelő sóval (például lítium-jodiddal) megfelelő oldószerben (például acetonban vagy metil-etil-keetonban) keverve nyerjük az (xix) származékot, amelyet megfelelő aminnal (például ammóniával) szubsztitúciós reakciónak kitéve a (xx) származékot nyerjük, amelyet a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például toluolban, dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban, metanolban vagy etanolban), kívánt esetben megfelelő katalizátor (például nátrium-etoxid vagy toluolszulfonsav) jelenlétében mintegy 30 és 120 °C közötti hőmérsékleten keverünk, így dehidrociklizálódás révén nyerjük a (VIIa) általános képletű vegyületet. Ezt a vegyületet egy halogénezett aralkilszármazékkal egy bázis (például kálium-karbonát vagy szerves bázis, így piridin és trietil-amin) jelenlétében egy a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy amidban, így dimetil-formamidban vagy dimetil-acetamidban) mintegy 10 és 100 °C közötti hőmérsékleten keverünk, így a (VIIb) általános képletű 2-oxo-tieno[2,3-e]azepin-származékot nyerjük.

Ezt követően a (VIIb) általános képletű vegyületet N-bróm-szukcinimiddel (NBS) oldószerekben (például halogénezett szénhidrogénekben, így szén-tetrakloridban vagy kloroformban) keverjük α,α' -azobiszizobutironitril jelenlétében mintegy 30 és 100 °C közötti hőmérsékleten, így egy (VIIc) általános képletű vegyületet nyerünk. Ezt a vegyületet bázis jelenlétében különféle aminokkal a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy amidban, így dimetil-formamidban vagy dimetil-acetamidban, egy nitrilben, így acetonitrilben, egy alkoholban, például etanolban) mintegy 10 és 100 °C közötti hőmérsékleten keverjük, így egy (VIId) általános képletű vegyületet nyerünk. Kívánt esetben a kapott vegyületet megfelelő savval (például hidrogén-kloriddal vagy oxálsavval) sóvá alakítjuk. A fenti 11. előállítási eljárást a 11. reakcióvázlatban mutatjuk be, a reakcióvázlatban a helyettesítők jelentése az előzőekben megadott.

12. Előállítási eljárás

Az 1. előállítási eljárás szerint előállítható 2-amino-tiofén-származék aminocsoportját védőcsoporttal (például Boc védőcsoporttal) látjuk el, és egy bázis (például kálium-karbonát vagy szerves bázis, így piridin vagy trietil-amin) jelenlétében egy halogénezett aralkilszármazékkal a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy amidban, így dimetil-formamidban vagy dimetil-acetamidban) keverjük mintegy 10 és 100 °C közötti hőmérsékleten. Az így kapott (xxi) származékot megfelelő lúggal (például nátrium-hidroxiddal) alkalmas oldószerben (például metanolban vagy tetrahidrofuránban) lúgos hidrolízisnek tesszük ki, és az így kapott származékot DPPA-val a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például toluolban, tetrahidrofuránban, dimetil-formamidban, dimetil-acetamidban vagy etanolban) mintegy 0 és 100 °C közötti hőmérsékleten keverjük, majd a kapott anyagot megfelelő alkohollal (például etanollal) a (xxii) karbaminsav-észter-származékká alakítjuk. Ezt a származékot egy bázis (például nátrium-etoxid) jelenlétében a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például dimetil-formamidban vagy dimetil-acetamidban)

mintegy 0 és 100 °C közötti hőmérsékleten keverjük, így egy (VIIe) általános képletű tieno[2,3-d]imidazol-2-on-származékot nyerünk. Ezt a vegyületet egy halogénezett alkilszármazékkal bázis jelenlétében, a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy amidban, így például dimetil-formamidban vagy dimetil-acetamidban) mintegy 0 és 100 °C közötti hőmérsékleten keverjük, így egy (VIIf) általános képletű vegyületet nyerünk. Ezt követően a kapott (VIIf) általános képletű vegyületet N-bróm-szukcinimiddel (NBS) keverjük a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy halogénezett szénhidrogénben, így szén-tetrakloridban vagy kloroformban) α,α' -azobiszizobutironitril jelenlétében mintegy 30 és 100 °C közötti hőmérsékleten. A kapott (VIIg) általános képletű vegyületet különféle aminokkal bázis jelenlétében a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy amidban, így dimetil-formamidban vagy dimetil-acetamidban, egy nitrilben, így acetonitrilben vagy egy alkoholban, így etanolban) mintegy 10 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten keverjük. Így egy (VIIh) általános képletű vegyületet nyerünk, amelyet kívánt esetben megfelelő savval (például hidrogén-kloriddal vagy oxálsavval) a megfelelő sóvá alakítunk. A 12. előállítási eljárást a 12. reakcióvázlatban mutatjuk be, ahol a helyettesítők jelentése az előzőekben megadott.

13. Előállítási eljárás

Az 1. előállítási eljárás szerint előállítható (ii) 2-amino-tiofén-származékot vagy sóját alkalmazott kiindulási anyagként, és egy (VIIj) általános képletű 4,5-dihidro-7-hidroxi-5-oxo-tieno[3,2-b]piridin-6-karbonsav-etil-észter-származékot állítunk elő J. M. Barker és munkatársai [J. Chem. Res. (M), 1980, 113; J. Chem. Res. (s), 6 (1980)] eljárásával. Közelebbről, a (ii) 2-amino-tiofén-származékot vagy sóját malonsav-észterrel reagáltatva a (xxii) vegyületet nyerjük, majd ezt egy megfelelő bázis (például nátrium-hidrid) jelenlétében a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy amidban, így dimetil-formamidban vagy dimetil-amidban) mintegy 10 és 100 °C közötti hőmérsékle-

ten keverjük, majd az így kapott (VIIj) általános képletű származékot egy halogénezett aralkilszármazékkal keverjük egy bázis (például kálium-karbonát vagy szerves bázis, így piridin vagy trietil-amin) jelenlétében egy a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy amidban, így dimetil-formamidban vagy dimetil-acetamidban) mintegy 10 és 100 °C közötti hőmérsékleten. Az így kapott (VIIk) általános képletű származékot N-bróm-szukcinimiddel (NBS) keverjük a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy halogénezett szénhidrogénben, így például szén-tetrakloridban vagy kloroformban) α, α' -azobiszizobutironitril jelenlétében mintegy 30 és 100 °C közötti hőmérsékleten. Az így kapott (VIIl) általános képletű vegyületet különböző aminokkal keverjük egy bázis jelenlétében egy a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy amidban, így dimetil-formamidban vagy dimetil-acetamidban, egy nitrilben, így acetonitrilben, egy alkoholban, így etanolban) mintegy 10 és 100 °C közötti hőmérsékleten. A kapott (VIIl) általános képletű vegyületet kívánt esetben megfelelő savval (például hidrogén-kloriddal vagy oxálsavval) a megfelelő sóvá alakítjuk. A 13. előállítási eljárást a 13. reakcióvázlatban mutatjuk be, ahol a helyettesítők jelentése az előzőekben megadott.

14. Előállítási eljárás

Egy (Va') általános képletű 1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-észter-származékot megfelelő, a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy halogénezett szénhidrogénben, így diklór-metánban vagy éterben, például tetrahydrofuranban, etil-éterben vagy dioxánban) egy megfelelő alumínium reagensből [például trimetil-alumíniumból, trietil-alumíniumból vagy diizobutil-alumínium-hidridből (DIBAL)] és aminokból készített alumínium-amid-származékkal mintegy 10 és 100 °C közötti hőmérsékleten keverünk. Az így kapott (Va'') általános képletű 1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-amidot Grignard-reagenssel megfelelő oldószerben (például tetrahydrofuranban vagy etil-éterben) 0 és 80 °C közötti hőmérsékleten keverjük, így a megfelelő (Vc)

általános képletű ketonszármazékot nyerjük. A 14. előállítási eljárást a 14. reakcióvázlatban mutatjuk be, ahol R^{26} jelentése alkil- vagy arilcsoport, R^{27} és R^{28} jelentése hidrogénatom vagy szénhidrogéncsoport, a többi helyettesítő jelentése az előzőekben megadott.

Az előzőekben említett, R^{26} szimbólummal jelölt alkil- vagy arilcsoport jelentése az előzőekben megadott.

Az előzőekben említett, R^{27} és R^{28} szimbólummal jelölt szénhidrogén egységek jelentése az előzőekben az R' szimbólummal jelölt, adott esetben szénhidrogén egységgel helyettesített karbonilcsoportnál megadott szénhidrogén egységekkel azonos.

15. Előállítási eljárás

Egy (Vd) általános képletű 1,4-dihidro-4-oxo-pirido[2,3-b]piridin-3-karbonsav-észter-származékot a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy halogénezett szénhidrogénben, például diklór-metánban, egy éterben, például tetrahidrofuránban, etil-éterben vagy dioxánban) egy megfelelő alumínium-reagensből (például trimetil-alumíniumból, trietil-alumíniumból, vagy diizobutil-alumínium-hidridből (DIBAL)) és aminokból előállított alumínium-amid-származékkal mintegy 10 és 100 °C hőmérsékleten keverünk, így egy (Vd') általános képletű 1,4-dihidro-4-oxo-pirido[2,3-b]piridin-3-karbonsav-amid-származékot nyerünk. Ezt a származékot megfelelő, a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben, például tetrahidrofuránban vagy etil-éterben) mintegy 0 és 80 °C közötti hőmérsékleten keverjük, így a megfelelő (Ve) általános képletű ketonszármazékot nyerjük. A 15. előállítási eljárást a 15. reakcióvázlatban mutatjuk be, ahol R^{26} jelentése alkil- vagy arilcsoport, R^{27} és R^{28} mindegyike hidrogénatom vagy szénhidrogén egység, és a többi helyettesítő jelentése az előzőekben megadott.

Az előzőekben említett, R^{26} szimbólummal jelölt alkil- vagy arilcsoport jelentése az előzőekben megadott.

Az előzőekben említett, R^{27} és R^{28} szimbólummal jelölt szénhidrogén egységek jelentése az előzőekben az R' szimbólummal jelölt, adott esetben szénhidrogén egységgel helyettesített karbonilcsoportnál megadott szénhidrogén egységekkel azonos.

16. Előállítási eljárás

Egy (Ip) általános képletű vegyület megfelelő, a reakció szempontjából ártalmatlan oldószerben (például egy éterben, így például 1,2-dimetoxi-etánban, tetrahidrofuránban vagy dioxánban, egy alkoholban, például etil-alkoholban) készült oldatához ekvimoláris vagy feleslegben lévő (2-10 ekvivalens) megfelelő bázis (például nátrium-karbonát) jelenlétében egy megfelelő aril-bórsav-származékot (például fenil-bórsavat, 3-metoxi-fenil-bórsavat vagy 4-etoxi-karbonil-fenil-bórsavat) adunk. Az elegyhez inertgáz atmoszféra (például argongáz) alatt egy megfelelő katalizátort [például palládiumfémet, ezen belül például tetrakis(trifenil-foszfín)-palládiumot] adunk, és az elegyet néhány perc és néhány óra közötti időtartamon át mintegy 10 és 100 °C közötti hőmérsékleten keverjük. Az oldhatatlan anyagokat eltávolítjuk, az (Iq) általános képletű származék marad vissza. A fenti előállítási eljárást a 16. reakcióvázlatban mutatjuk be, ahol R^{30} jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport, a többi helyettesítő jelentése az előzőekben megadott.

A találmány szerinti vegyületek előnyös sóiként a fiziológiai szempontból elfogadható savaddíciós sókat említjük. Ezen sók körébe tartoznak szervetlen savakkal (például hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, salétromsavval, kén-savval és foszforsavval) vagy szerves savakkal (például hangyasavval, ecetsavval, trifluor-ecetsavval, fumársavval, oxálsavval, borkősavval, maleinsavval, citromsavval, borostyánkősavval, almasavval, metánszulfonsavval, benzolszulfonsavval és p-toluolszulfonsavval) alkotott sók. Továbbá, ha a találmány szerinti (I) általános képletű vegyület egy savas csoporttal, például -COOH csoporttal bír, az (I) általános képletű vegyület lehet egy szervetlen bázissal (például

alkálifémmel vagy alkáliföldfémekkel, így nátriummal, káliummal, kalciummal és magnéziummal, továbbá ammóniával) vagy egy szerves bázissal (például trimetil-aminnal, trietil-aminnal, piridinnel, pikolinnal, etanol-aminnal, dietanol-aminnal, trietanol-aminnal, diciklohexil-aminnal és N,N'-dibenzil-etilén-diaminnal) alkotott só formájában.

Különösen előnyösek a találmány körén belül az alábbi vegyületek vagy sóik: 3-(N-benzil-N-metil-amino-metil)-4,7-dihidro-7-(2-metoxi-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter, (3-(N-benzil-N-metil-amino-metil)-4,7-dihidro-7-(2-fluor-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter, 2-(4-acetil-amino-fenil)-3-(N-benzil-N-metil-amino-metil)-4,7-dihidro-7-(2-fluor-benzil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter, 5-benzil-metil-amino-metil-1-(2-klór-6-fluor-benzil)-2,4(1H,3H)-dioxo-6-(4-metoxi-fenil)-3-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin, 5-benzoil-3-(N-benzil-N-metil-amino-metil)-7-(2,6-difluor-benzil)-4,7-dihidro-4-oxo-2-(4-propionil-amino-fenil)-tieno[2,3-b]piridin, 5-benzoil-3-(N-benzil-N-metil-amino-metil)-7-(2,6-difluor-benzil)-4,7-dihidro-2-(4-N'-metil-ureido-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin, 3-(N-benzil-N-metil-amino-metil)-7-(2,6-difluor-benzil)-4,7-dihidro-5-izobutiril-4-oxo-2-(4-propionil-amino-fenil)-tieno[2,3-b]piridin, 3-(N-benzil-N-metil-amino-metil)-7-(2,6-difluor-benzil)-4,7-dihidro-2-5-izobutiril-(4-N'-metil-ureido-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin, 3-(N-benzil-N-metil-amino-metil)-7-(2,6-difluor-benzil)-4,7-dihidro-2-(4-N'-metil-ureido-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-(N-izopropil)-karboxamid, 3-(N-benzil-N-metil-amino-metil)-7-(2,6-difluor-benzil)-4,7-dihidro-2-(4-(N'-metil-ureido-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-(N-izopropil-N-metil)-karboxamid, 3-(N-benzil-N-metil-amino-metil)-7-(2,6-difluor-benzil)-4,7-dihidro-2-(4-N'-metil-ureido-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-(N-benzil-N-metil)-karboxamid vagy sóik.

A fenti eljárásokkal előállított találmány szerinti vegyületek és sóik szokásos elválasztási eljárásokkal, például átkristályosítással, desztillálással és

kromatografálással izolálhatók és tisztíthatók. Abban az esetben, ha az (I) általános képletű vegyületet szabad formában nyerjük, önmagában ismert módon vagy ismert eljárásokkal analóg módon sóvá alakíthatjuk. Ellenkező esetben, ha a vegyületet só formájában nyerjük, szabad formára hozhatjuk vagy bármely más sóvá alakíthatjuk.

Ha a találmány szerinti vegyület vagy sója optikailag aktív vegyület, elválaszthatjuk szokásos optikai rezolválási eljárásokkal d-vegyületté és l-vegyületté.

Mivel a találmány szerinti vegyület GnRH antagonistá aktivitással és alacsony toxicitással bír, biztonságosan alkalmazható hím hormon vagy női hormon függő betegségek kezelésére vagy ezen hormonok túlzott kiválasztása által okozott betegségek kezelésére melegvérű állatoknál (például embernél, majomnál, marhánál, lónál, kutyánál, macskánál, nyúlnál, patkánynál és egérnél), GnRH receptor antagonistá hatása révén visszaszorítja a gonadotropin hormon kiválasztást. Közelebbről, a találmány szerinti vegyületek hatásosak néhány hormonfüggő megbetegedés megelőzésére vagy kezelésére szolgáló profilaktikus vagy terápiás szerként, például szexuál hormon függő rák (például prosztaták, méhnyak rák, emlőrák, hipofízis adenóma), jóindulatú prosztata hipertrófia, méh mióma, endometriózis, korai pubertás, amenorrhoea, menstruációt megelőző tünetegyüttes, policisztás petefészek szindróma és acne vulgaris kezelésére vagy megelőzésére. A találmány szerinti vegyületek hatásosak termékenység szabályozó szerként is mindkét nem esetén (például terhesség szabályozó szerként és menstruációs ciklust szabályozó szerként). A találmány szerinti vegyületek használhatók továbbá hím és nőstény számára is fogamzásgátlásra, nőstény esetén ovulációt megindító szerként. A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók terméketlenséget kezelő szerként is, az adagolás hirtelen megszakításakor bekövetkező ellentétes hatás folytán. Továbbá, a találmány szerinti vegyületek hasznosak az állattartás területén állatok ivar-

zási ciklusának szabályozására, és az étkezésre szolgáló hús minőségének javítására az állatok fejlődésének elősegítése révén. Ezen kívül a találmány szerinti vegyületek hasznosak halak szaporodását elősegítő szerként is. A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók önmagukban, de alkalmazhatók szteroid vagy nem-szteroid antiandrogén szerekkel kombinálva is. A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók plazma tesztoszteron koncentrációja emelkedésének visszaszorítására, amely GnRH szuperantagonisták adagolásakor, például leuprorelin-acetát adagolásakor következik be. A találmány szerinti vegyületek hatékonyan alkalmazhatók rákellenes kemoterápiás szerekkel kombinálva. Prosztatarák kezelésére például kemoterápiás szerként alkalmazható ifosfamid, UFT, adriamicin, peplomycin, ciszplatin és hasonlók. Emlőrák kezelésére kemoterápiás szerként használható például ciklofoamid, 5-FU-, UFT, metotrexát, adriamicin, mitomycin C, mitoxantron és hasonlók.

Ha a találmány szerinti vegyületeket az állattartás vagy halgazdaság területén az előzőekben említett megbetegedések kezelésére vagy megelőzésére szolgáló profilaktikus és terápiás szerekként alkalmazzuk, adagolhatjuk orálisan vagy nem-orálisan önmagukban ismert módokon. A találmány szerinti vegyületet gyógyászati célra alkalmas hordozóanyagokkal elegyítjük, és szokásosan orálisan, szilárd készítmény formájában, például tablettaként, kapszulaként, granulumként vagy porként vagy nem-orálisan, intravénás, szubkután vagy intramuszkuláris injekció formájában vagy kúpokként vagy nyelv alatti adagolásra szolgáló tablettaként alkalmazzuk. Továbbá, adagolható a találmány szerinti vegyület nyelv alatti használatra szolgáló, szubkután vagy intramuszkuláris adagolással felhasznált nyújtott felszabadulású készítmények formájában, például nyelv alatti adagolásra szolgáló tablettákként vagy mikrokapszulákként. A napi dózis az adott állapottól függő, a kezelendő lény kora, neme, testtömege és érzékenységének mértéke, az adagolás időtartama és időközei, a gyógyászati készítmény tulajdonságai, dózisformája és egyéb tényezők befolyásolják,

általában napi egyszeri vagy 2 - 4 dózusra elosztott formában adagolva melegvérű állatnál 1 kg testtömegre vonatkoztatva mintegy 0,01 - 10 mg, előnyösen mintegy 0,02 - 2 mg, még előnyösebben mintegy 0,01 - 1 mg a szokásos dózis, de nem korlátozódik a dózis a megadott tartományra. Az állattartásban vagy halgazdaságban való alkalmazás esetén a napi dózis az előzőekben említett feltételekkel analóg módon változó, a kezelendő állat vagy hal testtömegének 1 kg-jára vonatkoztatva mintegy 0,001 - 5 mg, előnyösen 0,002 - 2 mg a napi dózis egyszerre vagy két-három részre elosztva.

Az előzőekben említett gyógyászati célra alkalmas hordozóanyagokként különféle szokásos szerves vagy szervetlen hordozóanyagokat alkalmazunk, és ezeket a szilárd készítménybe töltőanyagokként, csúsztatószerként, kötőanyagokként és szétesést elősegítő szerekként építjük be; a folyékony készítményekben a hordozóanyagokat oldószerként, oldódást elősegítő szerekként, szuszpendálószerként, izotonicitást biztosító szerekként, pufferolószerekként és fájdalomcsökkentő szerekként alkalmazzuk. Kívánt esetben további adalékokat, például tartósítószereket, antioxidánsokat, színezékeket és édesítőszereket is alkalmazhatunk.

Az előzőekben említett töltőanyagok előnyös példái körébe tartoznak a laktóz, cukor, D-mannit, keményítő, kristályos cellulóz és az illékonyabb szilícium-dioxid. Az előzőekben említett csúsztatószer előnyös példái körébe tartoznak a magnézium-sztearát, kalcium-sztearát, talkum és kolloidális szilícium-dioxid. Az előzőekben említett kötőanyagok előnyös példáiként említjük a kristályos cellulózt, cukrot, D-mannitot, dextrint, hidroxipropil-cellulózt, hidroximetil-cellulózt és poli(vinil-pirrolidon)-t. Az előzőekben említett szétesést elősegítő szerek előnyös példái között említjük a keményítőt, a karboximetil-cellulózt, a karboximetil-cellulóz-kalciumot, a croscarmellóz-nátriumot valamint a karboximetil-keményítő-nátriumot. Az előzőekben említett oldószer előnyös példái körébe tartoznak az injekciós minőségű víz, alkohol, propilén-glikol,

makrogol, szezámolaj és kukoricaolaj. Az előzőekben említett oldódást elősegítő szerek előnyös példái körébe tartoznak a polietilénglikol, a propilénglikol, a D-mannit, a benzil-benzoát, az etanol, a trisz-(amino)-metán, a koleszterin, a trietanol-amin, a nátrium-karbonát és a nátrium-citrát. Az előzőekben említett szuszpendálószeres előnyös körébe tartoznak például a felületaktív szerek, például a sztearil-trietanol-amin, a nátrium-lauril-szulfát, a lauril-amino-propionsav, a lecitin, a benzalkónium-klorid, a benzetónium-klorid és a monosztearinsav-gliceril-észter; hidrofil polimerek, például a poli(vinil-alkohol), a poli(vinil-pirrolidon), a nátrium-karboxi-metil-cellulóz, a metil-cellulóz, a hidroximetil-cellulóz, a hidroxietil-cellulóz és a hidroxipropil-cellulóz. Az előzőekben említett izotonicitást biztosító szerek előnyös példái körébe tartoznak a nátrium-klorid, a glicerín és a D-mannit. Az előzőekben említett pufferolószeres előnyös példái körébe tartoznak pufferoldatok, például foszfát-, acetát-, karbonát- és citrát-pufferek. Az előzőekben említett fájdalomcsillapító szerek előnyös példái körébe tartozik a benzil-alkohol. Az előzőekben említett tartósítószeres előnyös példái körébe tartoznak a p-hidroxibenzoésav-észterek, a klór-butanol, és a benzil-alkohol, a fenetil-alkohol, a dehidroecetsav és a szorbinsav. Az előzőekben említett antioxidánsok előnyös példáiként említjük a szulfítot és az aszkorbinsavat.

A találmány szerinti vegyülethez például szuszpendálószer, oldódást elősegítő szer, stabilizálószer, izotonicitást biztosító szer és tartósítószer adunk, és az elegyet önmagában ismert módon intravénás, szubkután vagy intramuszkuláris injekcióvá formáljuk. Ezek az injekciók kívánt esetben liofilizált készítményekké alakíthatók önmagukban ismert eljárásokkal.

Az előzőekben említett gyógyászati készítmények példái körébe tartoznak orális adagolásra szolgáló készítmények (például hígított porok, granulumok, kapszulák és tabletták), injekciók, csepp-infúziók, külsőlegesen használt szerek

(például orron át, bőrön át, stb. ható készítmények), kenőcsök (például rektális kenőcsök, vaginális kenőcsök, stb.) és hasonló formájában.

Az ilyen gyógyászati készítmények előállíthatók a gyógyászati készítmények előállítására szokásosan alkalmazott, önmagukban ismert eljárásokkal.

A találmány szerinti vegyületek vagy sóik injekciókká formálhatók, vizes formájú injekciókká diszpergálószeres [például Tween 80 (Atlas Powder, USA), HCO 80 (Nikko Chemicals, Japán), polietilén-glikol, karboxi-metil-cellulóz, nátrium-alginát, stb.], tartósítószeres (például metil-parabén, propil-parabén, benzil-alkohol, stb.), izotonicitást biztosító szerek, például nátrium-klorid, mannit, szorbit, glükóz, stb.) és hasonló anyagok alkalmazásával vagy olajos injekciókká növényi olajban (például olívaolajban, szesámolajban, gyapotmagolajban, kukoricaolajban, stb.), propilén-glikolban vagy hasonló anyagokban való szuszpendálással vagy emulgeálással.

Orális alkalmazásra szolgáló gyógyászati készítmények előállításakor a találmány szerinti vegyületeket vagy sóikat töltőanyagokkal (például laktózzal, szacharózzal, keményítővel, stb.), szétesést elősegítő szerekkel (például keményítővel, kalcium-karbonáttal, stb.), kötőanyagokkal (például keményítővel, gumiarábikummal, karboxi-metil-cellulózzal, poli(vinil-pirrolidon)-nal, hidroxipropil-cellulózzal, stb.) vagy csúsztatószeresekkel (például talkummal, magnézium-sztearáttal, polietilén-glikol 6000-rel, stb.) és hasonló anyagokkal elegyítve préseléssel formáljuk. Kívánt esetben a készítményt önmagában ismert módon bevonattal láthatjuk el az íz elfedésére, bélben való oldódás vagy tartós hatás biztosítására. Az ilyen bevonószeres példáiként említjük a következőket: hidroxipropil-metil-cellulóz, etil-cellulóz, hidroximetil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, poli(oxi-etilén-glikol), Tween 80, pluronic F 68, cellulóz-acetát-ftalát, hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát, hidroximetil-cellulóz-acetát-szukcinát, Eudragit (egy metakrilsav/akrilsav kopolimer, gyártója: Rohm, Németország),

vörös vasoxid és hasonló. A mag és a bélben oldódó bevonat közé albevonat réteget vihetünk fel önmagában ismert módon.

Külsőleg alkalmazott készítménnyé a találmány szerinti vegyületet vagy sóját önmagában ismert módon alakítjuk, külső használatra szilárd, félszilárd vagy folyékony készítményt hozunk létre. Szilárd készítményt például a következő módon állítunk elő. A találmány szerinti vegyületet önmagában vagy töltőanyaggal (például glikollal, mannittal, keményítővel, mikrokristályos cellulózzal), sűrítőszerrel (például természetes gumival, cellulózszármazékokkal, akrilsav-polimerekkel, stb.) és hasonló anyagokkal elegyítve por készítménnyé alakítjuk. Folyékony készítmények esetén olajos vagy vizes szuszpenziót állítunk elő az injekciónál használttal közel azonos módon. Félszilárd készítmények esetén előnyösek a vizes vagy olajos gélek vagy kenőcsök. Ezek mindegyike kombinálható pH-szabályozó szerrel (például szénsavval, foszforsavval, citromsavval, hidrogén-kloriddal, nátrium-hidroxiddal, stb.), antiszeptikus szerrel (például p-hidroxibenzoáttal, klór-butanollal, benzalkónium-kloriddal, stb.) és hasonló anyagokkal.

Kenőcsök előállítása esetén például a találmány szerinti vegyületet vagy sóját olajos vagy vizes szilárd, félszilárd vagy folyékony kenőccsé alakítjuk. Olajos alapú anyagokként az előzőekben említett készítményekben alkalmazhatjuk például magasabb szénatomszámú zsírsavak gliceridjeit [például kakaóvaját, Witepsolokat (gyártó: Dynamite-Nobel), stb.] közepes lánchosszúságú zsírsavakat [például Miglyolokat (gyártó: Dynamite-Nobel), stb.], növényi olajokat (például szezámolajat, szójababolajat, gyapotmagolajat, stb.) és hasonlókat. A vizes alapú anyagok példaként említjük a polietilén-glikolokat és a propilén-glikolt, és a vizes gélek alapanyagaiként természetes gumikat, cellulózszármazékokat, vinil-polimereket, akrilsav-polimereket és hasonlókat.

A következőkben a találmány legjobb megvalósítási módját ismertetjük.

A következőkben a találmányt referenciapéldák, példák és vizsgálati példák bemutatásával ismertetjük részletesebben, a korlátozás szándéka nélkül.

Az ^1H -NMR spektrumokat Varian GEMINI 200 (200 MHz) típusú spektrométerrel, JEOL LAMBDA300 (300 MHz) típusú spektrométerrel vagy Bruker AM 500 (500 MHz) típusú spektrométerre vettük fel tetrametán-szilán belső standard alkalmazásával. Minden delta értéket ppm-ben fejezünk ki.

1. Referencia példa

2-Amino-5-fenil-tiofén-3-karbonsav-etil-észter

6,1 g, 50 mmól etil-ciano-acetát, 1,61 g, 50 mmól kén, 3,5 ml, 25 mmól trietil-amin és 10 ml dimetil-formamid elegyéhez cseppenként, keverés mellett, 45 °C hőmérsékleten 12,05 g, 50 mmól 50 %-os dietil-ftalátos fenil-acetaldehid-oldatot adunk 20 perc alatt. Az elegyet 9 órán át keverjük 45 °C hőmérsékleten, majd besűrítjük. A visszamaradó anyagot etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldatról az oldószert vákuumban lepároljuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk, majd éter és hexán elegyéből kristályosítjuk. 45 %-os hozammal 5,55 g halványsárga lemezt nyerünk, a termék olvadáspontja 124,5-125,5 °C (az irodalmi érték 123-124 °C).

Elemzési eredmények a $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ képlet alapján:

számított: C % = 63,13; H % = 5,30; N % = 5,66;

talált: C % = 62,99; H % = 5,05; N % = 5,63.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,37 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,30 (2H, d, J = 7,1 Hz), 5,97 (2H, széles), 7,17-7,46 (6H, m).

IR (KBr): 3448, 3320, 1667, 1590, 1549 cm^{-1} .

2. Referencia példa

2-Amino-4-metil-5-(4-metoxi-fenil)-tiofén-3-karbonsav-etil-észter

16,5 g, 0,10 mól 4-metoxi-fenil-aceton, 12,2 g, 0,10 mól etil-ciano-acetát, 1,55 g, 20 mmól ammónium-acetát, 4,6 ml, 80 mmól ecetsav és 20 ml benzol

elegyét 24 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, miközben a reakcióelegyben képződő vizet Dean-Stark berendezés alkalmazásával eltávolítjuk. A reakcióelegyet lehűtés után vákuumban besűrítjük. A visszamaradó anyagot diklór-metán és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk, a szerves fázist vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk, ezután az oldószert vákuumban lepároljuk róla. A visszamaradó anyagot 30 ml etanolban oldjuk, és az oldathoz 3,21 g, 0,10 mól kenet és 10,4 ml, 0,10 mól dietil-amint adunk. Az elegyet 50-60 °C hőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd besűrítjük, és a visszamaradó anyagot etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldatról az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk, majd éter és hexán elegyből kristályosítjuk. 40 %-os hozammal 11,5 g halványsárga lemezt nyerünk, amelynek olvadáspontja 79-80 °C.

Elemzési eredmények a $C_{15}H_{17}NO_3S$ képlet alapján:

Számított: C % = 61,83; H % = 5,88; N % = 4,81; S % = 11,01;

Talált: C % = 61,81; H % = 5,75; N % = 4,74; S % = 10,82.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,37 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,28 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,31 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,05 (2H, széles s), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz); 7,27 (2H, d, J = 8,8 Hz).

IR (KBr): 3426, 3328, 1651, 1586, 1550, 1505, 1485 cm^{-1} .

FAB-MS m/z: 291 (M^+).

3. Referencia példa

4-Metoxi-fenil-aceton helyett különféle acetonszármazékok alkalmazásával az 1. táblázatban bemutatott vegyületeket állítjuk elő lényegében a 2. referencia példában leírt eljárással.

1. Táblázat

	Az (1) általános képletben			
3. Ref. példa Vegyület száma	R ²⁰	R ²¹	Hozam (%)	O.p. (°C)
1.	metil	fenil	40	64-65
2.	metil	2-metoxi-fenil	12	70-71

4. Referencia példa

{3-Etoxi-karbonil-5-(4-metoxi-fenil)-4-metil-tiofén-2-il}-amino-metilén-malonsav-dietil-észter

10 g, 343,3 mmól, a 2. referencia példa szerint előállított vegyülethez 7,45 g, 34,5 mmól dietil-etoxi-metilén-malonátot adunk. Az elegyet 2 órán át 120 °C hőmérsékleten keverjük, majd az elegyet lehűtjük, és étert adunk hozzá a kristályok kicsapására. A kicsapódott kristályokat szűrjük, éterrel még egyszer mosuk, majd foszfor-pentoxidon vákuumban szárítjuk. Így 90 %-os hozammal 14,2 g halványsárga kristályt nyerünk, amelynek olvadáspontja 122-123 °C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,41 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,34 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,25 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,38 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,45 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz); 7,31 (2H, d, J = 8,8 Hz); 8,22 (1H, d, J = 13,4 Hz), 12,74 (1H, d, J = 13,1 Hz).

IR (KBr): 2984, 1720, 1707, 1688, 1653, 1599, 1518, 1499 cm⁻¹.

5. Referencia példa

Kiindulási vegyületként a 3. referencia példa szerinti termékeket vagy kereskedelmi forgalomban kapható különféle tiofénszármazékokat alkalmazunk, és lényegében a 4. referencia példában leírt módon járunk el, így a 2. táblázatban bemutatott vegyületeket nyerjük.

2. Táblázat

	A (2) általános képletben			
5. Ref. példa Vegyület száma	R ²⁰	R ²¹	Hozam (%)	O.p. (°C)
1.	metil	fenil	92	108-109
2.	fenil	metil	92	137-138
3.	metil	H	92	132-133
4.	metil	2-metoxi-fenil	100	amorf

6. Referencia példa

{3-Karboxi-5-(4-metoxi-fenil)-4-metil-tiofén-2-il}-amino-metilén- -malonsav-dietil-észter

7,0 g, 15,2 mmól, a 4. referencia példa szerint előállított vegyület 20 ml dioxánban készült oldatához 5,0 g, 75,7 mmól kálium-hidroxid 30 ml etanolban készült oldatát adjuk 60-70 °C hőmérsékleten keverés mellett. Az elegyet 1 órán át a fenti hőmérséklettartományban keverjük, majd 1 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az elegyhez 40 ml, 80 mmól 2n hidrogén-kloridot adunk jég-hűtés mellett, majd vákuumban besűrítjük. A kapott sárga, kristályos csapadékot szűrjük, hideg vízzel és etanollal mossuk, majd foszfor-pentoxidon vákuumban szárítjuk. 93 %-os hozammal 6,1 g sárga port nyerünk, amelynek olvadáspontja 184-187 °C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,30 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,15 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,24 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,08 (1H, d, J = 13,6 Hz), 12,41 (1H, d, J = 13,6 Hz).

IR (KBr): 3422, 2980, 1719, 1653, 1607, 1551, 1512 cm⁻¹.

7. Referencia példa

Az 5. referencia példa szerint előállított vegyületek kiindulási anyagként való alkalmazásával, lényegében a 6. referencia példában leírt módon állítjuk elő a 3. táblázatban bemutatott vegyületeket.

3. Táblázat

	A (3) általános képletben			
7. Ref. példa Vegyület száma	R ²⁰	R ²¹	Hozam (%)	O.p. (°C)
1.	metil	fenil	98	187-190
2.	fenil	metil	65	173-175
3.	metil	H	94	187-189
4.	metil	2-metoxi-fenil	88	167-169

8. Referencia példa

4-Hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav- -etil-észter

90 ml polifoszforsav-észterhez (PPE) 6,0 g, 13,8 mmól, a 6. referencia példa szerint előállított vegyületet adunk kis részletekben 190 °C hőmérsékleten, keverés mellett. Az elegyet 30 percig a fentivel azonos hőmérsékleten keverjük, majd jeges vízbe öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban ledesztilláljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk, 77 %-os hozammal 3,65 g sárga port nyerünk. Elem-analízis céljára a port etanolból átkristályosítjuk, így sárga kristályokat nyerünk, amelyek olvadáspontja 162-163 °C.

Elemzési eredmények a C₁₈H₁₇NO₄S képlet alapján:

Számított: C % = 62,96; H % = 4,99; N % = 4,08; S % = 9,34;

Talált: C % = 62,89; H % = 5,04; N % = 4,01; S % = 9,34.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,47 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,63 (3H, s), 4,87 (3H, s), 4,49 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,99 (2H, d, $J = 8,8$ Hz); 7,44 (2H, d, $J = 8,8$ Hz); 8,84 (1H, s), 12,11 (1H, s).

IR (KBr): 3434, 2992, 1692, 1601, 1582, 1535, 1504 cm^{-1} .

FAB-MS m/z : 344 (MH^+).

9. Referencia példa

Kiindulási anyagként a 7. referencia példa szerint előállított vegyületeket alkalmazva, lényegében a 8. referencia példa szerinti eljárást követve állítjuk elő a 4. táblázatban bemutatott vegyületeket.

4. Táblázat

	A (4) általános képletben			
9. Ref. példa Vegyület száma	R^{20}	R^{21}	Hozam (%)	O.p. ($^{\circ}\text{C}$)
1.	metil	fenil	60	155-157
2.	fenil	metil	69	146-147
3.	metil	H	21	175-177
4.	metil	2-metoxi-fenil	73	amorf

10. Referencia példa

4-Hidroxi-2-(4-nitro-fenil)-3-metil-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter

3,76 g, 12,0 mmól, a 9. referencia példa szerinti 1. vegyület 10 ml tömény kénsavban készült oldatához cseppenként, jéghűtés mellett hozzáadjuk 1,27 g, 15,0 mmól nátrium-nitrát 5 ml tömény kénsavban készült oldatát. Az elegyet 30 percig a fenti hőmérsékleten keverjük, majd jeges vízbe öntjük és kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk róla az oldószert. A vissza-

maradó anyagot szilikagélen kromatografálva sárga port nyerünk, amelyet etanolból átkristályosítva 41 %-os hozammal 1,75 g sárga, kristályos terméket nyerünk, amelynek olvadáspontja 260-261 °C.

Elemzési eredmények a $C_{17}H_{14}N_2O_5S$ képlet alapján:

számított: C % = 56,98; H % = 3,94; N % = 7,82;

talált: C % = 56,66; H % = 3,91; N % = 7,86.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,49 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,70 (3H, s), 4,51 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,8 Hz); 8,34 (2H, d, J = 8,8 Hz); 8,89 (1H, s), 12,27 (1H, s).

IR (KBr): 3002, 1692, 1605, 1514, 1350, 1290 cm^{-1} .

FAB-MS m/z: 358 (MH^+).

11. Referencia példa

4-Hidroxi-5-hidroxi-metil-2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-tieno[2,3-b]piridin

0,0326 g, 0,87 mmól lítium-alumínium-hidrid 6 ml vízmentes tetrahidrofurános szuszpenziójához cseppenként hozzáadjuk 0,20 g, 0,58 mmól, a 8. referencia példa szerint előállított vegyület 3 ml vízmentes tetrahidrofuránban készült oldatát. Az adagolást szobahőmérsékleten végezzük (ezen itt, és a továbbiakban is 15-35 °C hőmérséklettartományt értünk). Az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd Rochelle só vizes oldatát adjuk hozzá. A kapott csapadékot kiszűrjük, ebben az eljárásban kívánt esetben a reakcióelegyet a reakció teljessé tételére visszafolyatós hűtő alatt forralhatjuk. A csapadékot etil-alkohollal és kloroformmal mossuk, a mosófolyadékokat a szűrlettel egyesítjük, majd vákuumban besűrítjük. A visszamaradó anyagot etil-acetát és vizes nátrium-klorid-oldat között megosztjuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldatról az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 74 %-os hozammal 0,13 g fehér, kristályos anyagot nyerünk, amelynek olvadáspontja >300 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,55 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,41 (2H, s), 7,03 (2H, d, $J = 8,8$ Hz); 7,40 (2H, d, $J = 8,8$ Hz); 7,75 (1H, s).

IR (KBr): 3210, 2930, 1613, 1506, 1255 cm^{-1} .

FAB-MS m/z : 302 (MH^+).

12. Referencia példa

2-Benzoil-4-hidroxi-3-metil-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter

5,0 g, 15,3 mmól, a 7. referencia példa szerinti 3. vegyület és 8,6 g, 64,5 mmól vízmentes alumínium-klorid 100 ml nitro-metánban készült elegyéhez cseppenként, fokozatosan, nitrogéngáz atmoszférában, jéghűtés mellett hozzáadunk 3,6 ml, 31,0 mmól benzoil-kloridot. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át, majd 50 °C hőmérsékleten 14 órán át keverjük, majd jeges vízbe öntjük, és ezután etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk róla az oldószert. 7,58 g barnás port nyerünk, amelyet kis részletekben, keverés mellett, 120 °C hőmérsékleten polifoszorsav-észterhez (PPE) adunk. Az elegyet a fenti hőmérsékleten 90 percig keverjük, majd jeges vízbe öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk, így 16 %-os hozammal 0,82 g sárga port nyerünk. Ebből elem-analízis céljára egy mintát kloroform és metanol elegyből átkristályosítunk, a kapott sárga, kristályos anyag olvadáspontja 241-243 °C.

Elemzési eredmények a $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C % = 62,51; H % = 4,52; N % = 4,05;

talált: C % = 62,77; H % = 4,22; N % = 4,30.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ : 1,49 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,71 (3H, s), 4,53 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,49-7,70 (3H, m), 8,96 (1H, s).

IR (KBr): 3004, 1692, 1638, 1603, 1582, 1537, 1431 cm^{-1} .

13. Referencia példa

2-Fenil-acetil-4-hidroxi-3-metil-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter

10,0 g, 30,55 mmól, a 7. referencia példa szerinti 3. vegyület alkalmazásával, lényegében a 12. referencia példában leírttal azonos eljárással, de benzoil-klorid helyett fenil-acetil-klorid alkalmazásával nyerjük a cím szerinti vegyületet 14 %-os hozammal 1,47 g mennyiségben. A termék olvadáspontja 208-214 °C.

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{17}NO_4S \cdot 0,1EtOAc$ képlet alapján:

számított: C % = 63,98; H % = 4,93; N % = 3,85;

talált: C % = 64,25; H % = 4,66; N % = 3,52.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$ - CD_3OD) δ : 1,47 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,99 (3H, s), 4,20 (2H, s), 4,49 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,26-7,41 (5H, m), 8,96 (1H, s), 12,50 (1H, s).

IR (KBr): 3424, 2986, 1694, 1601, 1580, 1535, 1495, 1439 cm^{-1} .

14. Referencia példa

2-Bróm-4-hidroxi-3-metil-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter

17,8 g, 54,4 mmól, a 7. referencia példa szerinti 3. vegyület és 22 ml, 0,272 mmól piridin 120 ml kloroformban készült oldatához cseppenként, fokozatosan hozzáadjuk 3,4 ml, 66,0 mmól bróm 30 ml kloroformban készült oldatát. Az elegyet szobahőmérsékleten 40 percig keverjük, majd vákuumban besűrítjük. A visszamaradó anyaghoz híg hidrogén-klorid-oldatot adunk, és a kapott kristályos csapadékot szűrjük, vízzel és kevés hideg éterrel mossuk, majd foszfor-pentoxidon vákuumban szárítjuk. 20 g barna port nyerünk. Ezt a port kis részletekben 120 °C hőmérsékleten keverés mellett 100 ml polifoszforsav-észterhez (PPE) adjuk, majd az elegyet 90 percig a fenti hőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet jeges vízbe öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, és az extraktumot vizes sóoldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldatról az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot szilika-

gélén kromatografáljuk. 58 %-os hozammal 9,93 g halványsárga port nyerünk. Ebből a termékből egy mintát elem-analízis céljára kloroform és metanol elegyéből átkristályosítunk. Színtelen tűkristályokat nyerünk, amelyek olvadáspontja 214-216 °C.

Elemzési eredmények a $C_{11}H_{10}NO_3SBr$ képlet alapján:

számított: C % = 41,79; H % = 3,19; N % = 4,43;

talált: C % = 41,55; H % = 3,14; N % = 4,53.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$ - CD_3OD) δ : 1,47 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,60 (3H, s), 4,50 (2H, q, J = 7,1 Hz), 8,82 (1H, s).

IR (KBr): 2990, 1694, 1605, 1578, 1533 cm^{-1} .

15. Referencia példa

2-Bróm-4-hidroxi-3-metil-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter

(alternatív eljárás a 14. referencia példa szerinti vegyület előállítására)

0,24 g, 1,01 mmól, a 9. referencia példa szerinti 3. vegyület, 10,198 g, 1,11 mmól N-bróm-szukcinimid és 10 ml kloroform elegyét 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet lehűtjük, majd vizes nátrium-klorid-oldatba öntjük, és kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk róla. A visszamaradó anyagot szilikagélén kromatografáljuk, sárga port nyerünk, amelyet kloroform és metanol elegyéből átkristályosítunk. 91 %-os hozammal 0,29 g színtelen tűkristályt nyerünk, amelynek olvadáspontja 214-216 °C.

16. Referencia példa

7-Benzoil-4,7-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-4-oxo-tieno[2,3-b]-piridin-5-karbonsav-etil-észter

5 g, 14,6 mmól, a 8. referencia példa szerinti vegyület 100 ml piridinben készült oldatához jégűtés mellett 1,78 ml, 15,3 mmól benzoil-kloridot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 150 percig keverjük, majd 1 ml etanolt adunk

hozzá, és vákuumban besűrítjük. A visszamaradó anyagot diklór-metán és telített vizes nátrium-klorid-oldat között megosztjuk, a vizes fázist diklór-metánnal extraháljuk, majd a szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldatról az oldószert ledesztilláljuk, és a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk, majd etanolból kristályosítjuk. 98 %-os hozammal 6,41 g fehér, kristályos anyagot nyerünk, amelynek olvadáspontja 110-112 °C.

Elemzési eredmények a $C_{25}H_{21}NO_5S$ képlet alapján:

számított: C % = 67,10; H % = 4,73; N % = 3,13;

talált: C % = 66,95; H % = 4,68; N % = 2,93.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,14 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,42 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,26 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,98 (2H, d, J = 6,7 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,70 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,27 (2H, d, J = 7,0 Hz), 9,14 (1H, s).

IR (KBr): 2972, 1717, 1607, 1580, 1522, 1502 cm^{-1} .

17. Referencia példa

7-Benzoil-3-bróm-metil-4,7-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter

6,39 g, 14,3 mmól, a 16. referencia példa szerinti vegyület, 2,67 g, 15 mmól N-bróm-szukcinimid, 0,47 g, 2,86 mmól α,α' -azobiszizobutironitril és 100 ml szén-tetraklorid elegyét visszafolyató hűtő alatt 1 órán át forraljuk. Az elegyet lehűtjük, az oldhatatlan anyagokat kiszűrjük, a szűrletet kloroformmal hígítjuk, majd a szerves fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldatról az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a visszamaradó anyagot etil-acetátból kristályosítjuk. 93 %-os hozammal 7,02 g színtelen tűkristályt nyerünk, amelynek olvadáspontja 124-126 °C.

Elemzési eredmények a $C_{25}H_{20}NO_5SBr$ képlet alapján:

számított: C % = 57,04; H % = 3,83; N % = 2,66;

talált: C % = 57,16; H % = 3,85; N % = 2,70.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,14 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,88 (3H, s), 4,26 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,68 (2H, s), 7,04 (2H, d, $J = 8,8$ Hz); 7,53-7,75 (5H, m), 8,35 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 9,20 (1H, s).

IR (KBr): 2984, 1717, 1605, 1502 cm^{-1} .

18. Referencia példa

3-(N-Benzil-N-metil-amino-metil)-4-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter

6,73 g, 12,8 mmól, a 17. referencia példa szerinti vegyület, 2,30 ml, 13,4 mmól N-etil-diizopropil-amin, 1,73 ml, 13,4 mmól N-benzil-metil-amin és 100 ml dimetil-formamid elegyét szobahőmérsékleten 40 percig keverjük. Az elegyről az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot diklór-metán és telített vizes nátrium-klorid-oldat között megosztjuk, a szerves fázist vízzel mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldatról az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a visszamaradó anyagot 100 ml diklór-metán és 50 ml etanol elegyében oldjuk. Az oldathoz jég-hűtés mellett 0,88 g, 13 mmól nátrium-etoxid 50 ml etanolban készült oldatát adjuk, majd az elegyet 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet ecetsavval semlegesítjük, az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a visszamaradó anyagot diklór-metán és víz között megosztjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk, és etanolból kristályosítjuk. 73 %-os hozammal 4,32 g színtelen tűkristályt nyerünk, amelynek olvadáspontja 175-177 °C.

Elemzési eredmények a $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ képlet alapján:

számított: C % = 67,51; H % = 5,67; N % = 6,06;

talált: C % = 67,43; H % = 5,72; N % = 6,06.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,45 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,35 (3H, s), 3,75 (2H, széles s); 3,89 (3H, s), 3,92 (2H, s), 4,44 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 7,01 (2H, d, $J = 6,7$ Hz), 7,21-7,37 (7H, m); 8,87 (1H, s).

IR (KBr): 3424, 3000, 1686, 1607, 1504 cm^{-1} .

19. Referencia példa

2-Amino-4-metil-5-(4-nitro-fenil)-tiofén-3-karbonsav-etil-észter

Lényegében az 1. referencia példában leírt módon, de 4-metoxi-fenil-aceton helyett 35,0 g, 195 mmól 4-nitro-fenil-aceton, 23 g, 19,5 mmól etil-ciano-acetát, 3,1 g, 40 mmól ammónium-acetát, 9,1 ml, 159 mmól ecetsav, 5,0 g, 160 mmól kén és 16,0 ml, 160 mmól dietil-amin alkalmazásával állítjuk elő a cím szerinti vegyületet. 52 %-os hozammal 22,2 g színtelen kristályt nyerünk, amelynek olvadáspontja éter és hexán elegyéből való átkristályosítás után 168-170 °C.

Elemzési eredmények a $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ képlet alapján:

számított: C % = 54,89; H % = 4,61; N % = 9,14;

talált: C % = 54,83; H % = 4,90; N % = 9,09.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,40 (3H, s), 4,34 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,27 (2H, széles s); 7,48 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,23 (2H, d, J = 8,7 Hz).

IR (KBr): 3446, 3324, 1667, 1580, 1545, 1506, 1491, 1475, 1410, 1332 cm^{-1} .

20. Referencia példa

2,4(1H,3H)-Dioxo-5-metil-6-(4-metoxi-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-3-ecetsav-etil-észter

5,00 g, 17,20 mmól, az 1. referencia példa szerinti vegyület oldatához 2,90 ml, 25,80 mmól etil-izocianáto-acetátot adunk. Az elegyet 6 órán át 45 °C hőmérsékleten keverjük, majd vákuumban besűrítjük. A visszamaradó anyagot 6 ml etanolban oldjuk, ehhez 30 ml etanolból és 0,79 g, 34,30 mmól nátriumból készített nátrium-etoxidot adunk. Az elegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 18 ml, 36 mmól 2 n hidrogén-kloridot adunk hozzá. Az etanolt vákuumban ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot szűrjük, víz és etanol elegyével mossuk, majd vákuumban szárítjuk. A visszamaradó anyagot etanolból

átkristályosítva 89 %-os hozammal 5,70 g fehér tűkristályt nyerünk, amelynek olvadáspontja 164-165 °C.

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{18}N_2O_5S$ képlet alapján:

számított: C % = 57,74; H % = 4,85; N % = 7,48;

talált: C % = 57,78; H % = 5,03; N % = 7,45.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,45 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,26 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,78 (2H, s), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz); 7,31 (2H, d, J = 8,8 Hz); 10,58 (1H, s).

IR (KBr): 2914, 1742, 1713, 1655, 1605, 1568, 1528, 1499 cm^{-1} .

21. Referencia példa

Kiindulási anyagként a 2., 3. és 19. referencia példák szerinti vegyületeket alkalmazva a 20. referencia példában leírt eljárással állítjuk elő az 5. táblázatban szereplő vegyületeket.

5. Táblázat

	Az (5) általános képletben			
21. Ref. példa Vegyület száma	R^{33}	R^{34}	Hozam (%)	O.p. (°C)
1.	etil-acetát	H	85	119-120
2.	metil	metoxi	84	273-276
3.	fenil	metoxi	85	>300
4.	fenil	nitro	84	>300
5.	benzil	metoxi	92	241-242
6.	4-metoxi-fenil	metoxi	99	>300
7.	ciklohexil	metoxi	84	275-276
8.	2-metoxi-fenil	metoxi	81	257-258
9.	3-metoxi-fenil	metoxi	93	>300
10.	2-klór-fenil	metoxi	95	285-286

	Az (5) általános képletben			
21. Ref. példa Vegyület száma	R ³³	R ³⁴	Hozam (%)	O.p. (°C)
11.	3-klór-fenil	metoxi	97	>300
12.	4-klór-fenil	metoxi	95	>300

22. Referencia példa

2,4(1H,3H)-Dioxo-6-(4-nitro-fenil)-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-3- -ecetsav-etil-észter

2,20 g, 6,39 mmól, a 21. referencia példa szerinti 1. vegyülethez 12 ml tömény kénsavat adunk. Az elegyhez cseppenként, jégűtés mellett hozzáadjuk 550 mg, 6,47 mmól nátrium-nitrát tömény kénsavban készűlt oldatát, majd az elegyet jégűtés mellett 1 órán át keverűk. Ezután az elegyet jeges vízbe öntűk, etil-acetáttal extrahálűk, az extraktumot vizes nátrium-klorid-oldattal mosűk, majd magnézium-szulfáton szárítűk. Az oldatról az oldószert vákuumban ledesztillálűk, a visszamaradó anyagot szilikagélén kromatografálűk, 52 %-os hozammal 1,30 g sárgás, szilárd anyagot nyerűk. Ezt etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítva 277-280 °C olvadáspontű sárga kristályokat nyerűk.

Elemzési eredmények a C₁₇H₁₅N₃O₆S 0,4H₂O képlet alapján:

számított: C % = 51,48; H % = 4,01; N % = 10,59;

talált: C % = 51,64; H % = 3,79; N % = 10,61.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,56 (3H, s), 4,28 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,79 (2H, s), 7,57 (2H, d, J = 8,8 Hz); 8,30 (2H, d, J = 8,8 Hz); 10,30 (1H, s).

IR (KBr): 1748, 1719, 1663, 1522, 1460 cm⁻¹.

23. Referencia példa

2,4(1H,3H)-Dioxo-1-(2-fluor-benzil)-6-(4-nitro-fenil)-5-metil-tieno[2,3-d]- -pirimidin-3-ecetsav-etil-észter

700 mg, 1,80 mmól, a 22. referencia példa szerint előállított vegyület 10 ml dimetil-formamidban készült oldatához 372 mg, 2,70 mmól kálium-karbonátot, 299 mg, 1,80 mmól kálium-jodidot és 0,43 ml, 3,60 mmól 2-fluor-benzil-kloridot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezután az elegyet besűrítjük, a visszamaradó anyagot etil-acetát és vizes nátrium-klorid-oldat között megosztjuk, majd a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumot vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot szilikagélén kromatografálva 56 %-os hozammal 500 mg fehér port nyerünk, amelynek olvadáspontja 155-158 °C.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{20}N_3O_6SF \cdot 0,5H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 56,91; H % = 4,18; N % = 8,30;

talált: C % = 56,74; H % = 3,84; N % = 8,25.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,84 (3H, s), 4,27 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,84 (2H, s), 5,30 (2H, s), 7,06-7,33 (4H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,9 Hz).

IR (KBr): 1748, 1711, 1673, 1520, 1491 cm^{-1} .

24. Referencia példa

A 21. referencia példa szerinti vegyületekből kiindulva a 23. referencia példában leírt eljárással állítjuk elő a 6. táblázatban bemutatott vegyületeket.

6. Táblázat

	A (6) általános képletben				
24. Ref. példa Vegyület száma	R ³³	R ³⁵	R ³⁴	Hozam (%)	O.p. (°C)
1.	etil-acetát	2-fluor	metoxi	87	127-128

	A (6) általános képletben				
24. Ref. példa Vegyület száma	R ³³	R ³⁵	R ³⁴	Hozam (%)	O.p. (°C)
2.	metil	2-metoxi	metoxi	92	174-175
3.	metil	2-fluor	metoxi	97	179-180
4.	fenil	2-metoxi	metoxi	93	240-241
5.	fenil	2-fluor	metoxi	96	252-253
6.	fenil	2-fluor	nitro	87	294-295
7.	fenil	3-fluor	metoxi	88	215-217
8.	fenil	4-fluor	metoxi	66	209-212
9.	fenil	2,4-difluor	metoxi	73	227-228
10.	fenil	2,6-difluor	metoxi	87	291-292
11.	fenil	2-klór, 6- -fluor	metoxi	91	287-288
12.	fenil	2-metil-tio	metoxi	81	239-240
13.	benzil	2-fluor	metoxi	86	124-126
14.	benzil	2,6-difluor	metoxi	82	161-163
15.	4-metoxi- -fenil	2-fluor	metoxi	87	270-272
16.	4-metoxi- -fenil	2,6-difluor	metoxi	83	>300
17.	ciklohexil	2-fluor	metoxi	79	172-173
18.	ciklohexil	2,6-difluor	metoxi	73	207-208
19.	fenil	2,6-difluor	nitro	93	280-282
20.	2-metoxi- -fenil	2-fluor	metoxi	84	195-198

	A (6) általános képletben				
24. Ref. példa Vegyület száma	R ³³	R ³⁵	R ³⁴	Hozam (%)	O.p. (°C)
21.	2-metoxi- -fenil	2,6-difluor	metoxi	86	205-208
22.	3-metoxi- -fenil	2-fluor	metoxi	89	241-242
23.	3-metoxi- -fenil	2,6-difluor	metoxi	85	253-255
24.	2-klór-fenil	2-fluor	metoxi	91	220-221
25.	2-klór-fenil	2,6-difluor	metoxi	83	178-182
26.	3-klór-fenil	2-fluor	metoxi	90	247-248
27.	3-klór-fenil	2,6-difluor	metoxi	93	278-279
28.	4-klór-fenil	2-fluor	metoxi	79	269-270
29.	4-klór-fenil	2,6-difluor	metoxi	91	>300

25. Referencia példa

5-Bróm-metil-2,4(1H,3H)-dioxo-1-(2-fluor-benzil)-6-(4-nitro-fenil)- -tieno[2,3-d]pirimidin-3-ecetsav-etil-észter

0,300 g, 0,603 mmól a 23. referencia példa szerinti vegyület, 0,107 g, 0,603 mmól N-bróm-szukcinimid, 10 mg, 0,60 mmól α,α' -azobiszizobutironitril és 15 ml szén-tetraklorid elegyét 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet lehűtjük, az oldhatatlan anyagot kiszűrjük belőle, majd a szűrletet kloroformmal hígítjuk. A szerves fázist vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot etil-acetátból átkristályosítva 82 %-os hozammal 0,284 g színtelen tűkristályt nyerünk, amelynek olvadáspontja 165-167 °C.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{19}N_3O_6SBrF$ képlet alapján:

számított: C % = 50,01; H % = 3,32; N % = 7,29;

talált: C % = 49,87; H % = 3,27; N % = 7,23.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,26 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,78 (2H, s), 4,86 (2H, s), 5,30 (2H, s), 7,07-7,37 (4H, m), 7,75 (2H, d, J = 8,8 Hz); 8,33 (2H, d, J = 8,8 Hz).

IR (KBr): 1713, 1673, 1524, 1477 cm^{-1} .

26. Referencia példa

A 24. referencia példa szerinti vegyületekből kiindulva a 25. referencia példa szerinti eljárással állítjuk elő a 7. táblázatban bemutatott vegyületeket.

7. Táblázat

24. Ref. példa Vegyület száma	A (7) általános képletben			Hozam (%)	O.p. (°C)
	R^{33}	R^{35}	R^{34}		
1.	etil-acetát	2-fluor	metoxi	70	152-153
2.	metil	2-metoxi	metoxi	63	173-176
3.	metil	2-fluor	metoxi	82	175-177
4.	fenil	2-metoxi	metoxi	93	240-241
5.	fenil	2-fluor	metoxi	86	230-233
6.	fenil	2-fluor	nitro	86	224-225
7.	fenil	3-fluor	metoxi	84	215-216
8.	fenil	4-fluor	metoxi	84	232-233
9.	fenil	2,4-difluor	metoxi	84	230-231
10.	fenil	2,6-difluor	metoxi	87	250-252
11.	fenil	2-klór, 6- -fluor	metoxi	86	255-257
12.	fenil	2-metil-tio	metoxi	90	212-214

	A (7) általános képletben				
24. Ref. példa Vegyület száma	R ³³	R ³⁵	R ³⁴	Hozam (%)	O.p. (°C)
13.	benzil	2-fluor	metoxi	83	132-134
14.	benzil	2,6-difluor	metoxi	89	154-155
15.	4-metoxi- -fenil	2-fluor	metoxi	88	226-228
16.	4-metoxi- -fenil	2,6-difluor	metoxi	80	249-251
17.	ciklohexil	2-fluor	metoxi	86	149-151
18.	ciklohexil	2,6-difluor	metoxi	77	192-194
19.	fenil	2,6-difluor	nitro	94	228-229
20.	2-metoxi- -fenil	2-fluor	metoxi	77	180-181
21.	2-metoxi- -fenil	2,6-difluor	metoxi	79	212-214
22.	3-metoxi- -fenil	2-fluor	metoxi	82	234-235
23.	3-metoxi- -fenil	2,6-difluor	metoxi	88	255-256
24.	2-klór-fenil	2-fluor	metoxi	85	175-178
25.	2-klór-fenil	2,6-difluor	metoxi	88	191-193
26.	3-klór-fenil	2-fluor	metoxi	81	243-246
27.	3-klór-fenil	2,6-difluor	metoxi	92	270-273
28.	4-klór-fenil	2-fluor	metoxi	84	271-274
29.	4-klór-fenil	2,6-difluor	metoxi	78	265-268

27. Referencia példa

5-Benzil-metil-amino-metil-2,4(1H,3H)-dioxo-1-(2-fluor-benzil)-6-nitro-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-3-ecetsav-etil-észter-hidrogén-klorid

0,270 g, 0,47 mmól, a 25. referencia példa szerinti vegyület 10 ml dimetil-formamidban készült oldatához jégűtés mellett 0,12 ml, 0,710 mmól etil-diizopropil-amint és 0,07 ml, 0,56 mmól benzil-metil-amint adunk. Az elegyet 20 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet besűritjük, és a visszamaradó anyagot etil-acetát és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk róluk az oldószert. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografálva 100 %-os hozammal 0,297 g színtelen olajat nyerünk. Ennek az olajnak etil-acetátos oldatához jégűtés mellett 1 n éteres hidrogén-kloridot adunk. Az elegyet 10 percig a fenti hőmérsékleten keverjük, majd vákuumban besűritjük, és a visszamaradó anyagot etil-acetát és éter elegyéből kristályosítjuk. Így 0,084 g fehér, kristályos anyagként a megfelelő hidrogén-kloridot nyerjük. A hidrogén-klorid-só olvadáspontja 120-128 °C.

Elemzési eredmények a $C_{32}H_{29}N_4O_6SF \cdot HCl \cdot H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 57,27; H % = 4,81; N % = 8,35;

talált: C % = 57,23; H % = 4,55; N % = 8,42.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [szabad amin] δ : 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,16 (3H, s), 3,61 (2H, s), 3,97 (2H, s), 4,27 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,87 (2H, s), 5,31 (2H, s), 7,10-7,35 (9H, m), 7,97 (2H, d, J = 8,8 Hz); 8,23 (2H, d, J = 8,8 Hz).

IR (KBr) [hidrogén-klorid]: 1711, 1665, 1522, 1493 cm^{-1} .

1. Példa

4,7-Dihidro-7-(2-metoxi-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-4-oxo- -tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter

123 mg, 3,08 mmól 60 %-os olajos nátrium-hidrid 3 ml dimetil-formamidban készült szuszpenziójához cseppenként, nitrogéngáz atmoszférában, jégűtés mellett hozzáadjuk 1,0 g, 2,91 mmól, a 8. referencia példa szerinti vegyület 20 ml dimetil-formamidban készült oldatát. Az elegyet jégűtés mellett 30 percig keverjük, majd cseppenként hozzáadjuk 0,92 g, 5,87 mmól 2-metoxi-benzil-klorid 3 ml dimetil-formamidban készült oldatát. Az elegyet 23 órán át szobahőmérsékleten, majd 2 órán át 70 °C hőmérsékleten keverjük. Az elegyet besűrítjük, a visszamaradó anyagot etil-acetát és vizes ammónium-klorid-oldat között megosztjuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografálva 70 %-os hozammal 0,95 g halványsárga, amorf terméket nyerünk. Ebből az anyagból elem-analízis céljára egy mintát kristályosítunk át diklór-metán és éter elegyéből, 165-167 °C olvadáspontú sárga, prizmás kristályú anyagot nyerünk.

Elemzési eredmények a $C_{26}H_{25}NO_5S \cdot 0,5H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 66,08; H % = 5,55; N % = 2,96;

talált: C % = 66,33; H % = 5,44; N % = 2,74.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,65 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,39 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,16 (2H, s), 6,92-7,00 (4H, m), 7,21-7,41 (4H, m), 8,41 (1H, s).

IR (KBr): 2980, 1727, 1684, 1609, 1590, 1497, 1464 cm^{-1} .

2. Példa

Kiindulási anyagul a 8. referencia példa szerinti vegyületet alkalmazzuk, lényegében az 1. példa szerinti eljárással járunk el, így a 8. táblázatban bemutatott vegyületeket nyerjük.

8. Táblázat

2. Példa Vegyület száma	A (8) általános képletben R	Hozam (%)	O.p. (°C)
1.	H	49	170-172
2.	3-metoxi	71	153-155
3.	4-metoxi	72	132-134
4.	2-metil	63	199-201
5.	2-acetoxi	52	154-156
6.	2-metil-tio	49	152-154
7.	4-nitro	97	98-99
8.	4-(2-ciano-fenil)	62	134-136
9.	4-(2-terc-butoxi-karbonil)-fenil	76	120-122

3. Példa

Kiindulási anyagként a 9. és 10. referencia példa szerinti vegyületek alkalmazásával, lényegében az 1. példa szerinti eljárással állítjuk elő a 9. táblázatban bemutatott vegyületeket.

9. Táblázat

3. példa Vegyület száma	A (7) általános képletben			Hozam (%)	O.p. (°C)
	R ³¹	R ³²	R ³⁶		
1.	metil	4-nitro-fenil	2-metoxi-benzil	69	194-195
2.	metil	fenil	2-metoxi-benzil	91	amorf
3.	fenil	metil	2-metoxi-benzil	73	184-186
4.	metil	benzil	2-metoxi-fenil	47	65-70

3. példa	A (7) általános képletben				
Vegyület száma	R ³¹	R ³²	R ³⁶	Hozam (%)	O.p. (°C)
5.	metil	fenil-acetil	2-metoxi-fenil	64	167-170
6.	metil	2-metoxi-fenil	2-metoxi-fenil	57	194-196
7.	metil	bróm	2-metoxi-fenil	90	161-163
8.	metil	4-nitro-fenil	2-fluor-benzil	90	184-186
9.	metil	4-metoxi-fenil	2-fluor-benzil	81	117-120
10.	metil	4-metoxi-fenil	2,6-difluor-benzil	80	amorf
11.	metil	4-nitro-fenil	2,6-difluor-benzil	81	215-217
12.	metil	4-nitro-fenil	2-klór-6-fluor-benzil	80	211-213
13.	metil	fenil	2,6-difluor-benzil	90	184-186
14.	metil	fenil	2-klór-6-fluor-benzil	86	171-173
15.	metil	4-metoxi-fenil	1-naftil	74	193-195
16.	metil	4-metoxi-fenil	2-metoxi-fenetil	50	134-136
17.	metil	4-metoxi-fenil	fenetil	54	182-184
18.	metil	4-metoxi-fenil	3-fenil-propil	62	147-149
19.	metil	4-metoxi-fenil	cinnamil	64	170-172
20.	metil	4-metoxi-fenil	3-pikolil	28	142-144
21.	metil	bróm	2-fluor-benzil	78	211-213
22.	metil	bróm	2,6-difluor-benzil	73	175-176

4. Példa

4,7-Dihidro-5-hidroxi-metil-7-(2-metoxi-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin

0,12 g, 0,40 mmól, a 11. referencia példa szerinti vegyület 10 ml dimetil-formamidban készült oldatához szobahőmérsékleten 0,083 g, 0,60 mól kálium-karbonátot, 0,094 g, 0,60 mól 2-metoxi-benzil-kloridot és 0,033 g, 0,20 mmól kálium-jodidot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 90 percig, majd 50 °C hőmérsékleten 2 órán át keverjük. Az elegyet ezután besűrítjük, a visszamaradó anyagot diklór-metán és víz között megosztjuk. A vizes fázist diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumot vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk róla. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografálva halványsárga amorf anyagot nyerünk, amelyet etil-acetátból átkristályosítva színtelen kristályos anyagot nyerünk. A termék olvadáspontja 153-156 °C.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{23}NO_4S$ képlet alapján:

számított: C % = 68,39; H % = 5,50; N % = 3,32;

talált: C % = 68,11; H % = 5,58; N % = 3,24.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,67 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,59 (2H, s), 5,12 (2H, s), 6,90-7,00 (4H, m), 7,15 (1H, d), 7,3-7,4 (3H, m), 7,45 (1H, s).

IR (KBr): 3400, 2936, 2838, 1618, 1547, 1504, 1249 cm^{-1} .

5. Példa

5-Acetoxi-metil-4,7-dihidro-7-(2-metoxi-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin

0,400 g, 0,96 mmól, a 4. példa szerint előállított vegyület piridinben készült oldatához szobahőmérsékleten 1,78 g, 19,0 mmól vízmentes ecetsavat adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd besűrítjük. A visszamaradó anyagot etil-acetát és híg hidrogén-klorid között osztjuk meg. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot szilikagélen kromatografáljuk,

majd az így kapott színtelen, amorf anyagot etil-éterből átkristályosítjuk. 100 %-os hozammal 0,46 g színtelen, kristályos anyagot nyerünk, amelynek olvadáspontja 158-159 °C.

Elemzési eredmények a $C_{26}H_{25}NO_5S$ képlet alapján:

számított: C % = 67,37; H % = 5,44; N % = 3,02;

talált: C % = 67,09; H % = 5,09; N % = 3,06.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 2,07 (3H, s), 2,67 (3H, s); 3,84 (3H, s), 3,86 (3H, s), 5,11 (2H, s), 5,12 (2H, s), 6,90-7,00 (4H, m), 7,18 (2H, d, J = 7,7 Hz); 7,3-7,4 (3H, m), 7,69 (1H, s).

IR (KBr): 1752, 1626, 1578, 1508, 1506, 1255 cm^{-1} .

6. Példa

3-Bróm-metil-4,7-dihidro-7-(2-metoxi-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter

0,35 g, 0,755 mmól, az 1. példa szerinti vegyület, 0,135 g, 0,758 mmól N-bróm-szukcinimid, 13 mg, 0,079 mmól α,α' -azobiszizobutironitril és 5 ml széntetraklorid elegyét 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet lehűtjük, az oldhatatlan anyagokat kiszűrjük belőle, és a szűrletet kloroformmal hígítjuk. A szerves fázist vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldatról az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot etil-acetátból kristályosítjuk. 66 %-os hozammal 0,272 g színtelen tűkristályt nyerünk, amelynek olvadáspontja 200-201 °C.

Elemzési eredmények a $C_{26}H_{24}NO_5SBr$ képlet alapján:

számított: C % = 57,57; H % = 4,46; N % = 2,58;

talált: C % = 57,75; H % = 4,31; N % = 2,31.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,86 (6H, s), 4,40 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,05 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,92-7,04 (4H, m), 7,23-7,28 (1H, m), 7,34-7,43 (1H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,46 (1H, s).

IR (KBr): 2980, 1725, 1607, 1588, 1497 cm^{-1} .

7. Példa

A 3., 4., 19., 65., 66. és 73. példák szerinti vegyületeket alkalmazzuk kiindulási anyagokként, és lényegében a 6. példában leírt eljárást alkalmazzuk, így a 10. táblázatban bemutatott vegyületeket nyerjük.

10. Táblázat

7. példa A vegyület száma	A (10) általános képletben				Hozam (%)	O.p. (°C)
	R ³¹	R ³²	R ³⁷	R ³⁸		
1.	bróm- -metil	4-nitro-fenil	etoxi- -karbonil	2-metoxi- -benzil	95	173-175
2.	bróm- -metil	4-metoxi- -fenil	acetoxi- -metil	2-metoxi- -benzil	37	131-133
3.	bróm- -metil	fenil	etoxi- -karbonil	2-metoxi- -benzil	71	194-196
4.	fenil	bróm-metil	etoxi- -karbonil	2-metoxi- -benzil	40	amorf
5.	bróm- -metil	benzoi	etoxi- -karbonil	2-metoxi- -benzil	36	amorf
6.	bróm- -metil	2-metoxi- -fenil	etoxi- -karbonil	2-metoxi- -benzil	55	amorf
7.	bróm- -metil	bromid	etoxi- -karbonil	2-metoxi- -benzil	59	174-175
8.	bróm- -metil	3-metoxi- -fenil	etoxi- -karbonil	2-metoxi- -benzil	91	83-86
9.	bróm- -metil	4-nitro-fenil	etoxi- -karbonil	2-fluor-benzil	69	202-204
10.	bróm- -metil	4-metoxi- -fenil	etoxi- -karbonil	2-fluor-benzil	100	amorf
11.	bróm- -metil	4-nitro-fenil	etoxi- -karbonil	2,6-difluor- -benzil	81	200-202

7. példa A vegyület száma	A (10) általános képletben				Hozam (%)	O.p. (°C)
	R ³¹	R ³²	R ³⁷	R ³⁶		
12.	bróm- -metil	4-nitro-fenil	etoxi- -karbonil	2-klór-6- -fluor-benzil	62	175-177
13.	bróm- -metil	4-metoxi- -fenil	1-acetoxi- -etil	2-fluor-benzil	43	amorf
14.	bróm- -metil	4-nitro-fenil	benzoil	2,6-difluor- -benzil	80	236-238
15.	bróm- -metil	4-nitro-fenil	izobutiril	2,6-difluor- -benzil	84	123-124
16.	bróm- -metil	4-metoxi- -fenil	izobutiril	2,6-difluor- -benzil	81	226-228
17.	bróm- -metil	4-metoxi- -fenil	acetil	2-fluor-benzil	75	186-187
18.	bróm- -metil	4-metoxi- -fenil	propionil	2-fluor-benzil	45	165-166
19.	bróm- -metil	4-metoxi- -fenil	butiril	2-fluor-benzil	65	165-166
20.	bróm- -metil	4-metoxi- -fenil	hexanoil	2-fluor-benzil	55	168-169
21.	bróm- -metil	4-metoxi- -fenil	valeril	2-fluor-benzil	63	173-174
22.	bróm- -metil	4-metoxi- -fenil	heptanoil	2-fluor-benzil	54	146-147
23.	bróm- -metil	4-metoxi- -fenil	izovaleril	2-fluor-benzil	74	187-189
24.	bróm- -metil	4-metoxi- -fenil	benzoil	2-fluor-benzil	75	145-147
25.	bróm- -metil	4-etoxi-kar- bonil-fenil	etoxi- -karbonil	2-metoxi- -benzil	98	196-198

7. példa A vegyület száma	A (10) általános képletben				Hozam (%)	O.p. (°C)
	R ³¹	R ³²	R ³⁷	R ³⁶		
26.	bróm- -metil	4-metoxi- -fenil	etoxi- -karbonil	2-fluor-benzil	77	115-120
27.	bróm- -metil	4-dietil- -amino-kar- bonil-fenil	etoxi- -karbonil	2-fluor-benzil	40	amorf
28.	bróm- -metil	4-etoxi- -karbonil- -fenil	benzoil	2,6-difluor- -benzil	88	190-192
29.	bróm- -metil	4-butoxi- -fenil	etoxi- -karbonil	2-fluor-benzil	40	138-140
30.	bróm- -metil	4-metoxi- -fenil	ciano	2-fluor-benzil	100	216-218

8. Példa

3-Benzil-amino-metil-4,7-dihidro-7-(2-metoxi-benzil)-3-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-tieno-[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter-hidrogén-klorid

0,245 g, 0,452 mmól, a 6. példa szerinti vegyület 5 ml dimetil-formamidban készült oldatához jég-hűtés mellett 0,10 ml, 0,717 mmól trietil-amint és 80 µl, 0,732 mmól benzil-amint adunk. Az elegyet 90 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd a reakcióelegyet besűrítjük, és a visszamaradó anyagot etil-acetát és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között osztjuk meg. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélén kromatografáljuk, 53 %-os hozammal 0,135 g szintelen olajat nyerünk. Az olaj 4 ml etanolban készült oldatához jég-hűtés mellett 0,2 ml 1 n etanos hidrogén-klorid-oldatot adunk. Az elegyet jég-hűtés mellett 10 percig keverjük, majd vákuumban besűrítjük. A visszamaradó anyagot etil-acetát és éter elegyből kris-

tályosítva 0,113 g fehér, kristályos anyag formájában nyerjük a hidrogén-klorid-sót, amelynek olvadáspontja 118-119 °C.

Elemzési eredmények a $C_{33}H_{32}N_2O_5S \cdot HCl \cdot 0,9H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 63,79; H % = 5,64; N % = 4,51;

talált: C % = 64,03; H % = 5,44; N % = 4,51.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [szabad amin] δ : 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,05 (1H, széles), 3,81 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,87 (2H, s), 3,94 (2H, s), 4,40 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,18 (2H, s), 6,80 (2H, d, J = 8,8 Hz); 6,91-6,99 (2H, m), 7,20-7,42 (9H, m), 8,45 (1H, s).

IR (KBr) [hidrogén-klorid]: 3422, 2938, 1719, 1605, 1560, 1545, 1502, 1460 cm^{-1} .

9. Példa

A 6. példa szerinti vegyület alkalmazásával, lényegében a 8. példa szerinti eljárás szerint állítjuk elő a 11. táblázatban bemutatott vegyületeket.

11. Táblázat

9. példa A vegyület száma	A (11) általános képletben R^{31}	Hozam (%)	O.p. (°C)
1.	anilino-metil	44	173-174
2.	fenetil-amino-metil	34	148-150 (oxalát)
3.	fenil-propil-amino-metil	36	116-118 (hidrogén-klorid)
4.	N'-metil-piperazinil-metil	63	138-139
5.	N'-fenil-piperazinil-metil	61	189-190
6.	4-fenil-piperidino-metil	52	165-167 (oxalát)
7.	N'-benzil-piperazinil-metil	86	109-110 (oxalát)
8.	ftálimido-metil	46	221-223
9.	1,2,3,4-tetrahidro-izokinolil- -metil	49	156-158 (hidrogén-klorid)
10.	benzhidril-amino-metil	52	133-135 (hidrogén-klorid)

9. példa A vegyület száma	A (11) általános képletben R^{31}	Hozam (%)	O.p. (°C)
11.	N-fenil-N-benzil-amino-metil	20	93-95 (hidrogén-klorid)
12.	metil-amino-metil	100	118-120 (hidrogén-bromid)
13.	etil-amino-metil	100	114-116 (hidrogén-bromid)
14.	N-benzil-N-metil-amino-metil	69	96-98 (oxalát)
15.	N-benzil-N-metil-amino-metil	77	147-152 (hidrogén-klorid)
16.	2-metoxi-benzil-amino-metil	40	108-110 (hidrogén-klorid)
17.	3-metil-benzil-amino-metil	28	110-112 (hidrogén-klorid)
18.	3,4-dimetoxi-benzil-amino- -metil	10	129-131 (hidrogén-klorid)
19.	2-fenil-imidazo-1-il-metil	49	130-132
20.	amino-metil	89	104-106 (hidrogén-bromid)
21.	N-benzil-N-dimetil- -ammónium-metil	40	135-137 (bromid)
22.	N-metil-N-(2,3,4-trimetoxi- -benzil)-amino-metil	31	113-115 (hidrogén-klorid)
23.	N-metil-N-(N-metil-indol-3-il)- -etil-amino-metil	43	151-153 (hidrogén-klorid)
24.	N-metil-N-fenil-propil-amino- -metil	64	103-105 (hidrogén-klorid)
25.	N-metil-N-(2-tiometil-benzil)- -amino-metil	77	115-117 (hidrogén-klorid)
26.	N-metil-N-(3,5-trifluor-metil- -benzil)-amino-metil	53	130-132 (hidrogén-klorid)
27.	N-metil-N-(2,6-diklór-benzil)- -amino-metil	75	124-126 (hidrogén-klorid)
28.	N-metil-N-(2-nitro-benzil)- -amino-metil	76	139-141 (hidrogén-klorid)
29.	terc-butil-amino-metil	80	126-128 (hidrogén-bromid)
30.	dimetil-amino-metil	98	117-119 (hidrogén-bromid)

9. példa A vegyület száma	A (11) általános képletben R^{31}	Hozam (%)	O.p. (°C)
31.	N-metil-N-(2-klór-benzil)- -amino-metil	64	143-145 (hidrogén-klorid)
32.	N-metil-N-(3-klór-benzil)- -amino-metil	75	203-205 (hidrogén-klorid)
33.	N-metil-N-(4-klór-benzil)- -amino-metil	67	197-199 (hidrogén-klorid)
34.	N-metil-N-(2-fluor-benzil)- -amino-metil	38	120-122 (hidrogén-klorid)
35.	dibenzil-amino-metil	55	155-157 (hidrogén-klorid)
36.	N-hidroxi-etil-N-benzil- -amino-metil	60	112-114 (hidrogén-klorid)
37.	N-etoxi-karbonil-etil-N- -benzil-amino-metil	50	78-80 (hidrogén-klorid)
38.	N-benzil-N-acetamido-metil	17	78-82 (hidrogén-klorid)
39.	N-propil-N-benzil-amino- -metil	64	103-107 (hidrogén-klorid)
40.	N-benzil-N-fenetil-amino- -metil	67	105-111 (hidrogén-klorid)
41.	2-indanil-amino-metil	56	128-132 (hidrogén-klorid)
42.	N-metil-N-(2-indanil)-amino- -metil	24	121-125 (hidrogén-klorid)
43.	N-metil-N-(3-nitro-benzil)- -amino-metil	80	209-211 (hidrogén-klorid)
44.	N-metil-N-(4-nitro-benzil)- -amino-metil	80	199-201 (hidrogén-klorid)
45.	N-metil-N-(2-fenil-benzil)- -amino-metil	70	112-114 (hidrogén-klorid)

10. Példa

A 7. példa szerinti vegyületek alkalmazásával, lényegében a 8. példában leírt eljárással állítjuk elő a 12. táblázatban bemutatott vegyületeket.

12. Táblázat

10. példa A vegyület száma	A (12) általános képletben				Hozam (%)	O.p. (°C)
	R ³¹	R ³²	R ³⁵	R ³⁷		
1.	N-benzil-N- -metil-ami- no-metil	4-nitro- -fenil	2-metoxi	etoxi- -karbonil	73	124-126 (hidrogén- -klorid)
2.	N-benzil-N- -metil-ami- no-metil	4- -metoxi- -fenil	2-metoxi	acetoxi- -metil	30	108-117 (hidrogén- -klorid)
3.	N-benzil- -amino- -metil	fenil	2-metoxi	etoxi- -karbonil	25	167-169 (hidrogén- -klorid)
4.	N-benzil-N- -metil-ami- no-metil	fenil	2-metoxi	etoxi- -karbonil	94	117-120 (hidrogén- -klorid)
5.	fenil	N-benzil- -amino- -metil	2-metoxi	etoxi- -karbonil	40	195-197 (hidrogén- -klorid)
6.	N-benzil-N- -metil-ami- no-metil	benzoil	2-metoxi	etoxi- -karbonil	70	90-95 (hidrogén- -klorid)
7.	N-benzil- -amino- -metil	2- -metoxi- -fenil	2-metoxi-	etoxi- -karbonil	18	114-118 (hidrogén- -klorid)

10. példa A vegyület száma	A (12) általános képletben				Hozam (%)	O.p. (°C)
	R ³¹	R ³²	R ³⁵	R ³⁷		
8.	N-benzil-N- -metil-ami- no-metil	2- -metoxi- -fenil	2-metoxi-	etoxi- -karbonil	57	119-122
9.	N-benzil- -amino- -metil	bróm	2-metoxi-	etoxi- -karbonil	60	207-211 (oxalát)
10.	N-benzil-N- -metil-ami- no-metil	bróm	2-metoxi-	etoxi- -karbonil	78	112-116 (oxalát)
11.	N-benzil-N- -metil-ami- no-metil	3- -metoxi- -fenil	2-metoxi-	etoxi- -karbonil	71	115-120 (hidrogén- -klorid)
12.	N-benzil-N- -metil-ami- no-metil	4- -metoxi- -karbonil -fenil	2-metoxi-	etoxi- -karbonil	94	122-125 (hidrogén- -klorid)
13.	N-benzil-N- -metil-ami- no-metil	4- -metoxi- -fenil	2-fluor	ciano	92	203-206 (hidrogén- -klorid)

11. Példa

4,7-Dihidro-7-(2-metoxi-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-4-oxo- -tieno[2,3-b]piridin-N-benzil-piperazinil-5-karboxamid

0,77 g, 4,37 mmól 1-benzil-piperazinhoz jég-hűtés mellett cseppenként hozzáadunk 4,37 mmól diizobutil-alumínium-hidridet 2,9 ml, 1,5 n toluolos oldat formájában. Az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, és 30 percig keverjük, majd szobahőmérsékleten hozzáadjuk 0,50 g, 1,08 mmól, az 1. példa szerinti vegyület 5 ml toluolos oldatát. Az elegyet 15 órán át szobahőmérsékleten kever-

jük, majd 30 ml metilén-kloridot adunk hozzá, vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk róla. A visszamaradó 1,03 g szilárd terméket metilén-klorid és n-hexán elegyéből átkristályosítjuk, így 78 %-os hozammal 0,48 g cím szerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 233-235 °C.

Elemzési eredmények a $C_{35}H_{35}N_3O_4S \cdot 1/2 H_2O$ képlet alapján:

Számított: C % = 69,75; H % = 6,02; N % = 6,97; S % = 5,32;

Talált: C % = 69,88; H % = 6,06; N % = 6,98; S % = 5,39.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,45-2,55 (4H, m), 2,63 (3H, s), 3,43-3,49 (2H, m), 3,55 (2H, s), 3,73-3,82 (2H, m), 3,84 (6H, s), 5,11 (2H, s), 6,89-6,98 (4H, m), 7,21-7,40 (9H, m), 7,79 (1H, s).

12. Példa

Az 1. példa szerinti vegyületből lényegében a 11. példa szerinti eljárással állítjuk elő a 13. táblázatban szereplő vegyületeket.

13. Táblázat

12. példa A vegyület száma	A (13) általános képletben				Hozam (%)	O.p. (°C)
	R^{32}	R^{36}	R^{38}	R^{39}		
1.	4-metoxi- -fenil	2-metoxi- -benzil	3-piridil	hidrogén	54	214-216
2.	4-metoxi- -fenil	2-metoxi- -benzil	dimetil- -amino- -propil	hidrogén	59	160-164
3.	4-metoxi- -fenil	2-metoxi- -benzil	3-piridil- -metil	hidrogén	60	168-170
4.	4-nitro- -fenil	2,6- -difluor- -benzil	metil	metoxi	80	223-224

12. példa A vegyület száma	A (13) általános képletben				Hozam (%)	O.p. (°C)
	R ³²	R ³⁶	R ³⁸	R ³⁹		
5.	fenil	2,6- -difluor- -benzil	metil	metoxi	85	amorf

13. Példa

4,7-Dihidro-7-(2-metoxi-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-[N-metil-N-(2-metoxi-benzil)-amino-metil]-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav- -etil-észter-hidrogén-klorid

0,30 g, 0,52 mmól, a 9. példa szerinti 12. vegyület 5 ml etil-alkoholban készült oldatához szobahőmérsékleten 0,21 g, 2,1 mmól trietil-amint és 0,16 g, 1,0 mmól 2-metoxi-benzil-kloridot adunk. Az elegyet 60 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd besűrítjük, és a visszamaradó anyagot etil-acetát és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között osztjuk meg. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk róla. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografálva 72 %-os hozammal 0,23 g sárga olajat nyerünk. Ebből az olajból 0,07 g, 0,10 mmól mennyiséget 5 ml etil-acetátban oldunk, és az oldathoz jégűtés mellett, 5 perc alatt hozzáadunk 0,2 ml, 0,20 mmól 1 n éteres hidrogén-klorid-oldatot. Az elegyet vákuumban besűrítjük, a visszamaradó anyagot etil-acetát és éter elegyből átkristályosítjuk, így 100 %-os hozammal 0,07 g megfelelő hidrogén-klorid-sót nyerünk fehér kristályok formájában. A termék olvadáspontja 107-109 °C.

Elemzési eredmények a $C_{35}H_{36}N_2O_6S \cdot HCl \cdot H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 63,01; H % = 5,89; N % = 4,20;

talált: C % = 63,57; H % = 6,05; N % = 3,88.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) [szabad amin] δ : 1,39 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,38 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,88 (2H, s), 4,30 (2H, s), 4,39 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 5,21 (2H, s), 6,77-7,70 (12H, m), 8,44 (1H, s).

IR (KBr) [hidrogén-klorid]: 3422, 2944, 1721, 1605, 1499, 1464, 1383, 1294, 1253 cm^{-1} .

FAB-tömegspektrum m/z 613 (MH) $^+$.

14. Példa

Kiindulási anyagul a 9. példa 12. vegyületét alkalmazzuk, lényegében a 13. példa szerint járunk el, így a 14. táblázatban bemutatott vegyületeket nyerjük.

14. Táblázat

14. példa Vegyület száma	A (14) általános képletben		Hozam (%)	O.p. (°C)
	R^{40}	R^{41}		
1.	2-metil-benzil	metil	84	120-122
2.	3-metoxi-benzil	metil	78	74-76
3.	4-metoxi-benzil	metil	55	126-128
4.	2,3-dimetoxi- -benzil	metil	91	99-101
5.	2-bróm-benzil	metil	24	141-143
6.	fenetil	etil	53	133-135
7.	2-metoxi-fenetil	metil	31	154-156
8.	2'-ciano-bifenil-4- -metil	metil	87	120-122
9.	fenil-karbamoil	metil	91	89-91
10.	2-fenil-2-propenil	metil	13	152-154
11.	allil	metil	36	138-140
12.	3-piridil-metil	metil	20	160-162

14. példa Vegyület száma	A (14) általános képletben		Hozam (%)	O.p. (°C)
	R ⁴⁰	R ⁴¹		
13.	1-naftil-metil	metil	47	161-163
14.	2-naftil-metil	metil	47	148-150
15.	α-metil-benzil	metil	35	149-151
16.	2-hidroxi-benzil	metil	18	178-180
17.	2-metoxi- -karbonil-benzil	metil	36	129-131
18.	2-trifluor-metil- -benzil	metil	33	129-123
19.	2-tenil	metil	26	133-135

15. Példa

2-(4-Amino-fenil)-4,7-dihidro-7-(2-metoxi-benzil)-3-(N-metil-N-benzil- -amino-metil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter

0,60 g, 1,00 mmól, a 10. példa szerinti 1. vegyület 10 ml metil-alkoholban készült oldatához 0,22 g, 4,0 mmól vasport adunk. Az elegyet jéghűtés mellett erőteljesen keverjük, majd jeges vízbe öntjük, és nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk, majd kloroform és éter elegyből kristályosítjuk. 71 %-os hozammal 0,40 g sárga, tűkristályos anyagot nyerünk, amelynek olvadáspontja 120-122 °C.

Elemzési eredmények a C₃₃H₃₃N₃O₄S · 3/2 H₂O képlet alapján:

számított: C % = 66,65; H % = 6,10; N % = 7,07;

talált: C % = 66,16; H % = 5,76; N % = 7,13.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) [szabad amin] δ: 1,38 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,14 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,17 (2H, s), 4,39 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,21 (2H, s), 6,72 (2H, d), 6,96 (2H, t); 7,20 (4H, m), 7,35 (1H, t), 7,64 (2H, d), 8,37 (1H, s).

IR (KBr) [hidrogén-klorid]: 3454, 1690, 1603, 1499, 1386, 1317 cm^{-1} .

FAB-tömegspektrum m/z 568 (MH)⁺.

16. Példa

4,7-Dihidro-5-hidroxi-metil-3-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-7-(2-metoxi-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-hidrogén-klorid

0,390 g, 0,67 mmól, a 10. példa szerinti 2. vegyület 40 ml metil-alkoholban készült oldatához 0,185 g, 1,34 mmól kálium-karbonátból és 8 ml vízből készült vizes kálium-karbonát-oldatot adunk, és az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd besűrítjük. A visszamaradó anyagot etil-acetát és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között osztjuk meg, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 100 %-os hozammal 0,36 g halványsárga olajat nyerünk, ebből az olajból 0,10 g mennyiséget 5 ml tetrahidrofuránban oldunk, és az oldathoz jég-hűtés mellett 0,37 ml, 0,37 mmól 1 n éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk. Az elegyet 10 percig jég-hűtés mellett keverjük, majd vákuumban besűrítjük, és a visszamaradó anyagot éterből kristályosítjuk. Így 100 %-os hozammal 0,105 g megfelelő hidrogén-klorid-sót nyerünk fehér kristályok formájában. A termék olvadáspontja (hidrogén-klorid-só formában) 135-140 °C.

Elemzési eredmények a $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4\text{SCl}$ képlet alapján:

számított: C % = 66,60; H % = 5,76; N % = 4,85;

talált: C % = 66,57; H % = 5,90; N % = 4,54.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) [szabad amin] δ : 2,76 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,37 (2H, s), 4,45 (1H, széles s), 4,55 (1H, széles s), 4,77 (2H, s), 5,53 (2H, s), 6,94 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,98 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,06 (2H, széles d), 7,3-7,45 (7H, m); 7,50 (1H, m), 8,27 (1H, s).

IR (KBr) [hidrogén-klorid]: 3388, 1607, 1499, 1460, 1253 cm^{-1} .

FAB-tömegspektrum m/z 541 (MH)⁺.

17. Példa

4,7-Dihidro-7-(2-metoxi-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-(N-metil-N-benzil- -amino-metil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karboxamid-hidrogén-klorid

22 ml vízmentes ammóniát -78 °C hőmérsékleten 5 ml toluolban oldunk, és az oldathoz -78 °C hőmérsékleten diizobutil-alumínium-hidrid toluolos oldatát adjuk. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre melegítjük, és további 30 percig keverjük. Ehhez az oldathoz szobahőmérsékleten hozzáadjuk 0,25 g, 0,425 mmól, a 9. referencia példa szerinti 15. vegyület 4 ml toluolban készült oldatát. Az elegyet további 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd diklór-metán és víz között megosztjuk. A vizes fázist diklór-metánnal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk róla. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk, színtelen kristályokat nyerünk. A kapott 0,130 g, 0,23 mmól kristályt 5 ml tetrahidrofuránban oldjuk, és jégűtés mellett 0,46 ml, 0,46 mmól 1 n éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá, majd az elegyet 10 percig jégűtés mellett keverjük. Az elegyet vákuumban besűrítjük, a visszamaradó anyagot éterből kristályosítjuk, így 100 %-os hozammal 0,143 g megfelelő hidrogén-klorid-sót nyerünk fehér kristályok formájában. A termék olvadáspontja 152-157 °C.

Elemzési eredmények a $C_{32}H_{32}N_3O_4SCl$ képlet alapján:

számított: C % = 66,71; H % = 5,60; N % = 4,86;

talált: C % = 66,28; H % = 5,80; N % = 4,51.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) [szabad amin] δ: 2,84 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,35 (1H, q, J = 4,8 Hz), 4,6-4,8 (3H, m), 5,31 (2H, s), 6,09 (1H, s), 6,95 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,99 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,30-7,36 (4H, m), 7,40-7,50 (5H, m), 8,94 (1H, s), 9,70 (1H, széles), 11,61 (1H, széles).

IR (KBr) [hidrogén-klorid]: 1663, 1605, 1578, 1502, 1255 cm⁻¹.

FAB-tömegspektrum: m/z 554 (MH)⁺.

18. Példa

A 9. példa szerinti 15. vegyületet lényegében a 17. példa szerinti eljárással reagáltatjuk különböző aminszármazékokkal, így a 15. táblázatban bemutatott vegyületeket nyerjük.

15. Táblázat

18. Példa Vegyület száma	A (15) általános képletben R^{42}	Hozam (%)	O.p. (°C)
1.	N,N-dimetil-amino	51	136-144 (hidrogén-klorid)
2.	N'-benzil-piperazin	26	168-174 (hidrogén-klorid)
3.	piperidino	38	133-142 (hidrogén-klorid)

19. Példa

4,7-Dihidro-7-(2-metoxi-benzil)-2-(3-metoxi-fenil)-3-metil-oxo-tieno-[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter

0,615 g, 1,41 mmól, a 3. példa szerinti 7. vegyület, 9,321 g, 2,11 mmól 3-metoxi-fenil-bórsav, 3,53 ml, 7,06 mmól 2 mól/literes nátrium-karbonát és 30 ml 1,2-dimetoxi-etán elegyéhez argongáz atmoszférában 0,163 g, 0,141 mmól tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium (0)-t adunk, és az elegyet visszafolyató hűtő alatt 24 órán át forraljuk. Az elegyet lehűtjük, és etil-acetátot adunk hozzá, majd az oldhatatlan anyagokat Celiten kiszűrjük. A szűrletet etil-acetát és vizes nátrium-klorid-oldat között megosztjuk, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldatról az oldószert vákuumban ledesztillál-

juk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk. Így 68 %-os hozammal 0,446 g fehér, amorf anyagot nyerünk.

Elemzési eredmények a $C_{26}H_{25}NO_5S \cdot 0,5H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 66,08; H % = 5,55; N % = 2,96;

talált: C % = 66,33; H % = 5,40; N % = 2,91.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,69 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,39 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,16 (2H, s), 6,87-7,02 (5H, m), 7,22-7,42 (3H, m), 8,42 (1H, s).

IR (KBr): 3440, 2938, 1727, 1688, 1607, 1493, 1465 cm^{-1} .

20. Példa

4,7-Dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-3-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-7-(2-metil-tio-benzil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter-hidrogén-klorid

0,12 g, 0,26 mmól, a 18. referencia példa szerinti vegyület, 54 mg, 0,39 mmól K_2CO_3 , 54 mg, 0,31 mmól 2-metil-tio-benzil-klorid, 18 mg, 0,1 mmól kálium-jodid és 3 ml dimetil-formamid elegyét 50 °C hőmérsékleten 2 órán át keverjük. Az elegyet ezután lehűtjük, és az oldószert vákuumban kidesztilláljuk belőle. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk, és 20 ml etil-acetátban oldjuk. Az oldathoz 0,33 ml 1 n éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk, majd vákuumban besűrítjük. A visszamaradó anyagot éterből kristályosítva 64 %-os hozammal 0,1 g megfelelő hidrogén-klorid-sót nyerünk halványsárga kristályos anyag formájában. A termék olvadáspontja 118-120 °C.

Elemzési eredmények a $C_{34}H_{34}N_2O_4S_2 \cdot HCl \cdot 0,4H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 63,57; H % = 5,62; N % = 4,36;

talált: C % = 63,81; H % = 5,82; N % = 4,49.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,52 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,38 (3H, q-szerű, J = 7,1 Hz), 4,60 (1H, széles s), 4,75 (2H, szé-

les s); 5,39 (2H, s), 7,04 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,23-7,53 (11H, m), 8,39 (1H, s), 11,82 (1H, széles s).

IR (KBr): 3406, 2980, 1719, 1605, 1502 cm⁻¹.

21. Példa

A 18. referencia példa szerinti vegyületet alkalmazzuk kiindulási anyagként, lényegében a 20. példa szerinti eljárással különböző halogénszármazékokkal végezve a reagáltatást a 16. táblázatban bemutatott vegyületeket nyerjük.

Táblázat

21. Példa Vegyület száma	A (16) általános képletben R ³⁶	Hozam (%)	O.p. (°C)
1.	3-metoxi-benzil	65	109-113 (hidrogén-klorid)
2.	4-metoxi-benzil	65	200-204 (hidrogén-klorid)
3.	2-fluor-benzil	61	203-207 (hidrogén-klorid)
4.	1-naftil-metil	62	187-192 (hidrogén-klorid)
5.	2-naftil-metil	77	122-125 (hidrogén-klorid)
6.	2-metoxi-fenetil	57	76-81 (hidrogén-klorid)
7.	2-trifluor-metil-benzil	66	189-194 (hidrogén-klorid)

22. Példa

4,7-Dihidro-5-formil-7-(2-metoxi-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin

0,54 g, 0,10 mmól, a 16. példa szerinti előállított vegyület 10 ml kloroformban készült oldatához 0,27 g aktív mangán-dioxidot adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Az elegyet ezután Celiten szűrjük, és a Celitet kloroformmal mossuk. Az egyesített szűrleteket besűrítjük, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk, majd a kapott sárga, szilárd anyagot etil-acetát és éter elegyéből átkristályosítjuk. Így 25 %-os hozammal 0,014 g fehér, kristályos anyagot nyerünk, amelynek olvadáspontja 181-185 °C.

Elemzési eredmények a $C_{32}H_{30}N_2O_4S \cdot 0,8 SiO_2$ képlet alapján:

számított: C % = 65,51; H % = 5,15; N % = 4,77;

talált: C % = 63,25; H % = 5,13; N % = 5,25.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,40 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,8-4,0 (2H, széles), 4,33 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,9-7,1 (5H, m), 7,2-7,4 (7H, m); 7,64 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,31 (1H, s), 10,45 (1H, s).

IR (KBr): 2934, 1688, 1603, 1502, 1386, 1255 cm^{-1} .

FAB-tömegspektrum m/z 539 (MH) $^+$.

23. Példa

2-(4-Acetil-amino-fenil)-4,7-dihidro-7-(2-metoxi-benzil)-3-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter

0,11 g, 0,20 mmól, a 15. referencia példa szerinti vegyület oldatához jég-hűtés mellett 1 ml ecetsavanhidridet és 0,29 g, 10,0 mmól piridint adunk. Az elegyet 8 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük, és diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldatról az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A visszamaradó anyagot szili-

kagélen kromatografáljuk, majd éterből kristályosítjuk, így 58 %-os hozammal 0,07 g fehér, kristályos port nyerünk, amelynek olvadáspontja 161-163 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,35 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,10 (3H, s), 2,58 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,2-4,4 (4H, m), 4,42 (1H, d), 4,58 (1H, d), 5,51 (2H, s), 6,70 (1H, t), 7,05 (1H, d), 7,1-7,3 (1H, m), 7,3-7,5 (7H, m); 7,68 (1H, s), 7,78 (2H, d), 8,88 (1H, s), 10,33 (1H, s).

IR (KBr): 3258, 1717, 1686, 1605, 1495, 1317, 1253 cm^{-1} .

FAB-tömegspektrum m/z 610 (MH) $^+$.

24. Példa

4,7-Dihidro-2-(4-formil-amino-fenil)-7-(2-metoxi-benzil)-3-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-karbonsav-etil-észter

0,23 g, 4,00 mmól, a 15. példa szerinti vegyület 5 ml diklór-metánban készült oldatához jégűtés mellett ecetsavanhidrid és hangyasav elegyét adjuk [amelyet úgy készítünk, hogy jégűtés mellett 6,00 mmól 99 %-os hangyasavat adunk 0,41 g, 4,00 mmól ecetsavanhidridhez, majd az elegyet 2 órán át 60 °C hőmérsékleten keverjük]. A kapott elegyet 8 órán át szobahőmérsékleten keverjük.

Az elegyet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük, majd diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk, majd kloroform és éter elegyből átkristályosítjuk. 72 %-os hozammal 0,17 g fehér tűkristályt nyerünk, amelynek olvadáspontja 185-187 °C.

Elemzési eredmények a $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C % = 67,53; H % = 5,67; N % = 6,95;

talált: C % = 67,04; H % = 5,28; N % = 6,97.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,38 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,13 (3H, s), 3,65 (2H, s), 3,87 (3H, s), 4,17 (2H, s), 4,38 (2H, q); 5,18 (2H, s), 6,97 (1H, t), 7,1-7,3 (8H, m), 7,38 (1H, t), 7,5-7,7 (2H, m), 7,8-7,9 (2H, m), 8,40 (1H, s), 8,44 (1H, s).

IR (KBr): 3336, 2978, 1723, 1605, 1495, 1439, 1305 cm^{-1} .

FAB-tömegspektrum m/z 596 (MH) $^+$.

25. Példa

A 18. referencia példa szerinti vegyületből a 11. referencia példában leírtal lényegében azonos redukálási eljárással előállított 11. referencia példa szerinti vegyületből állítjuk elő lényegében a 4. példában leírt eljárással a 17. táblázatban megadott vegyületeket.

17. Táblázat

25. példa	A (17) általános képletben				
Vegyület száma	R^{31}	R^{32}	R^{36}	Hozam (%)	O.p. ($^{\circ}\text{C}$)
1.	metil	4-metoxi-fenil	2-fluor-benzil	76	184-185
2.	N-metil-N-benzil-amino-metil	4-metoxi-fenil	2-fluor-benzil	92	amorf

26. Példa

A 7. példa szerinti vegyület kiindulási anyagként való alkalmazásával, lényegében a 8. példában leírt eljárással állítjuk elő a 18. táblázatban bemutatott vegyületeket.

18. Táblázat

26. példa Vegyület száma	A (18) általános képletben		Hozam (%)	O.p. (°C)
	R ³²	R ³⁶		
1.	4-nitro-fenil	2-fluor-benzil	83	140-144
2.	4-nitro-fenil	2,6-difluor- -benzil	91	145-147
3.	4-nitro-fenil	2-klór-6-fluor- -benzil	78	175-177

27. Példa

A 26. példa szerinti vegyület kiindulási anyagként való alkalmazásával, lényegében a 15. példa szerinti eljárással állítjuk elő a 19. táblázatban bemutatott vegyületeket.

19. Táblázat

27. példa Vegyület száma	A (19) általános képletben		Hozam (%)	O.p. (°C)
	R ³²	R ³⁶		
1.	4-amino-fenil	2-fluor-benzil	79	158-160
2.	4-amino-fenil	2,6-difluor- -benzil	96	195-196
3.	4-amino-fenil	2-klór-6-fluor- -benzil	71	144-146

28. Példa

4,7-Dihidro-7-(2-fluor-benzil)-5-formil-2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-4-oxo- -tieno[2,3-b]piridin

4,10 g, a 25. példa szerinti vegyületet 1 órán át szobahőmérsékleten 20,5 g mangán-dioxiddal keverünk 120 ml kloroformban. Az elegyet Celiten szűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk, és a visszamaradó anyagot szilikagélén

kromatografáljuk, majd metilén-klorid és etil-acetát elegyéből átkristályosítjuk.

83 %-os hozammal 3,72 g színtelen kristályt nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,66 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,26 (2H, s), 6,96 (2H, d), 7,1-7,4 (6H, m), 8,17 (1H, s), 10,44 (1H, s).

29. Példa

4,7-Dihidro-7-(2-fluor-benzil)-5-(1-hidroxi-etil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-5-oxo-tieno[2,3-b]piridin

1,0 g, a 28. példa szerinti vegyületet 50 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldunk, és az oldathoz jégűtés mellett 0,35 g metil-magnézium-bromidot adunk. Az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, majd további 3 órán át keverjük, és Celiten szűrjük. A szűrletet szárazra pároljuk, a visszamaradó anyaghoz 20 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot és 20 ml etil-acetátot adunk, majd keverjük. A vizes fázist 20 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat szárítjuk, az oldószert vákuumban lepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografálva 100 %-os hozammal 1,10 g sárga, amorf terméket nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,55 (3H, d), 2,66 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,94 (1H, q), 5,20 (2H, s), 6,95 (2H, d), 7,1-7,2 (3H, m), 7,3-7,4 (3H, m), 7,44 (1H, s).

30. Példa

A 28. példa szerinti vegyületet lényegében a 29. példában leírt eljárásnak tesszük ki, de metil-magnézium-bromid helyett különféle Grignard-reagenseket alkalmazunk, a kapott vegyületeket a 20. táblázatban mutatjuk be.

20. Táblázat

30. Példa	A (20) általános képletben		Hozam	O.p.
Vegyület száma	R	R'	(%)	(°C)
1.	2-metoxi	metil	100	amorf
2.	2-fluor	etil	97	amorf

3.	2-fluor	n-propil	92	amorf
4.	2-fluor	fenil	71	amorf
5.	2-fluor	izopropil	85	amorf
6.	2-fluor	n-butil	95	amorf
7.	2-fluor	szek-butil	72	amorf
8.	2-fluor	terc-butil	77	amorf
9.	2-fluor	n-pentil	75	amorf
10.	2-fluor	ciklopentil	75	amorf
11.	2-fluor	n-hexil	68	amorf
12.	2-fluor	ciklohexil	100	amorf
13.	2-fluor	4-fluor-fenil	92	amorf
14.	2-fluor	benzil	46	amorf

31. Példa

5-Acetil-4,7-dihidro-7-(2-fluor-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin

0,50 g, a 29. példa szerinti előállított vegyületet 3 órán át 40 °C hőmérsékleten mangán-dioxiddal keverünk 50 ml kloroformban. Az elegyet Celiten szűrjük, majd a szűrletet szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot hexán és etil-acetát elegyből átkristályosítva 70 %-os hozammal 0,35 g színtelen kristályt nyerünk, amelynek olvadáspontja 215-216 °C.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{20}NO_3S$ képlet alapján:

számított: C % = 68,44; H % = 4,78; N % = 3,33;

talált: C % = 68,35; H % = 4,70; N % = 3,41.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2,66 (3H, s), 2,78 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,96 (2H, d), 7,21-7,5 (6H, m), 8,37 (1H, s).

FAB-tömegspektrum m/z 422 (MH)⁺.

32. Példa

A 30. példa szerinti vegyületet alkalmazva, lényegében a 31. példa szerinti eljárással állítjuk elő a 21. táblázatban bemutatott vegyületeket.

21. Táblázat

32. Példa	A (21) általános képletben		Hozam	O.p.
Vegyület száma	R	R'	(%)	(°C)
1.	2-metoxi	metil	80	156-157
2.	2-fluor	etil	67	180-181
3.	2-fluor	n-propil	65	170-171
4.	2-fluor	fenil	84	183-184
5.	2-fluor	izopropil	70	172-174
6.	2-fluor	n-butil	83	162-163
7.	2-fluor	szek-butil	75	132-133
8.	2-fluor	terc-butil	44	141-144
9.	2-fluor	n-pentil	88	145-147
10.	2-fluor	ciklopentil	62	182-183
11.	2-fluor	n-hexil	66	125-126
12.	2-fluor	ciklohexil	69	191-192
13.	2-fluor	4-fluor-fenil	86	187-188

33. Példa

5-Acetil-3-bróm-metil-4,7-dihidro-7-(2-fluor-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin

0,32 g, a 31. példa szerinti vegyületet 60 ml szén-tetrakloridban oldunk, és az oldatot 2 órán át 0,144 g N-bróm-szukcinimiddal és 0,013 g α,α' -azobiszizobutironitrillel visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezután az elegyet lehűtjük, kloroformot adunk hozzá, és 20 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist szárítjuk, az oldószert vákuumban

ledesztilláljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografálva sárga, amorf terméket nyerünk, amelyet kloroform, izopropil-éter és etil-acetát elegyből átkristályosítunk. Így 75 %-os hozammal 0,29 g színtelen tűkristályt nyerünk, amelynek olvadáspontja 226-228 °C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,81 (3H, s), 3,86 (3H, s), 5,03 (2H, s), 5,26 (2H, s), 7,03 (2H, d), 7,1-7,5 (4H, m), 7,55 (2H, d), 8,38 (1H, s).

34. Példa

Kiindulási anyagként a 32. példa szerinti vegyület alkalmazásával lényegében a 33. példa szerinti eljárással állítjuk elő a 22. táblázatban bemutatott vegyületeket.

22. Táblázat

34. Példa	A (22) általános képletben		Hozam	O.p.
Vegyület száma	R	R'	(%)	(°C)
1.	2-metoxi	metil	68	206-208
2.	2-fluor	etil	48	186-187
3.	2-fluor	n-propil	65	165-166
4.	2-fluor	fenil	75	145-147
5.	2-fluor	izopropil	81	123-124
6.	2-fluor	n-butil	63	173-174
7.	2-fluor	szek-butil	68	146-148
8.	2-fluor	terc-butil	80	98-99
9.	2-fluor	izobutil	74	187-189
10.	2-fluor	n-pentil	55	168-169
11.	2-fluor	ciklopentil	45	166-167
12.	2-fluor	n-hexil	54	146-147
13.	2-fluor	ciklohexil	61	169-170
14.	2-fluor	4-fluor-fenil	94	135-136

35. Példa

5-Acetil-4,7-dihidro-7-(2-fluor-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin

0,25 g, a 33. példa szerinti vegyületet 20 ml dimetil-formamidban oldunk, és az oldathoz szobahőmérsékleten 0,079 g diizopropil-etil-amint és 0,074 g N-benzil-metil-amint adunk. Az elegyet 90 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot 100 ml etil-acetát és 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között osztjuk meg. A vizes fázist 100 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk, és a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk. 0,27 g sárga, amorf terméket nyerünk, amelyet 5 ml metilén-kloridban oldunk, és jéghűtés mellett 1 ml 1 n éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá. A kapott kristályos csapadékot kiszűrjük, így 77 %-os hozammal 0,22 g cím szerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 185-193 °C.

Elemzési eredmények a $C_{32}H_{30}N_2O_3SClF \cdot 2H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 62,68; H % = 5,59; N % = 4,57;

talált: C % = 63,16; H % = 5,62; N % = 4,56.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2,80 (3H, s), 2,87 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,3-4,44 (1H, m), 4,6-4,8 (3H, m), 5,35 (2H, s), 7,03 (2H, d), 7,2-7,5 (11H, m), 8,48 (1H, s), 11,8 (1H, széles s).

FAB-tömegspektrum m/z 541 (MH)⁺.

36. Példa

Kiindulási anyagként a 34. példa szerinti vegyületeket alkalmazzuk, lényegében a 35. példa szerinti eljárást követjük, így a 23. táblázatban bemutatott vegyületeket nyerjük.

23. Táblázat

36. Példa	A (23) általános képletben		Hozam	O.p.
Vegyület száma	R	R'	(%)	(°C)
1.	2-metoxi	metil	100	124-130
2.	2-fluor	etil	83	163-172
3.	2-fluor	n-propil	62	145-150
4.	2-fluor	fenil	50	154-161

37. Példa

4,7-Dihidro-7-(2-fluor-benzil)-3-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-2-(4-N'-metil-ureido-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter

0,11 g, 0,20 mól, a 26. példa szerinti vegyület 5 ml tetrahidrofuranban készült oldatához 0,5 ml piridint adunk. Az elegyhez jégűtés mellett cseppenként hozzáadunk 0,064 ml metil-izocianátot. Az elegyet 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük, ezután vákuumban bepároljuk, a visszamaradó anyagot kloroformban oldjuk, vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot szilikagélén kromatografáljuk, majd etanol és etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. Így 73 %-os hozammal 0,09 g fehér tűkristályt nyerünk, amelynek olvadáspontja 216-220 °C.

Elemzési eredmények a $C_{34}H_{33}N_4O_4SF \cdot 2H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 62,95; H % = 5,75; N % = 8,64;

talált: C % = 63,22; H % = 5,60; N % = 8,39.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_3) δ : 1,44 (3H, t); 2,25 (3H, széles s), 2,84 (3H, s), 4,35 (2H, széles s); 4,43 (2H, q); 4,90 (2H, széles s); 5,62 (2H, s), 7,20-7,32 (7H, m); 7,45-7,60 (6H, m), 8,85 (1H, s).

IR (KBr): 3308, 1698, 1605, 1499, 1319, 1236, 1183 cm^{-1} .

Tömegspektrum m/z 613 (MH) $^+$.

38. Példa

Kiindulási anyagként a 27. példa szerinti vegyület alkalmazásával, lényegében a 23., 24. és 37. példákban leírt eljárással állítjuk elő a 24. táblázatban bemutatott vegyületeket megfelelő hidrogén-klorid-sóik formájában.

24. Táblázat

38. Példa	A (24) általános képletben		Hozam	O.p.
Vegyület száma	R ²¹	R ²²	(%)	(°C)
1.	4-acetil-amino-fenil	2-fluor-benzil	84	118-120
2.	4-propionil-amino-fenil	2-fluor-benzil	74	221-223
3.	4-izobutiril-amino-fenil	2-fluor-benzil	72	118-192
4.	4-benzoil-amino-fenil	2-fluor-benzil	53	141-143
5.	4-metánszulfon-amido-fenil	2-fluor-benzil	95	>300

39. Példa

5-Benzil-metil-amino-metil-2,4(1H,3H)-dioxo-1-(2-fluor-benzil)-6-(4-metoxi-fenil)-3-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-hidrogén-klorid

0,150 g, 0,310 mmól, a 29. referencia példa szerinti 15. vegyület 10 ml dimetil-formamidban készült oldatához jégűtés mellett 0,08 ml, 0,460 mmól etil-diizopropil-amint és 0,05 ml, 0,370 mmól metil-benzil-amint adunk. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd besűritjük. A visszamaradó anyagot etil-acetát és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldatról az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk, így 97 %-os ho-

zammal 0,159 g színtelen olajat nyerünk. Ezt az olajat 4 ml etil-acetátban oldjuk, és az oldathoz jégűtés mellett 0,3 ml 1 n éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk. Az elegyet 10 percig jégűtés mellett keverjük, majd besűrítjük. A visszamaradó anyagot etil-acetát és éter elegyből kristályosítjuk, így 0,144 g cím szerinti hidrogén-klorid-sót nyerünk fehér kristályok formájában. A hidrogén-klorid-só olvadáspontja 140-143 °C.

Elemzési eredmények a $C_{35}H_{30}N_3O_3SF \cdot HCl \cdot H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 65,05; H % = 5,14; N % = 6,50;

talált: C % = 65,14; H % = 5,03; N % = 6,37.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [szabad amin] δ : 2,07 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,90 (3H, s), 5,30 (2H, s), 6,94 (2H, d, $J = 8,8$ Hz); 7,05-7,60 (14H, m), 7,66 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).

IR (KBr) [hidrogén-klorid]: 1711, 1665, 1543, 1477 cm^{-1} .

40. Példa

A 28. referencia példa szerinti vegyületekből kiindulva a 39. példában leírt eljárás szerint állítjuk elő a 25. táblázatban bemutatott vegyületeket.

25. Táblázat

40. példa	A (25) általános képletben			Hozam	O.p.
Vegyület száma	R^{33}	R^{35}	R^{34}	(%)	(°C)
1.	metil	2-metoxi	metoxi	46	119-122
2.	metil	2-fluor	metoxi	97	128-131
3.	fenil	2-metoxi	metoxi	95	97-105
4.	fenil	2-fluor	nitro	100	140-143
5.	fenil	3-fluor	metoxi	97	152-156
6.	fenil	4-fluor	metoxi	100	165-170
7.	fenil	2,4-difluor	metoxi	77	155-160
8.	fenil	2,6-difluor	metoxi	100	160-162

40. példa	A (25) általános képletben			Hozam	O.p.
Vegyület száma	R ³³	R ³⁵	R ³⁴	(%)	(°C)
9.	fenil	2-klór, 6-fluor	metoxi	98	150-155
10.	fenil	2-metil-tio	metoxi	76	152-158
11.	benzil	2-fluor	metoxi	89	128-134
12.	benzil	2,6-difluor	metoxi	100	123-127
13.	4-metoxi-fenil	2-fluor	metoxi	93	150-155
14.	4-metoxi-fenil	2,6-difluor	metoxi	84	153-157
15.	ciklohexil	2-fluor	metoxi	93	144-150
16.	ciklohexil	2,6-difluor	metoxi	97	145-150
17.	fenil	2,6-difluor	nitro	93	155-160
18.	2-metoxi-fenil	2-fluor	metoxi	93	152-153
19.	2-metoxi-fenil	2,6-difluor	metoxi	100	148-150
20.	3-metoxi-fenil	2-fluor	metoxi	92	155-158
21.	3-metoxi-fenil	2,6-difluor	metoxi	91	160-163
22.	2-klór-fenil	2-fluor	metoxi	97	147-152
23.	2-klór-fenil	2,6-difluor	metoxi	98	150-155
24.	3-klór-fenil	2-fluor	metoxi	100	148-153
25.	3-klór-fenil	2,6-difluor	metoxi	100	152-157
26.	4-klór-fenil	2-fluor	metoxi	91	161-164
27.	4-klór-fenil	2,6-difluor	metoxi	86	145-146

41. Példa

3-Ciano-metil-4,7-dihidro-7-(2-fluor-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter

0,80 g, 1,51 mmól, a 7. példa szerinti 10. vegyület dimetil-szulfoxidban készült szuszpenziójához szobahőmérsékleten 0,084 g, 1,66 mmól nátrium-cianidot adunk. Az elegyet 60 °C hőmérsékletre melegítjük, és 4 órán át keverjük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd vízbe öntjük. Az elegyet ezután 2 x 50 ml etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk, majd szárítjuk. A kapott oldatot szárazra pároljuk, így 0,77 g halványsárga olaj marad vissza. Ezt az olajat további tisztítás nélkül használjuk a következő, a 42. példa szerinti eljárásban.

42. Példa

4,7-Dihidro-3-etoxi-karbonil-metil-7-(2-fluor-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter

0,77 g, a 41. példa szerint előállított vegyület 250 ml vízmentes etanolban készült oldatához cseppenként óvatosan, szobahőmérsékleten 50 csepp tömény kénsavat adunk. Az elegyet 15 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd jégűtés mellett feleslegben lévő vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, majd 3 x 500 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, majd vákuumban besűrítjük. A kapott 0,72 g barnás, szilárd anyagot szilikagélen kromatografálva, majd etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítva 35 %-os össz-hozammal 0,28 g színtelen kristályt nyerünk. A termék olvadáspontja 199-201 °C.

Elemzési eredmények a $C_{28}H_{26}NO_6SF \cdot 0,7H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 62,72; H % = 5,02; N % = 2,61;

talált: C % = 62,57; H % = 4,84; N % = 2,53.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,38 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,68 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,84 (3H, s), 4,04 (2H, s), 4,16 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,37 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 5,23 (2H, s), 6,92-7,42 (8H, m), 8,36 (1H, s).

IR (KBr): 3430, 1727, 1611, 1502, 1255, 1183, 1033, 762, 520 cm^{-1} .

43. Példa

4,7-Dihidro-7-(2-fluor-benzil)-3-hidroxi-etil-2-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter

0,21 g, a 42. példa szerinti előállított vegyület vízmentes tetrahidrofuranban készült oldatához jégűtés mellett lítium-alumínium-hidridet adunk. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd további 1 órán át keverjük, majd telített vizes ammónium-klorid-oldatba öntjük, és 3 x 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes ammónium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk, majd szűrjük. A szűrletet vákuumban bepárolva szilárd anyagot nyerünk, amelyet szilikagélen kromatografálunk. 66 %-os hozammal 0,16 g halványsárga, amorf terméket kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,90 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,70 (1H, széles s), 3,29 (2H, t, $J = 6,0$ Hz); 3,84 (3H, s), 4,20-4,23 (2H, m), 4,37 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 5,29 (2H, s), 6,93-7,34 (8H, m), 8,45 (1H, s).

FAB-tömegspektrum m/z 482 (MH) $^+$.

44. Példa

4,7-Dihidro-7-(2-fluor-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-(N-metil-N-benzil-amino-etil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter

0,08 g, 0,67 mmól, a 43. példa szerint előállított vegyület 5 ml metilén-kloridban készült oldatához jégűtés mellett feleslegben lévő, 0,5 ml foszfor-tribromidot adunk. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd további 1 órán át keverjük, és 20 ml etil-acetátot adunk hozzá. Az elegyet vízzel mossuk, majd szárítjuk. A szűrletet vákuumban besűritjük, a kapott szilárd anyagot 5 ml dimetil-formamidban oldjuk, majd feleslegben lévő, 100 mg

diizopropil-etil-amint és 100 mg N-benzil-metil-amint adunk hozzá. Az elegyet további 1 órán át keverjük, majd 20 ml etil-acetátot adunk hozzá, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd szárítjuk. A kapott oldatot vákuumban besűrítjük, és a visszamaradó szilárd anyagot szilikagélen kromatografáljuk. 4 %-os hozammal 0,005 g halványsárga, amorf terméket nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,40 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,70 (3H, s), 3,30-3,60 (4H, m), 3,83 (3H, s), 4,06 (2H, s), 4,40 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 5,28 (2H, s), 6,56-7,51 (13H, m), 8,45 (1H, s).

FAB-tömegspektrum m/z 585 (MH) $^+$.

45. Példa

5-(1-Acetoxi-etil)-4,7-dihidro-7-(2-fluor-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin

0,55 g, 1,32 mmól, a 29. példa szerinti vegyület 25 ml piridinben készült oldatához jégűtés mellett 2,69 g, 26,3 mmól vízmentes ecetsavat adunk. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd további 24 órán át keverjük. Ezután az elegyet vákuumban besűrítjük, a visszamaradó anyagot 50 ml etil-acetát és 10 ml 1 n hidrogén-klorid között megosztjuk, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és szárítjuk. A kapott oldatot vákuumban besűrítve szilárd anyagot nyerünk, ezt szilikagélen kromatografáljuk. Így 0,67 g halványsárga, szilárd anyagot nyerünk, amelyet etil-acetátból átkristályosítunk. 81 %-os hozammal 0,492 g színtelen tűkristályt kapunk, amelynek olvadáspontja 145-146 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,56 (3H, d, $J = 6,5$ Hz), 2,07 (3H, s), 2,66 (3H, s), 3,04 (3H, s), 5,19 (2H, s), 6,13 (1H, q, $J = 6,5$ Hz), 6,94 (2H, d, $J = 8,8$ Hz); 7,10-7,50 (6H, m), 7,53 (1H, s).

46. Példa

5-(1-Acetoxi-etil)-4,7-dihidro-7-(2-fluor-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin

0,15 g, 0,28 mmól, a 7. példa szerinti 13. vegyület 15 ml dimetil-formamidban készült oldatához szobahőmérsékleten 0,094 g, 0,34 mmól diizopropil-amint és 0,41 g, 0,34 mmól N-benzil-metil-amint adunk. Az elegyet 1 órán át keverjük, majd vákuumban besűrítjük. A visszamaradó anyagot 50 ml etil-acetát és 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd szárítjuk. A szárított oldatot vákuumban besűrítjük, a kapott szilárd anyagot szilikagélen kromatografáljuk. 0,05 g halványsárga szilárd anyagot nyerünk, ezt etil-acetát és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Így 29 %-os hozammal 0,05 g színtelen, kristályos anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 183-187 °C.

Elemzési eredmények a $C_{34}H_{33}N_2O_4SF \cdot 2 H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 65,79; H % = 6,00; N % = 4,51;

talált: C % = 63,69; H % = 5,55; N % = 5,02.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,59 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,09 (3H, s), 2,88 (3H, d, J = 4,7 Hz), 3,88 (3H, s), 4,40 (1H, m), 4,5-4,7 (3H, m), 5,46 (2H, s), 6,16 (1H, m), 7,08 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,16 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,3-7,4 (3H, m), 7,4-7,5 (6H, m), 7,97 (1H, s).

FAB-tömegspektrum m/z 585 (MH)⁺.

47. Példa

A 7. példa szerinti vegyületből kiindulva, lényegében a 46. példa szerinti eljárással állítjuk elő a 26. táblázatban bemutatott vegyületeket.

26. Táblázat

47. példa	A (26) általános képletben			Hozam	O.p.
Vegyület száma	R ³²	R ³⁶	R ³⁷	(%)	(°C)
1.	4-nitro-fenil	2,6-difluor- -benzil	benzoi	83	197-199
2.	4-nitro-fenil	2,6-difluor- -benzil	izobutiril	66	151-152
3.	4-etoxi- -karbonil-fenil	2,6-difluor- -benzil	benzoi	87	175-180 (hidrogén- -klorid) 169-171 (szabad bázis)
4.	4-butoxi-fenil	2-fluor-benzil	etoxi- -karbonil	72	200-202

48. Példa

4,7-Dihidro-7-(2-fluor-benzil)-5-(1-hidroxi-etil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin

0,15 g, 0,28 mmól, a 46. példa szerinti vegyület 5 ml metanolban készült oldatához 0,012 g kálium-karbonát 1 ml vízben való oldásával készített vizes kálium-karbonát-oldatot adunk. Az elegyet 3 órán át keverjük, majd vákuumban besűrítjük. A visszamaradó anyagot 20 ml etil-acetát és 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd szárítjuk. A szárított oldatot vákuumban besűrítjük, így 77 %-os hozammal 0,018 g szilárd terméket nyerünk, amelynek olvadáspontja 183-187 °C.

Elemzési eredmények a C₃₂H₃₁N₂O₃SF H₂O képlet alapján:

számított: C % = 68,55; H % = 5,93; N % = 5,00;

talált: C % = 68,69; H % = 5,79; N % = 4,92.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,56 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,16 (3H, s), 3,68 (2H, széles), 3,86 (3H, s), 4,17 (2H, s), 4,7-4,9 (1H, széles s), 4,97 (1H, q, J = 6,4 Hz), 5,22 (2H, s), 6,95 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,1-7,3 (5H, m), 7,13-7,18 (3H, m), 7,37 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,74 (2H, d, J = 8,6 Hz).

FAB-tömegspektrum m/z 543 (MH)⁺.

49. Példa

A 27. példa szerinti anyagból kiindulva, lényegében a 23., 24 és 37. példák szerinti eljárással állítjuk elő a 27. táblázatban bemutatott vegyületeket.

27. Táblázat

49. Példa	A (27) általános képletben		Hozam	O.p.
Vegyület száma	R ³²	R ³⁶	(%)	(°C)
1.	4-N'-metil- -ureido-fenil	2-klór-6-fluor- -benzil	63	199-200
2.	4-N'-metil- -ureido-fenil	2-klór-6-fluor- -benzil	30	182-184
3.	4-propionil- -amino-fenil	2-klór-6-fluor- -benzil	46	172-173
4.	4-N'-metil- -ureido-fenil	2,6-difluor-benzil	79	214-215
5.	4-propionil- -amino-fenil	2,6-difluor-benzil	100	100-102
6.	4-N'-metil-tio- -ureido-fenil	2,6-difluor-benzil	74	215-217
7.	4-(2-metoxi- -propionil- -amino)-fenil	2,6-difluor-benzil	62	110-112

49. Példa	A (27) általános képletben		Hozam	O.p.
Vegyület száma	R ³²	R ³⁶	(%)	(°C)
8.	4-n-butiril-amino- -fenil	2-fluor-benzil	48	203-204
9.	4-valeril-amino- -fenil	2-fluor-benzil	47	206-208
10.	4-etoxi-karbonil- -amino-fenil	2-fluor-benzil	40	amorf
11.	4-N'-metil-tio- -ureido-fenil	2-fluor-benzil	59	204-205
12.	4-N'-fenil-ureido- -fenil	2-fluor-benzil	48	205-207

50. Példa

4,7-Dihido-7-(2,6-difluor-benzil)-3-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-2-(4-nitro-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-(N-izopropil)-karboxamid

0,296 g, 5 mmól izopropil-amin 5 ml vízmentes metilén-kloridban készült oldatához 0 °C hőmérsékleten cseppenként hozzáadjuk 5,0 mmól trimetil-alumínium 2,41 ml 15 %-os hexános oldatát. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd további 1 órán át keverjük. Az oldathoz jégűtés mellett (0 °C) 30 perc alatt hozzáadjuk 0,12 g, 0,25 mmól, a 26. példa szerinti vegyület 3 ml vízmentes metilén-kloridban készült oldatát. Az elegyet további 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 50 ml kloroformot adunk hozzá, és vízzel mossuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, majd szilárd anyaggá sűrítjük be. Ezt az anyagot kloroform, etil-acetát és etil-éter elegyből átkristályosítva 70 %-os hozammal 0,096 g színtelen kristályt nyerünk, amelynek olvadáspontja 200-202 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) [szabad amin] δ: 1,30 (6H, d, J = 6,7 Hz), 2,15 (3H, s), 3,66 (2H, s), 4,18 (2H, s), 4,18-4,31 (1H, m), 5,32 (2H, s), 7,00 (2H, t, J =

7,26 Hz), 7,13-7,25 (5H, m), 7,42 (1H, t, J = 7,3 Hz), 8,02 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,73 (1H, s), 10,02 (1H, d, J = 9,1 Hz).

IR (KBr): 2974, 1661, 1597, 1547, 1497, 1346, 1212, 1035 cm⁻¹.

FAB-tömegspektrum m/z 617 (MH)⁺.

51. Példa

A 26., 27., 37., 38. és 49. példák szerinti vegyületekből kiindulva, lényegében az 50. példában bemutatott eljárással állítjuk elő a 28. és 29. táblázatban bemutatott vegyületeket.

28. Táblázat

47. példa	A (26) általános képletben			Hozam	O.p.
Vegyület száma	R ³²	R ³⁶	R ³⁷	(%)	(°C)
1.	4-N-metil- -ureido-fenil	2,6-difluor-benzil	N-izopropil-N- -metil- -karboxamid	76	133-135 (184-186 hidrogén- -kloridként)
2.	4-N-metil- -ureido-fenil	2,6-difluor-benzil	N-metil-O- -metil- -hidroxámsav	80	138-140
3.	4-propionil- -amino-fenil	2,6-difluor-benzil	N,N-dimetil- -karboxamid	55	110-112
4.	4-propionil- -amino-fenil	2,6-difluor-benzil	pimolidinil-amid	43	130-132
5.	4-propionil- -amino-fenil	2,6-difluor-benzil	N,N-dimetil- -amino-1,3- -propil-karbox- amid	46	90-92
6.	4-propionil- -amino-fenil	2,6-difluor-benzil	N-metil-N-butil- -karboxamid	28	120-122

47. példa	A (26) általános képletben			Hozam	O.p.
Vegyület száma	R ³²	R ³⁶	R ³⁷	(%)	(°C)
7.	4-N ¹ -metil- -ureido-fenil	2,6-difluor-benzil	N-metil-N- -benzil-karbox- amid	27	135-137 (179-181 hidrogén- -kloridként)
8.	4-N ¹ -metil- -ureido-fenil	2,6-difluor-benzil	N-izopropil- -karboxamid	55	148-150
9.	4-nitro-fenil	2,6-difluor-benzil	4-metil-O-me- til-hidroxámsav	96	100-102
10.	4-propionil- -amino-fenil	2,6-difluor-benzil	N-izopropil- -karboxamid	56	144-146
11.	4-propionil- -amino-fenil	2,6-difluor-benzil	N-butyl- -karboxamid	32	107-109
12.	4-N ¹ -metil- -ureido-fenil	2-klór-6-fluor- -benzil	N-izopropil- -karboxamid	77	172-174
13.	4-propionil- -amino-fenil	2-klór-6-fluor- -benzil	N-izopropil- -karboxamid	75	120-122
14.	4-propionil- -amino-fenil	2-klór-6-fluor- -benzil	N-butyl- -karboxamid	40	105-107
15.	4-acetil- -amino-fenil	2-fluor-benzil	N-izopropil- -karboxamid	83	184-186
16.	4-propionil- -amino-fenil	2,6-difluor-benzil	N-metil-O- -metil-hid- roxámsav	74	amorf
17.	4-N ¹ -metil- -ureido-fenil	2,6-difluor-benzil	N-metil-N-(2- -piridil)-karbox- amido	54	156-158 (hidrogén- -klorid)
18.	4-propionil- -amino-fenil	2,6-difluor-benzil	N-metil-N-(2- -piridil)-karbox- amido	85	148-150 (hidrogén- -klorid)

47. példa	A (26) általános képletben			Hozam	O.p.
Vegyület száma	R ³²	R ³⁶	R ³⁷	(%)	(°C)
19.	4-N ¹ -metil- -ureido-fenil	2,6-difluor-benzil	N-etil-N-benzil- -karboxamid	26	125-127 (hidrogén- -klorid)

29. Táblázat

51. példa	A (29) általános képletben				Hozam	O.p.
A vegyület száma	R ³¹	R ³²	R ³⁶	R ³⁷	(%)	(°C)
20.	metil	bróm	2,6-difluor- -benzil	N-metil-O- -metil-kar- bohidro- xámsav	87	192-194

52. Példa

5-Benzoil-(2,6-difluor-benzil)-4,7-dihidro-7-3-metil-2-(4-nitro-fenil)-4- -oxo-tieno[2,3-b]piridin

3,93 g, 7,87 mmól, a 12. példa szerinti 4. vegyületet vízmentes tetrahidrofuranban oldunk enyhe melegítés mellett. Az oldathoz - hőmérsékletét 0 °C értéken tartva - 10 perc alatt hozzácepegtetünk 15,7 ml, 15,7 mmól 1 mól/literes tetrahidrofuranos fenil-magnézium-bromid-oldatot. Az elegyet további 1 órán át keverjük, majd 300 ml etil-acetát és 50 ml víz között megosztjuk. A vizes fázist etil-acetáttal ismét extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban besűrítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélén kromatografáljuk, 74 %-os hozammal 3,00 g sárga, kristályos anyagot nyerünk, amelyet etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítunk. A kapott kristályos termék olvadáspontja 114-116 °C.

Elemzési eredmények a C₂₈H₁₈N₂O₄SF₂ 0,7H₂O képlet alapján:

számított: C % = 63,56; H % = 3,70; N % = 5,29;

talált: C % = 63,83; H % = 3,95; N % = 5,08.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 2,68 (3H, s), 5,30 (2H, s), 7,02 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,43 (3H, t, J = 7,2 Hz), 7,52-7,63 (3H, m), 7,86 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,99 (1H, s), 8,30 (2H, d, J = 8,7 Hz).

IR (KBr): 3422, 3068, 1665, 1615, 1491, 1473, 1346, 853 cm⁻¹.

FAB-tömegspektrum m/z 517 (MH)⁺.

53. Példa

Az 51. példa szerinti vegyületekből, lényegében az 52. példában leírt eljárással állítjuk elő a 30. táblázatban bemutatott vegyületeket.

30. Táblázat

53. példa A vegyület száma	A (30) általános képletben				Hozam (%)	O.p. (°C)
	R ³²	R ³¹	R ³⁶	R ³⁷		
1.	4-nitro- -fenil	N-metil-N- -benzil- -amino- -metil	2,6-difluor- -benzil	izobutiril	10	236-238 (hidro- gén- -klorid)
2.	fenil	N-metil-N- -benzil- -amino- -metil	2,6-difluor- -benzil	izobutiril	52	204-205
3.	bróm	metil	2,6-difluor- -benzil	benzoil	87	229-230

54. Példa

2-(4-Amino-fenil)-5-benzoil-7-(2,6-difluor-benzil)-4,7-dihidro-3-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin

0,30 g, 0,47 mmól, a 47. példa szerinti 1. vegyület és 6 ml etil-alkohol elegyéhez 1 csepp tömény hidrogén-kloridot adunk, amitől az elegy homogén oldattá válik. Az oldathoz cseppenként hozzáadunk 0,105 g, 2,0 mmól vasport és 0,39 ml, 4,7 mmól tömény hidrogén-kloridot. Az elegyet 5 órán át szobahőmér-

sékleten keverjük, majd Celiten szűrjük. A szűrlethez kevés vizes ammóniát adunk, majd vákuumban besűrítjük. A visszamaradó anyagot jeges vízbe öntjük, majd az elegyet nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk, majd izopropil-éterből kristályosítjuk. 84 %-os hozammal 0,24 g sárga tűkristályt nyerünk, amelynek olvadáspontja 126-128 °C.

Elemzési eredmények a $C_{36}H_{29}N_3O_2SF_2 \cdot 1/2 H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 68,93; H % = 5,04; N % = 6,70;

talált: C % = 68,71; H % = 5,18; N % = 6,62.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,13 (3H, s), 3,65 (2H, s), 3,87 (2H, széles s); 4,14 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,74 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,00 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,16-7,24 (5H, m), 7,36-7,46 (3H, m), 7,53 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,94 (1H, s).

IR (KBr): 3358, 1607, 1495, 1473, 1035 cm^{-1} .

FAB-tömegspektrum m/z 606 (MH)⁺.

55. Példa

2-(4-Amino-fenil)-7-(2,6-difluor-benzil)-4,7-dihidro-5-izobutiril-3-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin

0,25 g, 0,415 mmól, a 47. példa szerinti 2. vegyület 5 ml metanolban készült oldatához cseppenként, jégűtés mellett 0,093 g, 1,66 mmól vasport és 0,8 ml tömény hidrogén-kloridot csepegtetünk. Az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd Celiten szűrjük. A szűrlethez 10 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, majd 3 x 30 ml metilén-kloriddal extraháljuk, az egyesített extraktumokat vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldatról az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a visz-

szamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk. 86 %-os hozammal 0,203 g halványsárga, amorf terméket nyerünk.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,18 (6H, d), 2,11 (3H, s), 3,65 (2H, s), 3,85 (2H, széles s); 4,17 (2H, s), 4,18 (1H, m), 5,25 (2H, s), 6,73 (2H, d), 6,95 (2H, t); 7,10-7,26 (5H, m), 7,42 (1H, m), 7,58 (2H, d), 8,27 (1H, s).

56. Példa

5-Benzoil-7-(2,6-difluor-benzil)-4,7-dihidro-3-(N-metil-N-benzil- -amino-metil)-2-(4-propionil-amido-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin

0,14 g, 0,23 mmól, az 54. példa szerinti vegyületet 2 ml vízmentes metilén-kloridban oldunk. Az oldathoz jégűtés mellett (0 °C) 0,038 ml trietil-amint adunk, egy ideig keverjük, majd 0,021 ml, 0,243 mmól propionil-kloridot adunk hozzá. Az elegyet ezután további 40 percig jégűtés mellett (0 °C) keverjük, majd 25 ml metilén-klorid és 1 ml erősen hígított vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk. A vizes fázist ismét 25 ml metilén-kloriddal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk az oldószert. A visszamaradó anyagot etil-acetát és izopropil-éter elegyből átkristályosítva 65 %-os hozammal 0,10 g sárga tűkristályt nyerünk. A termék olvadáspontja 226-228 °C.

Elemzési eredmények a C₃₉H₃₃N₃O₃SF₂ 0,7H₂O képlet alapján:

számított: C % = 69,46; H % = 5,14; N % = 6,23;

talált: C % = 69,60; H % = 5,18; N % = 6,04.

A fenti vegyületet etil-acetátban oldjuk, és az oldatot ekvimoláris vagy enyhe feleslegben lévő telített éteres hidrogén-klorid-oldathoz adjuk. Az így kapott kristályokat izopropil-éterből átkristályosítva 61 %-os hozammal 0,095 g halványsárga tűkristályt nyerünk, amelynek olvadáspontja 218-220 °C.

Elemzési eredmények a $C_{39}H_{33}N_3O_3SF_2 \cdot HCl \cdot 3,5H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 61,53; H % = 5,43; N % = 5,52;

talált: C % = 61,83; H % = 5,33; N % = 5,30.

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,11 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,93 (3H, s), 2,35 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,44 (2H, s), 4,00 (2H, s), 5,62 (2H, s), 7,11-7,25 (6H, m), 7,43-7,72 (10H, m), 7,79 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,40 (1H, s), 10,03 (1H, s).

IR (KBr): 3422, 3068, 1603, 1502, 1473, 1035 cm^{-1} .

FAB-tömegspektrum m/z 662 (MH) $^+$.

57. Példa

Az 54. és 55. példák szerinti vegyületekből kiindulva, lényegében az 56., 23., 24., 27. és 38. példák szerinti eljárásokkal állítjuk elő a 31. táblázatban bemutatott vegyületeket.

31. Táblázat

57. példa A vegyület száma	A (31) általános képletben			Hozam (%)	O.p. (°C)	O.p. (°C) (HCl só)
	R ³²	R ³⁶	R ³⁷			
1.	4-(N'-metil- -ureido- -fenil)	2,6-difluor- -benzil	benzoil	68	238-240	230-231
2.	4-propionil- -amino- -fenil	2,6-difluor- -benzil	izobutiril	64	201-204	207-214
3.	4-(N'-metil- -ureido- -fenil)	2,6-difluor- -benzil	izobutiril	55	207-210	222-226
4.	4-etánszul- fonamido- -fenil	2,6-difluor- -benzil	benzoil	49	-	185-187

57. példa A vegyület száma	A (31) általános képletben			Hozam (%)	O.p. (°C)	O.p. (°C) (HCl só)
	R ³²	R ³⁶	R ³⁷			
5.	4-izobutiril- -amino- -fenil	2,6-difluor- -benzil	benzoil	79	-	216-218
6.	4-(N',N'- -dimetil- -ureido- -fenil)	2,6-difluor- -benzil	benzoil	73	-	180-183
7.	4-(N'-izo- propil- -ureido- -fenil)	2,6-difluor- -benzil	benzoil	65	245-247	-
8.	4-pirroli- dinkarbox- amid-fenil	2,6-difluor- -benzil	benzoil	65	-	176-178
9.	4-(2,2,2- -trifluor- -etoxi-kar- boxil-ami- no-fenil)	2,6-difluor- -benzil	benzoil	70	-	232-234
10.	4-izobutiril- -amino- -fenil	2,6-difluor- -benzil	izobutiril	73	-	192-197

58. Példa

**5-Benzoil-7-(2,6-difluor-benzil)-4,7-dihidro-3-(N-metil-N-benzil-amino-
-metil)-2-(4-nitro-fenil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin**

1,91 g, 3,09 mmól, az 51. példa szerinti 9. vegyületet 30 ml vízmentes tetrahydrofuranban oldunk melegítés mellett. Az oldathoz jégűtés mellett (0 °C)

10 perc alatt hozzácsepegtetünk 6,18 ml, 6,2 mmól 1 mól/literes tetrahidrofuranos fenil-magnézium-bromid-oldatot. Az elegyet jégűtés mellett 1 órán át keverjük, majd 100 ml etil-acetát és 100 ml, 0,5 n hidrogén-klorid között megosztjuk. A szerves fázist ismét 100 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografálva 51 %-os hozammal 1,00 g sárga, kristályos anyagot nyerünk. Ezt izopropil-éterből átkristályosítva sárga tűkristályokat kapunk, amelyek olvadáspontja 197-199 °C.

Elemzési eredmények a $C_{36}H_{27}N_3O_4SF_2 \cdot 0,7H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 66,70; H % = 4,42; N % = 6,48;

talált: C % = 66,59; H % = 4,48; N % = 6,42.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,17 (3H, s), 3,61 (2H, s), 4,16 (2H, s), 5,30 (2H, s), 7,03 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,19-7,25 (5H, m), 7,40-7,47 (3H, m), 7,56 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,88 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,96 (1H, s), 8,10 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,28 (2H, d, J = 8,7 Hz).

IR (KBr): 3430, 1663, 1611, 1518, 1473, 1348, 853 cm^{-1} .

FAB-tömegspektrum m/z 636 (MH)⁺.

59. Példa

Az 51. példa 2., 9., és 16. vegyületéből kiindulva, lényegében az 58. példában bemutatott eljárással állítjuk elő a 32. táblázatban bemutatott vegyületeket. Ez az eljárás az 56. és 57. példákban bemutatott vegyületek előállítására szolgáló alternatív eljárás.

32. Táblázat

59. példa A vegyület száma	A (32) általános képletben				Hozam (%)	O.p. (°C) (HCl só)
	R ³¹	R ³²	R ³⁶	R ³⁷		
1.	N-metil-N- -benzil- -amino- -metil	4- -propionil- -amino- -fenil	2,6-difluor- -benzil	izobutiril	29	207-214
2.	N-metil-N- -benzil- -amino- -metil	4-(N'- -metil- -ureido- -fenil)	2,6-difluor- -benzil	izobutiril	30	222-226
3.	N-metil-N- -benzil- -amino- -metil	4- -propionil- -amino- -fenil	2,6-difluor- -benzil	benzoil	45	218-220
4.	N-metil-N- -benzil- -amino- -metil	4-(N'- -metil- -ureido- -fenil)	2,6-difluor- -benzil	benzoil	34	230-232

60. Példa

6-(4-Amino-fenil)-2,4(1H,3H)-dioxo-1-(2-fluor-benzil)-3-fenil-5-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-tieno[2,3-d]pirimidin

0,15 g, 0,247 mmól, a 40. példa szerinti 4. vegyületet 15 ml etanolban oldunk, és az oldathoz 15 mg 10 % széntartalmú szénhordozós palládiumkatalizátort adunk. Az elegyet 8 órán át szobahőmérsékleten, légköri nyomású hidrogéngáz atmoszférában hidrogénezzük. Az elegyet ezután Celiten szűrjük, a szűrletet vákuumban besűrítjük, és a visszamaradó anyagot szilikagélén kromatografáljuk. Így 32 %-os hozammal 0,046 g sárga, kristályos anyagot nyerünk.

¹H-NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃): δ 2,05 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,81 (2H, széles s), 3,89 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,69 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,05-7,56 (16H, m). FAB-tömegspektrum m/z 577 (MH)⁺.

61. Példa

6-(4-Acetil-amino-fenil)-2,4(1H,3H)-dioxo-1-(2-fluor-benzil)-5-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-3-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin

0,63 g, 0,11 mmól, a 60. példa szerinti vegyületet 5 ml vízmentes piridinben oldunk, és 0,01 ml, 0,11 mmól ecetsavanhidridet adunk hozzá. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban besűrítjük. A visszamaradó anyagot 30 ml metilén-klorid és 10 ml telített vizes nátrium-klorid-oldat között megosztjuk. A vizes fázist 30 ml metilén-kloriddal ismét extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldatot vákuumban besűrítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografálva 15 %-os hozammal 0,01 g színtelen, szilárd anyagot nyerünk.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,06 (3H, s), 2,19 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,90 (2H, s), 5,30 (2H, s), 7,04-7,57 (16H, s), 7,70 (2H, d, J = 8,4 Hz).

62. Példa

4,7-Dihidro-7-(2-fluor-benzil)-2-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter

1,30 g, 2,70 mmól, a 65. példa szerinti 3. vegyület 80 ml tetrahidrofuranban készült oldatához 81 ml, 81 mmól, 1 mól/literes éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk jéghűtés mellett. Az elegyet 60 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban besűrítjük. A visszamaradó anyagot 100 ml etil-acetát és 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldat között megosztjuk, és a vizes fázist 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk az oldószert. A visszamaradó szilárd anyagot etil-acetát és etanol elegyéből átkristályosítjuk. 69 %-os hozammal 0,81 g sárga tűkristályt nyerünk, amelynek olvadáspontja 225-227 °C.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{20}NO_4SF \cdot 0,1H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 65,62; H % = 4,63; N % = 3,19;

talált: C % = 65,46; H % = 4,65; N % = 3,33.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,24 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,52 (2H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,20-7,46 (6H, m), 8,65 (1H, s), 9,75 (1H, s).

IR (KBr): 3856, 1711, 1611, 1589, 1510, 1493, 1448 cm^{-1} .

63. Példa

4,7-Dihidro-7-(2-fluor-benzil)-2-(4-hidroxi-fenil)-3-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter

0,26 g, 0,46 mmól, a 7. példa szerinti 26. vegyület, 0,072 ml, 0,56 mmól N-metil-benzil-amin és 0,12 ml, 0,69 mmól N-etil-diizopropil-amin kiindulási anyagok alkalmazásával, lényegében a 8. példában leírt eljárással 0,24 g sárga, amorf terméket nyerünk. Ezt az amorf terméket 6 ml etanolban oldjuk, és az oldathoz 4 ml, 4 mmól 1 n hidrogén-kloridot adunk, majd szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Az elegyhez 8 ml, 8 mmól 1 n hidrogén-kloridot adunk, és 19 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 1,01 g, 12,0 mmól nátrium-hidrogén-karbonátot tartalmazó vizes oldatot adunk hozzá. Az elegyet ezután 3 x 30 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk az oldószert. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografálva 58 %-os hozammal 0,15 g színtelen olajat nyerünk. Ezt az olajat 3 ml etanolban oldjuk, és 0,35 ml, 0,35 mmól 1 mól/l-es éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá jég-hűtés mellett, majd az elegyet jég-hűtés mellett 10 percig keverjük. Ezután az elegyet vákuumban besűrítjük, a visszamaradó anyagot éterből átkristályosítjuk. 41 %-os össz-hozammal 0,116 g fehér port nyerünk, amely a hidrogén-klorid-só. A termék olvadáspontja 231-235 °C.

Elemzési eredmények a $C_{32}H_{29}N_2O_4SF \cdot HCl \cdot 1,5H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 61,98; H % = 5,36; N % = 4,52;

talált: C % = 61,99; H % = 5,23; N % = 4,55.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,53 (3H, széles s), 4,09 (2H, széles s); 4,38 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,39 (2H, széles s); 5,46 (2H, s), 7,05 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,13-7,51 (11H, m), 8,57 (1H, s).

IR (KBr): 3422, 2988, 1719, 1695, 1605, 1543, 1504, 1458 cm^{-1} .

64. Példa

2-(4-n-Butoxi-fenil)-4,7-dihidro-7-(2-fluor-benzil)-3-metil-4-oxo-tieno-[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter

0,30 g, 0,686 mmól, a 62. példa szerinti vegyület 10 ml DMF-ban készült oldatához jégűtés mellett 30 mg, 0,75 mmól nátrium-hidridet adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ehhez az oldathoz 0,19 g, 1,03 mmól n-butil-jodidot adunk, majd az elegyet 15 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vákuumban besűrítjük, a visszamaradó anyagot 100 ml etil-acetát és 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldat között megosztjuk, majd a vizes fázist 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A visszamaradó szilárd anyagot etil-acetát és n-hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 97 %-os hozammal 0,33 g színtelen kristályt nyerünk, amelynek olvadáspontja 119-121 °C.

Elemzési eredmények a $C_{28}H_{28}NO_4SF \cdot 0,2H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 67,64; H % = 5,76; N % = 2,82;

talált: C % = 67,36; H % = 5,69; N % = 2,68.

FAB-tömegspektrum m/z 494 (MH) $^+$.

65. Példa

A 3. példa 7. vegyületét, illetve az 53. példa 3. vegyületét alkalmazva kiindulási vegyületként, lényegében a 19. példa szerinti eljárással állítjuk elő a 33. táblázatban bemutatott vegyületeket.

33. Táblázat

65. példa	A (33) általános képletben			Hozam	O.p.
Vegyület száma	R ³²	R ³⁶	R ³⁷	(%)	(°C)
1.	4-(4-nitro- -benzil-oxi- -karbonil)-fenil	2-fluor-benzil	etoxi- -karbonil	62	188-190
2.	4-etoxi- -karbonil-fenil	2,6-difluor- -benzil	benzoil	64	221-223
3.	4-metoxi- -metoxi-fenil	2-fluor-benzil	etoxi- -karbonil	80	112-113
4.	4-etoxi- -karbonil-fenil	2-metoxi- -benzil	etoxi- -karbonil	78	171-172

66. Példa

5-Benzoil-7-(2,6-difluor-benzil)-4,7-dihidro-2-(4-N-etil-amino-karboxi-fenil)-3-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin

0,15 g, 0,226 mmól, a 47. példa szerinti 3. vegyület 3 ml etanolban és 3 ml tetrahydrofuranban készült oldatához 1,2 ml, 1,2 mmól 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, így a karbonsavszármazékot nyerjük. A kapott karbonsavszármazék 5 ml tetrahydrofuranban készült oldatához 0,084 ml, 0,60 mmól trietil-amint és izobutil-klór-formiátot adunk jéghűtés mellett, nitrogéngáz atmoszférában, majd az elegyet jéghűtés mellett 1 órán át, ezt követően szobahőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. Az oldathoz 0,16 ml, 2,48 mmól 70 %-os vizes etil-amin-oldatot csepegtetünk jéghűtés mellett, majd az elegyet jéghűtés mellett 30 percig, majd szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezután az elegyet 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldat és 50 ml etil-acetát között megoszt-

juk, és a vizes fázist 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk, 63 %-os hozammal 0,095 g halványsárga, amorf terméket nyerünk. Ezt az amorf anyagot 4 ml metilén-kloridban oldjuk, és jégűtés mellett 0,29 ml, 0,29 mmól 1 mól/literes hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá, majd 10 percig jégűtés mellett keverjük. Az elegyet vákuumban besűritjük, a visszamaradó anyagot metilén-klorid, etil-acetát és éter elegyéből kristályosítjuk. 56 %-os össz-hozammal 0,088 g halványsárga por formájában nyerjük a hidrogén-klorid-sót. A termék olvadáspontja 156-160 °C.

Elemzési eredmények a $C_{39}H_{33}N_3O_3SF_2 \cdot HCl \cdot 1,8H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 64,11; H % = 5,19; N % = 5,75;

talált: C % = 63,88; H % = 4,90; N % = 5,59.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) [szabad amin] δ : 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,13 (3H, széles s), 3,49-3,58 (2H, m), 3,62 (2H, széles s); 4,16 (2H, széles s); 5,30 (2H, s), 6,23 (1H, széles s), 6,99-7,05 (2H, m), 7,17-7,26 (5H, m), 7,39-7,58 (4H, m), 7,83-7,97 (7H, m).

IR (KBr) [hidrogén-klorid]: 3386, 3064, 1655, 1630, 1605, 1543, 1508, 1497, 1473 cm^{-1} .

FAB-tömegspektrum m/z 662 (MH) $^+$.

67. Példa

A 47. példa 3. és 4. vegyületeinek kiindulási anyagként való alkalmazásával lényegében a 66. példa szerinti eljárással állítjuk elő a 34. táblázatban bemutatott vegyületeket.

34. Táblázat

67. példa A vegyület száma	A (34) általános képletben				Hozam (%)	O.p. (hidrogén- klorid) (°C)
	R ³²	R ³¹	R ³⁷	R ³⁶		
1.	4-N,N-dietil- -amino- -karboxi- -fenil	N-metil-N- -benzil- -amino-metil	etoxi-karbonil	2-fluor- -benzil	80	110-113
2.	4-N-propil- -amino- -karboxi- -fenil	N-metil-N- -benzil- -amino-metil	benzoil	2,6-difluor- -benzil	75	153-157
3.	4-N-allil- -amino- -karboxi- -fenil	N-metil-N- -benzil- -amino-metil	benzoil	2,6-difluor- -benzil	69	152-156

68. Példa

4,7-Dihidro-5-etoxi-metil-7-(2-fluor-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-hidrogén-klorid

0,23 g, 0,435 mmól, a 25. példa 2. vegyülete 5 ml vízmentes tetrahidrofuranban készült oldatához 19 mg, 0,475 mmól nátrium-hidridet adunk nitrogén-gáz atmoszférában, jéghűtés mellett, majd az elegyet 0 °C hőmérsékleten 30 percig keverjük. Az elegyhez 0,038 ml, 0,475 mmól etil-jodidot adunk, és hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 0,038 ml, 0,475 mmól etil-jodidot adunk hozzá, és 19 órán át keverjük. Ezután az elegyhez telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk, majd 30 ml etil-acetát és 30 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk az oldószert. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografálva 37 %-os hozammal 0,09 g fehér,

szilárd anyagot nyerünk. Ezt a szilárd anyagot 4 ml metilén-kloridban oldjuk, és az oldathoz 0,2 ml, 0,2 mmól 1 mól/literes éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk jégűtés mellett, majd az elegyet jégűtés mellett 10 percig keverjük. Ezután az elegyet vákuumban besűrítjük, a visszamaradó anyagot metilén-klorid, etil-acetát és éter elegyéből kristályosítjuk. Így 0,058 g fehér por formában nyerjük a hidrogén-klorid-sót. A termék olvadáspontja 200-204 °C.

Elemzési eredmények a $C_{33}H_{33}N_2O_3SF \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 65,82; H % = 5,86; N % = 4,65;

talált: C % = 66,01; H % = 5,67; N % = 4,62.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,15 (3H, széles s), 2,86 (2H, széles s); 3,68 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,86 (3H, s), 4,21 (2H, széles s); 4,57 (2H, s), 5,31 (2H, széles s); 7,00-7,69 (14H, m).

FAB-tömegspektrum m/z 557 (MH)⁺.

69. Példa

5-Benzil-oxi-metil-4,7-dihidro-7-(2-fluor-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-hidrogén-klorid

Kiindulási anyagként a 25. példa 2. vegyületét alkalmazzuk, és lényegében a 68. példában leírt eljárás szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy etil-jodid helyett benzil-kloridot alkalmazunk, így 79 %-os hozammal 0,10 g cím szerinti vegyületet nyerünk halványsárga kristályos por formájában. A termék olvadáspontja 77-83 °C.

70. Példa

4,7-Dihidro-5-etil-tio-metil-7-(2-fluor-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-hidrogén-klorid

0,15 g, 0,284 mmól, a 25. példa szerinti 2. vegyületet 5 ml vízmentes tetrahidrofuranban oldunk, és az oldathoz 0,36 mg, 1,44 mmól tributil-foszfint és 0,18 ml, 1,46 mmól dietil-diszulfidot adunk, majd az elegyet 5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyhez 0,72 ml, 2,88 mmól tributil-foszfint és 0,36

ml, 2,92 mmól dietil-diszulfidot adunk, majd 3 napon át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Ezután az elegyet lehűtjük, 50 ml etil-acetát és 50 ml telített vizes nátrium-klorid-oldat között megosztjuk, majd a vizes fázist 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledestilláljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografálva 76 %-os hozammal 0,124 g fehér, szilárd anyagot nyerünk. Ezt a szilárd anyagot 3 ml metilén-kloridban oldjuk, majd 0,45 ml, 0,45 mmól 1 mól/literes éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá jégűtés mellett, majd az elegyet jégűtés mellett 10 percig keverjük. Az elegyet vákuumban besűritjük, a visszamaradó anyagot metilén-klorid, etil-acetát és éter elegyből kristályosítjuk. Így 0,09 g fehér por formájában nyerjük a hidrogén-klorid-sót, amelynek olvadáspontja 213-217 °C.

Elemzési eredmények a $C_{33}H_{33}N_2O_2S_2F \cdot HCl \cdot H_2O$ képlet alapján:

számított: C % = 63,19; H % = 5,78; N % = 4,47;

talált: C % = 63,21; H % = 5,69; N % = 4,59.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,27 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,23 (3H, széles s), 2,56 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,76 (2H, s), 3,79 (2H, széles), 3,86 (3H, s), 4,25 (2H, széles s); 5,25 (2H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,12-7,39 (10H, m), 7,71 (2H, széles s).

IR (KBr): 3480, 2966, 1609, 1520, 1458 cm^{-1} .

FAB-tömegspektrum m/z 573 (MH)⁺.

71. Példa

7-(2,6-Difluor-benzil)-4,7-dihidro-6-izobutil-3-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-4-oxo-2-(4-propionil-amino-fenil)-tieno[2,3-b]piridin-5-karbonsav-etil-észter-hidrogén-klorid

0,10 g, 0,159 mmól, a 49. példa szerinti 5. vegyület és 0,095 g, 0,5 mmól réz-jodid elegyéhez jégűtés mellett 0,5 ml, 1 mmól izobutil-magnézium-bromidot adunk. Az elegyhez jégűtés mellett 20 ml vízmentes tetrahidrofuránt adunk, majd 1 órán át keverjük. Ezután az elegyet telített vizes ammónium-

-klorid-oldatba öntjük, és 3 x 50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk az oldószert. A visszamaradó 0,124 g barna olajat 5 ml metilén-kloridban oldjuk, majd az oldathoz 0,0207 g, 0,091 mmól diklór-diciano-kinont adunk, és az elegyet jég-hűtés mellett 2 órán át keverjük. Ezután az elegyet 50 ml kloroform és 30 ml víz között megosztjuk, a vizes fázist 50 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk az oldószert. 32 %-os hozammal 0,02 g barna olajat nyerünk, amelyet etil-acetát és n-hexán elegyből átkristályosítunk. Így sötétbarna kristályokat nyerünk, amelyek olvadáspontja 135-137 °C.

Elemzési eredmények a $C_{39}H_{41}N_3O_4SF_2 \cdot C_8H_2Cl_2O_2 \cdot 1,4 NaCl$ képlet alapján:

számított: C % = 58,49; H % = 4,91; N % = 6,35;

talált: C % = 58,34; H % = 5,01; N % = 6,75.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,07 (6H, széles s), 1,23 (3H, széles s), 1,46 (3H, t, J = 6,3 Hz), 2,10 (1H, széles s), 2,30-2,96 (7H, m); 4,30-4,53 (6H, m), 5,55 (2H, széles s); 6,94-7,90 (12H, m).

IR (KBr): 3428, 2970, 2214, 1725, 1688, 1628, 1589, 1504, 1470, 1386, 1152, 1025, 789, 748, 700 cm^{-1} .

FAB-tömegspektrum m/z 686 (MH)⁺.

72. Példa

5-Ciano-4,7-dihidro-7-(2-fluor-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-metil-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin

0,435 g, 1,03 mmól, a 12. példa szerinti 6. vegyület és 0,145 ml, 1,56 mmól foszfor-oxi-klorid elegyét 1 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet lehűtjük, majd kloroform és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk, majd kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban ledesztilláljuk az oldószert. A visszamaradó anyagot szilikagélen

kromatografáljuk, majd etil-acetát és izopropil-éter elegyéből átkristályosítjuk. 70 %-os hozammal 0,225 g halványsárga kristályos terméket nyerünk, amelynek olvadáspontja 215-216 °C.

73. Példa

5-Etil-szulfínil-metil-4,7-dihidro-7-(2-fluor-benzil)-2-(4-metoxi-fenil)-3-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin-hidrogén-klorid

0,15 g, 0,26 mmól, a 71. példa szerinti vegyület 4 ml metilén-kloridban készült oldatához 0,29 ml, 0,29 mmól 1 mól/literes éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk jégűtés mellett, és az elegyet 5 percig jégűtés mellett keverjük. Az elegyet ezután vákuumban besűritjük, és a kapott sárga, amorf anyagot 5 ml metilén-kloridban oldjuk. Az oldathoz 10 perc alatt cseppenként hozzáadjuk 45 mg, 0,26 mmól m-klór-perbenzoesav 5 ml metilén-kloridban készült oldatát. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 1,5 órán át, majd szobahőmérsékleten 1,5 órán át keverjük, kloroform és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk, a vizes fázist elválasztjuk, és kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban kidesztilláljuk az oldószert. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografálva 38,9 %-os hozammal 60 mg halványsárga szirupot nyerünk. Ebből a szirupból 50 mg, 0,085 mmól mennyiséget 4 ml metilén-kloridban oldunk, jégbe hűtjük, és 0,13 ml, 0,13 mmól 1 mól/literes éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá, majd az elegyet jégűtés mellett 5 percig keverjük. Ezután az elegyet vákuumban besűritjük, a visszamaradó anyagot éterből kristályosítjuk, így 53 %-os hozammal 37 mg hidrogén-klorid-sót nyerünk sárga por formájában. A termék olvadáspontja 216-219 °C.

74. Példa

6-(Amino-fenil)-2,4(1H,3H)-dioxo-1-(2,6-difluor-benzil)-5-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-3-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin

A 40. példa szerinti 17. vegyületet alkalmazzuk kiindulási anyagként, lényegében a 60. példában leírt módon járunk el, így a cím szerinti vegyületet 65 %-os hozammal kristályos amorf anyagként nyerjük.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,05 (3H, s), 3,56 (2H, s), 3,81 (2H, széles s); 3,88 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,71 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,91 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,21-7,53 (13H, m).

75. Példa

Kiindulási anyagként a 60. példa szerinti vegyületet alkalmazzuk, lényegében a 61. példában leírt módon járunk el, és az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

1. 2,4(2H,3H)-Dioxo-1-(2-fluor-benzil)-5-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-3-fenil-6-(4-propionil-amino-fenil)-tieno[2,3-d]pirimidin-hidrogén-klorid

Hozam: 86 %, olvadáspont: 172-175 °C.

2. 2,4(2H,3H)-Dioxo-1-(2-fluor-benzil)-6-(4-izobutiril-amino-fenil)-5-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-3-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-hidrogén-klorid

Hozam: 77 %, olvadáspont: 185-188 °C.

3. 2,4(2H,3H)-Dioxo-1-(2-fluor-benzil)-6-(4-metoxi-acetil-amino-fenil)-5-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-3-fenil-tieno[2,3-d]pirimidin-hidrogén-klorid

Hozam: 88 %, olvadáspont: 157-162 °C.

76. Példa

100 mg, a 8. példa szerinti vegyület, 165 mg laktóz, 5 mg kukoricakeményítő, 4 mg poli(vinil-alkohol) és 1 mg magnézium-sztearát alkalmazásával szokásos eljárással tablettát készítünk.

77. Példa

5 g, a 8. példa szerinti vegyületet injekciós minőségű desztillált vízben oldunk, és az oldatot 100 ml végtérfogatra töltjük fel. Az oldatot 0,22 µm-es membránszűrőn (gyártja a Sumitomo Electric Industries Ltd. vagy Zartolius, Inc.) sterilre szűrjük, 2 ml-enként sterilizált fiolákba töltjük, majd szokásos módon liofilizáljuk, így 100 mg/fiola liofilizált injektálható oldatot nyerünk.

78. Példa

100 mg, a 9. példa szerinti 15. vegyület, 165 mg laktóz, 25 mg kukorica-keményítő, 4 mg poli(vinil-alkohol) és 1 mg magnézium-sztearát alkalmazásával szokásos módon tablettát készítünk.

79. Példa

5 g, a 9. példa szerinti 15. vegyületet injekciós minőségű desztillált vízben oldunk, és az oldatot 100 ml végtérfogatra töltjük fel. Ezt az oldatot 0,22 µm-es membránszűrőn (gyártja a Sumitomo Electric Industries Ltd. vagy Zartolius, Inc.) sterilre szűrjük, 2 ml-enként sterilizált fiolákba töltjük, majd szokásos módon liofilizáljuk, így fiolánként 100 mg liofilizált injektálható oldatot tartalmazó készítményt nyerünk.

80. Példa

100 mg, a 21. példa szerinti 3. vegyület, 165 mg laktóz, 25 mg kukorica-keményítő, 4 mg poli(vinil-alkohol) és 1 mg magnézium-sztearát alkalmazásával szokásos módon tablettákat készítünk.

81. Példa

5 g, a 21. példa szerinti 3. vegyületet injekciós minőségű vízben oldunk, és az oldatot 100 ml végtérfogatra töltjük fel. Ezt az oldatot 0,22 µm-es membránszűrőn (gyártja a Sumitomo Electric Industries Ltd. vagy Zartolius, Inc.) sterilre szűrjük, 2 ml-enként sterilizált fiolákba töltjük, majd szokásos módon liofilizáljuk, így fiolánként 100 mg liofilizált injektálható oldatot tartalmazó készítményt nyerünk.

záljuk, így fiolánként 100 mg liofilizált injektálható oldatot tartalmazó készítményt nyerünk.

82. Példa

100 mg, a 23. példa szerinti vegyület, 165 mg laktóz, 25 mg kukoricakeményítő, 4 mg poli(vinil-alkohol) és 1 mg magnézium-sztearát alkalmazásával szokásos módon tablettákat készítünk.

83. Példa

5 g, a 23. példa szerinti vegyületet injekciós minőségű desztillált vízben oldunk, és az oldatot 100 ml végtérfogatra töltjük fel. Ezt az oldatot 0,22 µm-es membránszűrőn (gyártja a Sumitomo Electric Industries Ltd. vagy Zartolius, Inc.) sterilre szűrjük, 2 ml-enként sterilizett fiolákba töltjük, majd szokásos módon liofilizáljuk, így fiolánként 100 mg liofilizált injektálható oldatot tartalmazó készítményt nyerünk.

84. Példa

100 mg, az 56. példa szerinti vegyület, 165 mg laktóz, 25 mg kukoricakeményítő, 4 mg poli(vinil-alkohol) és 1 mg magnézium-sztearát alkalmazásával szokásos módon tablettákat készítünk.

85. Példa

5 g, az 56. példa szerinti vegyületet injekciós minőségű desztillált vízben oldunk, és az oldatot 100 ml térfogatra töltjük fel. Az oldatot 0,22 µm-es membránszűrőn (gyártja a Sumitomo Electric Industries Ltd. vagy Zartolius, Inc.) sterilre szűrjük, 2 ml-enként sterilizett fiolákba töltjük, majd szokásos módon liofilizáljuk, így fiolánként 100 mg liofilizált injektálható oldatot tartalmazó készítményt nyerünk.

86. Példa

100 mg, az 57. példa szerinti 2. vegyület, 165 mg laktóz, 25 mg kukorica-keményítő, 4 mg poli(vinil-alkohol) és 1 mg magnézium-sztearát alkalmazásával szokásos módon tablettákat készítünk.

87. Példa

5 g, az 57. példa szerinti 2. vegyületet injekciós minőségű desztillált vízben oldunk, és 100 ml térfogatra töltünk fel. Az oldatot 0,22 µm-es membránszűrőn (gyártja a Sumitomo Electric Industries Ltd. vagy Zartolius, Inc.) sterilre szűrjük, 2 ml-enként sterilizett fiolákba töltjük, majd szokásos módon liofilizáljuk, így fiolánként 100 mg liofilizált injektálható oldatot tartalmazó készítményt nyerünk.

88. Példa

100 mg, az 57. példa szerinti 3. vegyület, 165 mg laktóz, 25 mg kukorica-keményítő, 4 mg poli(vinil-alkohol) és 1 mg magnézium-sztearát alkalmazásával szokásos módon tablettákat készítünk.

89. Példa

5 g, az 57. példa szerinti 3. vegyületet injekciós minőségű desztillált vízben oldunk, és térfogatát 100 ml-re töltjük fel. Az oldatot 0,22 µm-es membránszűrőn (gyártja a Sumitomo Electric Industries Ltd. vagy Zartolius, Inc.) sterilre szűrjük, 2 ml-enként sterilizett fiolákba töltjük, majd szokásos módon liofilizáljuk, így fiolánként 100 mg liofilizált injektálható készítményt nyerünk.

90. Példa

5 g, az 51. példa szerinti 7. vegyületet injekciós minőségű desztillált vízben oldunk, és 100 ml térfogatra töltjük fel. Az oldatot 0,22 µm-es membránszűrőn (gyártja a Sumitomo Electric Industries Ltd. vagy Zartolius, Inc.) sterilre szűrjük, 2 ml-enként sterilizett fiolákba töltjük, majd szokásos módon liofilizáljuk, így fiolánként 100 mg liofilizált injektálható készítményt nyerünk.

91. Példa

5 g, az 51. példa szerinti 8. vegyületet injekciós minőségű desztillált vízben oldunk, és 100 ml-re töltjük fel. Az oldatot 0,22 µm-es membránszűrőn (gyártja a Sumitomo Electric Industries Ltd. vagy Zartolius, Inc.) sterilre szűrjük, 2 ml-enként sterilizett fiolákba töltjük, majd szokásos módon liofilizáljuk, így fiolánként 100 mg liofilizált injektálható készítményt nyerünk.

92. Példa

(1)	Az 56. példa szerinti vegyület	5 g
(2)	Laktóz, kristályos cellulóz (granulum)	330 g
(3)	D-mannit	29 g
(4)	Kis mértékben helyettesített hidroxipropil-cellulóz	20 g
(5)	Talkum	25 g
(6)	Hidroxipropil-cellulóz	50 g
(7)	Aszpartám	3 g
(8)	Dikálium-glicirrhétinát	3 g
(9)	Hidroxipropilmetil-cellulóz 2910	30 g
(10)	Titán-oxid	3,5 g
(11)	Sárga vas-szeszkvioxid	0,5 g
(12)	Könnyű kvasavanhidrid	1 g

Tisztított vízben szuszpendáljuk vagy oldjuk az (1), (3), (4), (5), (7) és (8) összetevőket. A (2) összetevő maggranulumot a szuszpenzióval vagy oldattal bevonva nyers finomgranulumokat készítünk, majd ezeket a (9) - (11) komponensekkel bevonva bevonattal ellátott finomgranulumokat készítünk, amelyeket a (12) összetevővel elegyítve 1 %, az 56. példa szerinti vegyületet tartalmazó 500 g finomgranulumot nyerünk. Az így készített finomgranulumokat 500 mg-os egységekben csomagoljuk.

1. Vizsgálati példa

¹²⁵I-leuprorelin előállítása

10 µl 3×10^{-4} mól/literes leuprorelin-oldatot és 10 µl 0,01 mg/ml-es, 0,1 mól/literes (pH = 7,4) HEPES pufferben felvett laktoperoxidázt csőbe viszünk, majd a csőbe 10 µl, 0,1 mól/literes (pH = 7,4) HEPES pufferben oldott Na¹²⁵I oldatot (37 MBq) adunk. Az elegyet keverjük, és 10 µl, 0,001 %-os H₂O₂-t adunk hozzá, és 20 percig szobahőmérsékleten reagáltatjuk. Az elegyhez ezután a reakció leállítására 700 µl, 0,05 %-os trifluor-ecetsav-oldatot adunk. A terméket fordított fázisú nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással (HPLC) tisztítjuk. A HPLC körülményei a következők: az ¹²⁵I-leuprorelint 26 és 27 perc közötti retenciós idővel eluáljuk.

Oszlop: TSK gél ODS-80™CTR (4,6 mm x 10 cm)

Eluens: A oldószer (0,05 % TFA)

B oldószer (40 % CH₃CN - 0,05 % TFA)

0 perc (100 % A oldószer) - 3 perc (100 % A oldószer) - 7 perc

(50 % A oldószer + 50 % B oldószer) - 40 perc (100 % B oldószer)

Eluálási hőmérséklet: szobahőmérséklet

Áramlási sebesség: 1 ml/perc.

2. Vizsgálati példa

Membrán frakció készítése GnRH receptorokat tartalmazó patkány hipofízis elülső lebenyből

40 8-hetes, hím Wistar patkányt leölünk, és hipofízis első lebenyüket összegyűjtjük, majd jégbe hűtött homogenizáló pufferrel mossuk [a puffer: 25 mmól/literes Trisz (tris(hidroxi-metil)-amino-metán)-HCl, 0,3 mól/liter szacharóz, 1 mmól/liter EGTA (glikoléter-diamin-tetraacetát), 0,25 mmól/liter PMSF (fenil-metil-szulfonil-fluorid), 10 E/ml aprotinin, 1 µg/ml pepstatin, 20 µg/ml leupeptin, 100 µg/ml foszforamidon, 0,03 % nátrium-azid, pH = 7,5]. A hipofízis mirigyét 2 ml homogenizáló pufferben szuszpendáljuk, és Polytron

homogenizátorral homogenizáljuk. Centrifugális elválasztást végzünk 15 percig 700 x g mellett. A felülúszót ultracentrifuga csőbe gyűjtjük, és 100 000 x g mellett 1 órán át centrifugáljuk, így a membrán frakciót csapadékként nyerjük. Ezt a csapadékot 2 ml vizsgálati pufferben szuszpendáljuk [25 mmól/liter Trisz-HCl, 1 mmól/l EDTA (etilén-diamin-tetraacetát), 0,1 % BSA (marha szérum albumin), 0,25 mmól/liter PMSF, 1 µg/ml pepsztatin, 20 µg/ml leupeptin, 100 µg/ml foszforamidon, 0,03 % nátrium-azid, pH = 7,5], és a szuszpenziót 1 órán át 100 000 g mellett centrifugálva elválasztjuk. A membrán frakciót csapadékként nyerjük, ismételten 10 ml vizsgálati pufferben szuszpendáljuk, és a szuszpenziót fiolákba töltve -80 °C hőmérsékleten tároljuk felhasználásig.

3. Vizsgálati példa

Humán GnRH receptorokat kifejező, humán GnRH receptorokat tartalmazó CHO [kínai hörcsög petefészek (Chinese Hamster Ovary)] sejtek (10^9 sejt) membrán frakciójából szuszpenziót készítünk 5 mmól/l EDTA-val kiegészített foszfáttal pufferolt sóoldatban (PBS-EDTA). A szuszpenziót 100 x g mellett 5 percig centrifugálással való elválasztásnak tesszük ki. A sejtüledékhez 10 ml sejt-homogenizáló puffert adunk (10 mmól/l NaHCO_3 , 5 mmól/l EDTA, pH = 7,5), és Polytron homogenizátorral homogenizáljuk. 15 percig 400 x g mellett végzett centrifugálással elválasztjuk az elegyet, a felülúszót ultracentrifuga csőbe viszszük, és 1 órán át 100 000 x g mellett centrifugáljuk. A membrán frakciót csapadékként nyerjük. A csapadékot 2 ml vizsgálati pufferben szuszpendáljuk, majd 1 órán át 100 000 x g mellett centrifugáljuk. A csapadékként nyert membránfrakciót ismét szuszpendáljuk 20 ml vizsgálati pufferben, majd fiolákba töltjük, és felhasználásig -80 °C hőmérsékleten tároljuk.

4. Vizsgálati példa

^{125}I -leuprorelin kötés gátlási arányának meghatározása

A 2. és 3. vizsgálati példák szerint készített patkány hipofízis és humán GnRH receptorokat kifejező HOC sejteket 200 µg/ml koncentrációra hígítunk

vizsgálati pufferrel, és mindegyikből 188 μ l mennyiséget mérünk csövekbe. A hipofízis elülső lebenyéből származó membrán frakció alkalmazása esetén 2 μ l 0,1 mmól/literes, 60 %-os dimetil-szulfoxidos vegyület-oldatot és 10 μ l 38 nmól/literes 125 I-leuprorelint adagolunk egyidejűleg. A humán GnRH receptorokat kifejező CHO sejt membrán frakció esetén 2 μ l 2 mmól/literes, 60 % DMSO-ban oldott vegyületet és 10 μ l, 38 nmól/literes 125 I-leuprorelint adagolunk egyidejűleg. A maximális kötési mennyiség meghatározására 2 μ l 60 %-os DMSO-val és 10 μ l 38 nmól/literes 125 I-leuprorelinnel kiegészített oldatot készítünk. A nem-fajlagos kötés meghatározására egy 2 μ l 100 μ mol/literes, 60 %-os DMSO-ban készült leuprorelinnel és 10 μ l 38 nmól/literes 125 I-leuprorelinnel kiegészített oldatot készítünk egyidejűleg.

Abban az esetben, ha patkány hipofízis elülső lebenyéből származó membrán frakciót alkalmazunk, a reagáltatást 4 °C hőmérsékleten 90 percig végezzük, míg humán GnRH receptort kifejező HOC sejt-membrán frakció alkalmazásakor a reagáltatást 25 °C hőmérsékleten 60 percig végezzük. A reakcióelegyet polietiléniminnel készített Whatman üvegszűrőn (GF-F) való szívatással szűrjük. A szűrés befejezése után a szűrőpapíron maradó 125 I-leuprorelin radioaktivitást γ -számlálóval mérjük.

A $(TS-SB)/(TB-NSB) \times 100$ érték kiszámításával meghatározzuk az egyes vizsgált vegyületek kötést gátló aktivitási arányát (%) (SB: a vegyület adagolásakor nyert radioaktivitás, TB: radioaktivitás a maximális kötésnél, NSB: nem-fajlagos kötési arány aktivitás). Ezen kívül meghatároztuk a gátlási arányokat a vizsgálati vegyületek koncentrációinak változtatásával is, és Hill görbe alkalmazásával kiszámítottuk a vizsgálati vegyületeknek a (TB-NSB)-t 50 %-kal gátló koncentrációját (IC_{50} érték). Eredményeinket a 32. táblázatban adjuk meg.

32. Táblázat

¹²⁵I-leuprorelin kötés-gátlási arány

Vizsgált vegyület	Kötés-gátlási arány (%)		IC ₅₀ érték (μmól/l)	
	patkány (1 μmól/l)	ember (20 μmól/l)	patkány	ember
Az 1. példa szerinti vegyület		67		13
A 9. példa szerinti vegyület (14. vegyület)	46	112	1	0,08
A 9. példa szerinti vegyület (15. vegyület)	38	114	1,9	0,08
A 21. példa szerinti vegyület (3. vegyület)	35	106	2	0,03
A 23. példa szerinti vegyület		107		0,01

5. Vizsgálati példa

LH/FSH kiválasztás gátlása patkány hipofízis elülső lebeny elsődleges tenyésztésű sejtjeivel

40 db 8-hetes hím Wistar patkány hipofízis elülső lebenyét A puffert tartalmazó Petri-csészébe helyezük (A puffer: 0,7 mmól/l nátrium-hidrogén-foszfát, 137 mmól/l nátrium-klorid, 5 mmól/l kálium-klorid, 25 mmól/l HEPES, 50 μg/ml gentamicin-szulfát), az A pufferrel egyszer mossuk, majd az elülső lebenyeket négy részre osztjuk, és további két alkalommal mossuk. Az így módon mosott patkány hipofízis elülső lebenyeket dugóval ellátott kúpos lombikba helyezük, a lombik I enzimidatot tartalmaz (I enzimidat: 0,4 % kollagenázt, 0,4 % marha szérum albumint (BSA) 10 μg/ml dezoxiribonukleázt és 0,2 % glükózt tartalmazó A puffer). Az elegyet 1 órán át 37 °C hőmérsékleten rázás mellett inkubáljuk. Szívatas és pipettával való eltávolítás után a szövetfragmentumokat

ismételten diszpergáljuk. A diszperziót centrifugacsőbe visszük át, és 6 percig centrifugáljuk, majd a felülúszót eltávolítjuk. A visszamaradó anyaghoz II enzimidatot adunk (II enzimidat: 10 % pankreatint tartalmazó A enzimidat), és az elegyet 8 percig 37 °C hőmérsékleten inkubáljuk, majd 2 ml magzati borjúsérumot adunk hozzá. Az elegyet 6 percig újból centrifugáljuk 480 x g mellett, és a felülúszót eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot 10 ml I tápközegben szuszpendáljuk (I tápközeg: Dulbecco által módosított Eagle-féle tápközeg, amely 10 % magzati borjúsérumot, 20 mmól/l HEPES-t, 50 E/ml penicillin G-t, 50 µg/ml sztreptomocint és 3,7 g/liter nátrium-hidrogén-karbonátot tartalmaz), és nylon-nak megfelelő szitaszám mellett szűrjük. A kiszűrt anyagot 2 x 10 ml I tápközeggel mossuk, majd a sejteket az I tápközegben 5×10^5 /ml sejtsűrűsége szuszpendáljuk. Az egyes sejtszuspenziók 1 - 1 ml-ét 24-lyukú lemez egyes lyukjaiba visszük, 3 napig inkubáljuk CO₂ inkubátorban 37 °C hőmérsékleten, 5 % szén-dioxidot tartalmazó levegő atmoszférában, majd 2 ml II tápközeget (I tápközeg a 10 % FCS nélkül) adunk hozzá, és az inkubálást még 1 órán át folytatjuk. Ezután a tápközeget eltávolítjuk, a 24-lyukú lemez egyes lyukjaiba 800 µl friss II tápközeget, majd 100 µl 20 µmól/literes, 0,2 térfogat%-os dimetil-szulfoxidban oldott IX. példa szerinti 15. vegyületet, valamint 100 µl 5 nmól/literes GnRH-t adunk egyidejűleg. A vegyületet nem tartalmazó tenyészetet használjuk kontrollként. 37 °C hőmérsékleten 3 órán át végzett inkubálást követően a tenyészet felülúszójából 500 µl-t 10 percig 1000 x g mellett centrifugálunk, és a felülúszót összegyűjtjük. A felülúszóban radioimmunológiai vizsgálati kit-tel (Amersham Inc.) meghatározzuk az LH és FSH koncentrációkat.

Az egyes vegyületek LH vagy FSH kiválasztás gátlási arányát (%) a következő képlet szerint határozzuk meg:

$100 - (\text{LH vagy FSH koncentráció a vegyület jelenlétében}) / (\text{LH vagy FSH koncentráció a kontroll tenyészetben}) \times 100.$

A 15. vegyület az LH kiválasztást $28 \pm 9,0$ %-kal gátolta ($p < 0,01$, $n = 3$), és az FSH kiválasztást 20 ± 10 % mértékben gátolta ($p < 0,01$, $n = 3$).

Az előző eredmények alapján a 9. példa szerinti 15. vegyület GnRH antagonistásként bíró bizonyulni.

6. Vizsgálati példa

Tesztoszteron koncentráció visszaszorítása patkány plazmában

A 9. példa szerinti 15. vegyületet I hordozóanyagban (20 % propilén-glikol és 80 % fiziológiás sóoldat) oldjuk. Az oldatot 5 db 8-hetes hím SD patkánynak egyszer szubkután adjuk be. A dózis 30 mg/testtömeg kg. A kontrollnak szánt állatoknak önmagában a hordozóanyagot adjuk be. Az adagolás után 24 órával éteres anesztetizálás mellett vérmintát veszünk a juguláris vénából. A vérmintához azonnal 3 mg/ml végkoncentrációt kitevő etilén-diamin-tetraacetátot (EDTA) és 300 KIE/ml végkoncentrációt kitevő aprotinint adunk. Az elegyet 15 percig 3000 x g mellett centrifugáljuk, és radioimmunológiai vizsgálattal meghatározzuk a plazma tesztoszteron koncentrációját.

A vizsgálati vegyület tesztoszteron visszaszorítási arányát (%) az alábbi képlet alapján határozzuk meg: $100 - (\text{plazma tesztoszteron koncentráció a vizsgálati csoportban}) / (\text{plazma tesztoszteron koncentráció a kontroll csoportban}) \times 100$.

A 9. példa szerinti 15. vegyület visszaszorítási aránya $38 \pm 9,7$ % ($p < 0,05$).

7. Vizsgálati példa

Tesztoszteron koncentráció visszaszorítása egér plazmában

Az 56. példa szerinti vegyületet II hordozóban (desztillált vízben oldott 0,5 % metil-cellulóz) oldjuk. Az oldatot orálisan naponta egyszer adjuk be hím ICR, 10 hetes hím patkányoknak három egymást követő napon át (12 állaton végezzük a vizsgálatot). A dózis 30 mg/testtömeg kg. Kontrollként 15 db, csak hordozóanyagot kapó ICR patkányt alkalmazunk. Az adagolás után 24 órával éterrel

való anesztetizálás mellett vérmintát veszünk a juguláris vénából. A vért azonnal 3 mg/ml végkoncentrációra állítjuk be etilén-diamin-tetraacetáttal (EDTA) és 300 KIE/ml végkoncentrációra aprotininnel. Az elegyet 15 percig 3000 x g mellett centrifugáljuk, és radioimmunológiai módszerrel meghatározzuk a plazma tesztoszteron koncentrációját.

A vizsgálati vegyületek tesztoszteron visszaszorítási arányát (%) a következő képlet alapján határozzuk meg: $100 - (\text{plazma tesztoszteron koncentráció a vizsgálati csoportban}) / (\text{plazma tesztoszteron koncentráció a kontroll csoportban}) \times 100$.

Az 56. példa szerinti vegyület visszaszorítási aránya $85 \pm 9,7 \%$ ($p < 0,05$).

A találmány szerinti gonadotropint szabaddá tevő hormon antagonistá szer hatásos néhány hormonfüggő megbetegedés, például szexuál-hormon függő rák (például prosztaták, hipofízis adenóma, méhnyakrák, emlőrák), prosztata hipertrófia, méh mióma, endometriózis, korai pubertás, amenorrhea tünetegyüttes, policisztás petefészek szindróma és akne vulgárisz esetén megelőzésre vagy kezelésre szolgáló profilaktikus vagy terápiás szerként, termékenységet szabályozó szerként (például fogamzásgátló szerként), terméketlenséget kezelő szerként és menstruációt szabályozó szerként. Továbbá, az állattartás területén a találmány szerinti gonadotropint szabaddá tevő hormon antagonistá szer hatásos szer állatok párzási ciklusának szabályozására, az étkezési hús minőségének javítására, állatok gyarapodásának szabályozására, és a halgazdaság területén szaporítás gyorsító szerként.

Ipari alkalmazhatóság

A találmány szerinti gonadotropint szabaddá tevő hormon antagonistá készítmény hatásos profilaktikus és terápiás szer különféle hormonfüggő megbetegedések, például szexuál-hormon függő rák (például prosztaták, méhnyakrák, emlőrák, hipofízis adenóma), jóindulatú prosztata hipertrófia, méh mióma, endometriózis, korai pubertás, amenorrhea, menstruációt megelőző

tünetegyüttes, policisztás petefészek tünetegyüttes és akne vulgárisz kezelésére és megelőzésére, hatásos termékenység szabályozó szer mindkét nem esetén (például terhesség szabályozó szer és menstruációs ciklust szabályozó szer), alkalmazható hím és nőstény fogamzásgátlására, ovuláció kiváltására nőstényben, továbbá alkalmazható terméketlenséget kezelő szerként az adagolás hirtelen megállításával kapcsolatos ellentétes hatás révén, az állattartás területén hasznos az állatok párzási ciklusának szabályozására, az étkezési hús minőségének javítására vagy az állatok gyarapodásának serkentésére, továbbá termékenységet fokozó szerként hasznos a halgazdaságban.

Szabadalmi igénypontok

1. Egy (I) általános képletű vegyület - ahol

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy szénatomon, nitrogénatomon, oxigénatomon vagy kénatomon át kapcsolódó csoport;

R^3 jelentése adott esetben helyettesített homo- vagy heterogyűrűs csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom, formilcsoport, egy kénatomon kapcsolódó csoporttal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport vagy adott esetben helyettesített hidroxilcsoport, adott esetben helyettesített karbonilcsoport, ahol a helyettesítő egy adott esetben helyettesített szénhidrogén egység, észterezett vagy amidált karboxilcsoport;

R^5 jelentése hidrogénatom vagy egy szénatomon át kapcsolódó csoport;

n értéke 0-3;

azzal a megkötéssel, hogy az R^3 jelentésében álló homo- vagy heterogyűrűs csoport nem hordozhat olyan (A) általános képletű helyettesítőt, amelyben R^6 jelentése adott esetben helyettesített 5-7-tagú heterogyűrűs csoport, amely gyűrűalkotásra képes csoportként karbonilcsoportot, tiokarbonilcsoportot, adott esetben oxidált kénatomot vagy ilyen csoportokká alakítható csoportot, anion képzésére képes csoportot vagy anionná alakítható csoportot tartalmaz;

Z jelentése adott esetben helyettesített aromás szénhidrogén egység, amely adott esetben egy heteroatomot tartalmaz, vagy adott esetben egy heterogyűrűs csoporttal helyettesített;

V jelentése kémiai kötés vagy térkitöltő csoport;

valamint a fenti vegyületek sói.

2. Egy az 1. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy R^3 helyettesítője egy (B) általános képletű csoport, ahol R^7 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy egy szénatomon, nitrogénatomon, oxigénatomon vagy kénatomon át kapcsolódó csoport;

R^8 jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitrocsoporthat, cianocsoport vagy egy szénhidrogén egység, amely oxigénatomon, nitrogénatomon vagy kénatomon át kapcsolódó csoporttal helyettesített lehet.

3. Egy az 1. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy R^1 vagy R^2 csoportjainak egyike az $R^9-(CH_2)_m$ - általános képletnek megfelelő, ahol R^9 jelentése egy nitrogénatomon át kapcsolódó csoport, m értéke 0 - 3, és a másik egy R^{10} -A- általános képletű csoport, ahol R^{10} jelentése adott esetben helyettesített fenilcsoport, A jelentése vegyértékkötés vagy térkitöltő csoport.

4. Egy (II) általános képletű vegyület, ahol

R^{11} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, egy $Q-(CH_2)_p$ - általános képletű csoport, ahol Q jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport, ahol a helyettesítők a) halogénatom, b) nitrocsoporthat, c) cianocsoport, d) aminocsoport, e) adott esetben helyettesített karboxilcsoport, f) rövid szénláncú alkilén-dioxi-csoport vagy g) egy $-A-R^{15}$ általános képletű csoport, ahol A jelentése vegyértékkötés vagy térkitöltő csoport, R^{15} jelentése alkilcsoport, adott esetben helyettesített cikloalkilcsoport vagy adott esetben helyettesített heterogyűrűs csoport;

R^{12} jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített aralkilcsoport, adott esetben helyettesített cikloalkilcsoport;

R^{13} jelentése adott esetben helyettesített aminocsoport;

R^{14} jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport;

r értéke 0 - 3;

valamint a fenti vegyületek sói.

5. Eljárás a 3. igénypont szerinti vegyület előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy egy (III) általános képletű vegyületet - a képletben

R^4 , R^5 és n jelentése az 1. igénypontban megadott -,

R^7 és R^8 jelentése a 2. igénypontban megadott,

R^{10} és m jelentése a 3. igénypontban megadott,

X jelentése kilépőcsoport,

vagy e vegyület sóját egy R^9H általános képletű vegyülettel vagy sójával reagáltatjuk - R^9 jelentése a 3. igénypontban megadott.

6. Eljárás a 4. igénypont szerinti vegyületek azon körének előállítására, amelyben R^{11} jelentése $Q-(CH_2)_p$ általános képletű csoport, ahol

Q jelentése adott esetben helyettesített arilcsoport, ahol a helyettesítők a) halogénatom, b) nitrocsoport, c) cianocsoport, d) aminocsoport, e) adott esetben helyettesített karboxilcsoport, f) rövid szénláncú alkilén-dioxi-csoport vagy g) egy $-A-R^{15}$ általános képletű csoport, ahol A jelentése vegyértékkötés vagy térkitöltő csoport, és R^{15} jelentése alkilcsoport -, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol $R^{11'}$ jelentése egy $Q-(CH_2)_p$ általános képletű csoport, ahol

Q jelentése a tárgyi körben megadott,

$R^{12'}$ jelentése alkilcsoport, adott esetben helyettesített arilcsoport, adott esetben helyettesített aralkilcsoport vagy adott esetben helyettesített cikloalkilcsoport;

R^{14} és r jelentése a 4. igénypontban megadott;

X jelentése kilépőcsoport -

vagy a (IV) általános képletű vegyület egy sóját egy $R^{13}H$ általános képletű vegyülettel vagy sójával reagáltatjuk - a képletben R^{13} jelentése a 4. igénypontban megadott.

7. Gonadotropint szabaddá tevő hormon antagonistá készítmény, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy egy homo vagy hetero 5-7-tagú gyűrűt és egy homo vagy hetero 5-7-tagú gyűrűt tartalmazó, adott esetben helyettesített kondenzált biciklusos vegyületet és emellett hordozóanyagot, segédanyagot vagy hígítóanyagot tartalmaz.

8. Egy a 7. igénypont szerinti készítmény, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy adott esetben helyettesített kondenzált biciklusos vegyületként egy (V) általá-

nos képletű vegyületet tartalmaz, ahol W jelentése adott esetben helyettesített homo- vagy hetero 5-7-tagú gyűrű;

R^{16} jelentése adott esetben helyettesített szénhidrogén egység;

R^{17} jelentése hidrogénatom vagy egy szénatomon, nitrogénatomon, oxigénatomon vagy kénatomon át kapcsolódó csoport; és

o értéke 1 vagy 2.

9. Egy a 7. igénypont szerinti készítmény, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy hatóanyaga egy olyan (VII) általános képletű vegyület, amelyben

az Y gyűrű a (VIII) általános képletnek megfelelő, ahol R^{20} és R^{21} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben helyettesített szénhidrogén egység, és

R^{18} és R^{19} jelentése egymástól függetlenül adott esetben helyettesített szénhidrogén egység.

10. Egy homo vagy hetero 5-7-tagú gyűrűből és egy homo- vagy hetero 5-7-tagú gyűrűből álló, adott esetben helyettesített kondenzált biciklusos vegyület alkalmazása olyan gonadotropint szabaddá tevő hormon termelését antagonizáló készítmény előállítására, amely a gonadotropint szabaddá tevő hormon eredetű rendellenességben szenvedő emlősben a gonadotropint szabaddá tevő hormon antagonizálására szolgál.

11. 7-(2,6-difluor-benzil)-4,7-dihidro-6-izobutiril-2-(4-izobutiril-amino-fenil)-3-(N-metil-N-benzil-amino-metil)-4-oxo-tieno[2,3-b]piridin vagy sói.

A meghatalmazott:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Válas György
Válas Györgyné dr.

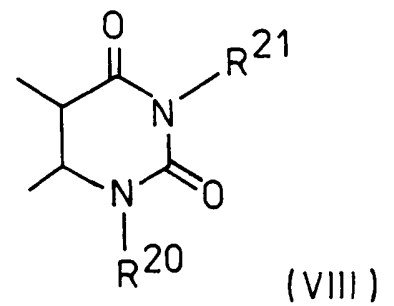
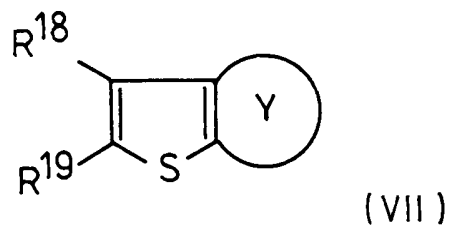
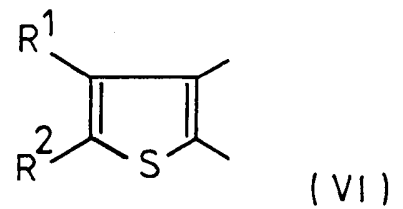
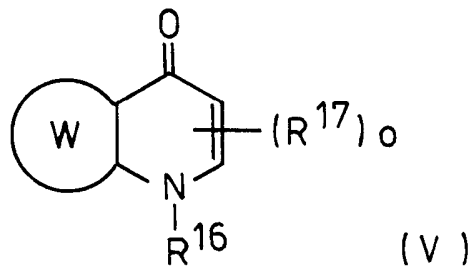
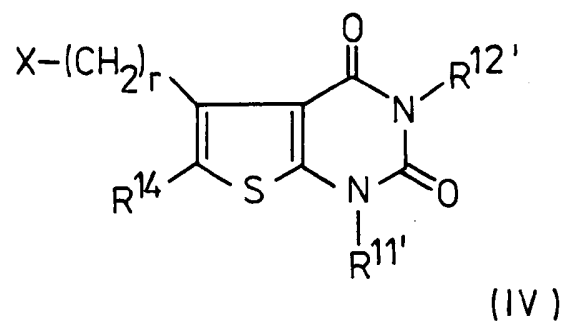
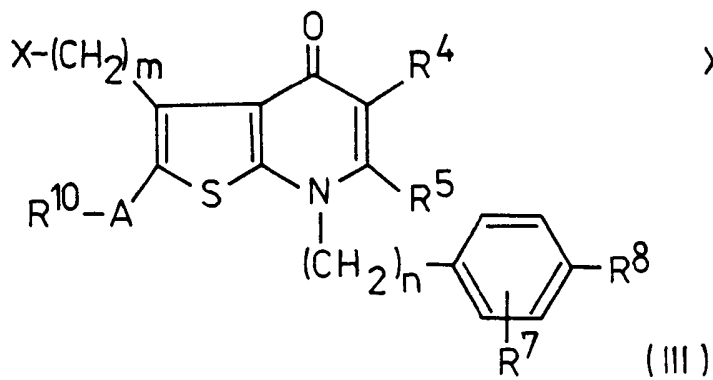
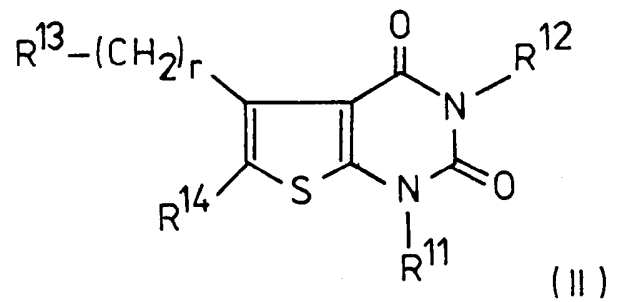
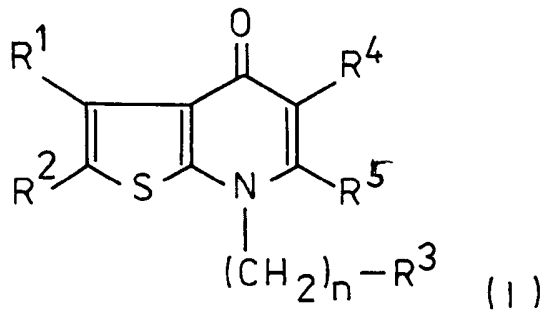
szabadalmi ügyvivő

28 lap, rajz

Gyál Melinda

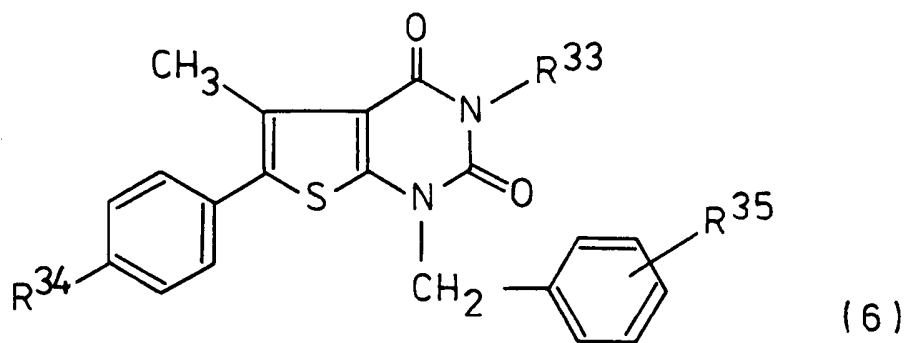
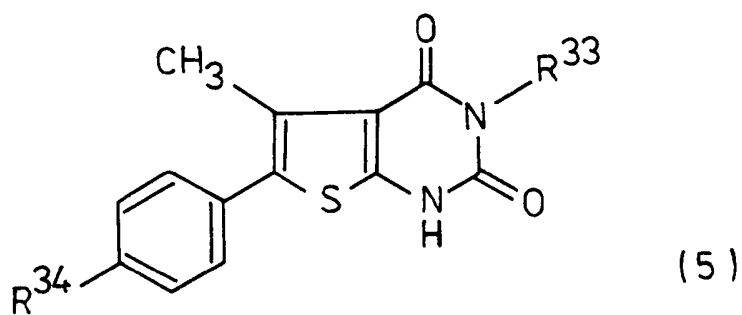
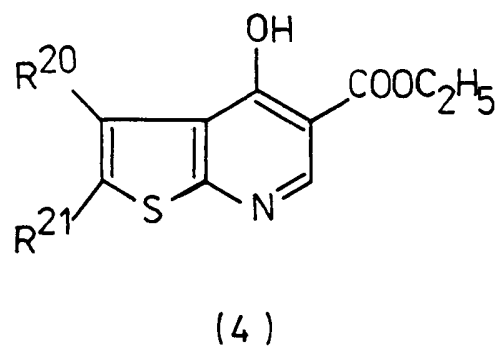
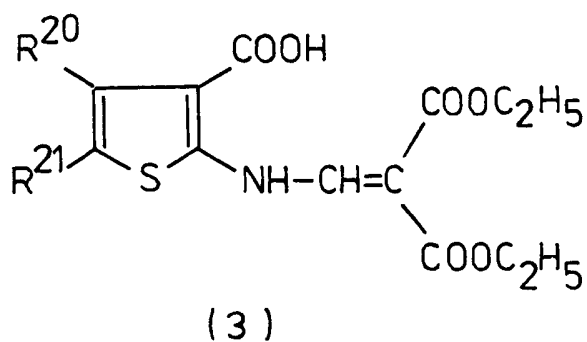
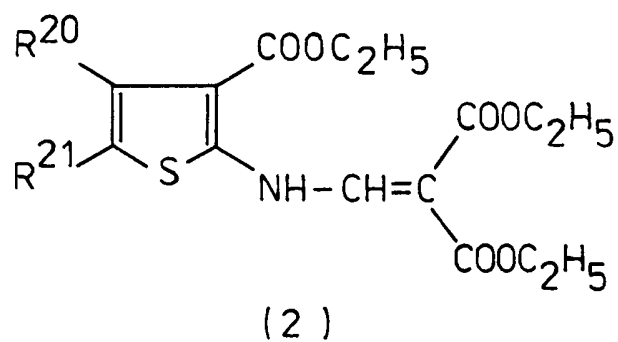
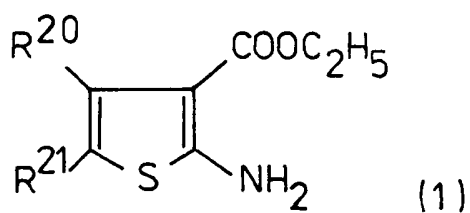
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

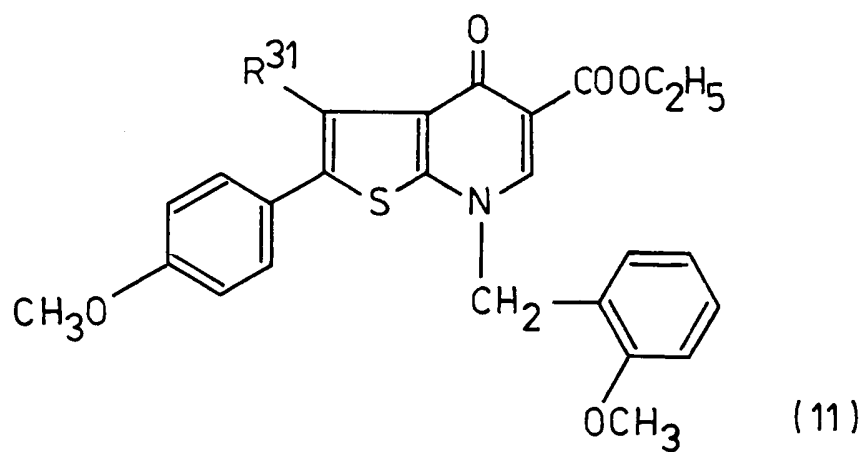
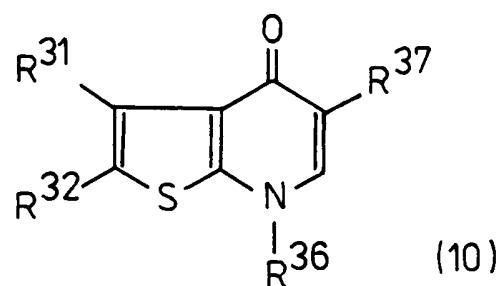
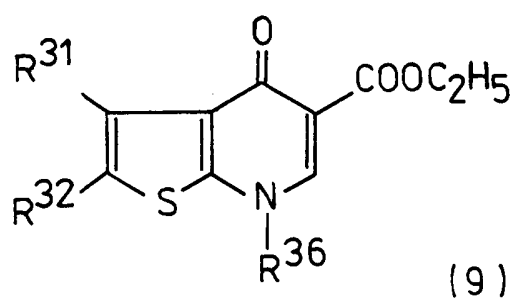
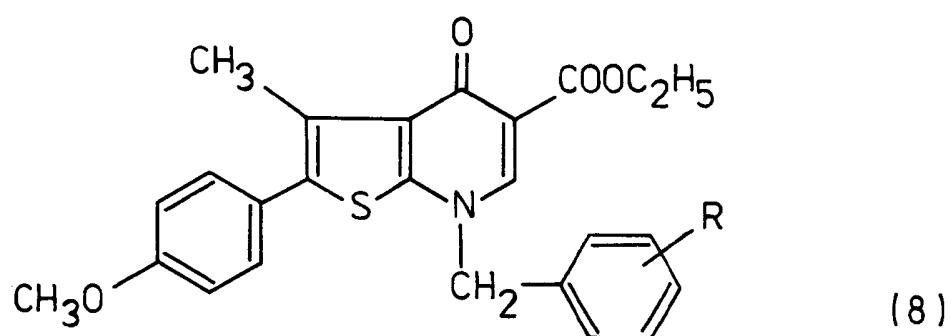
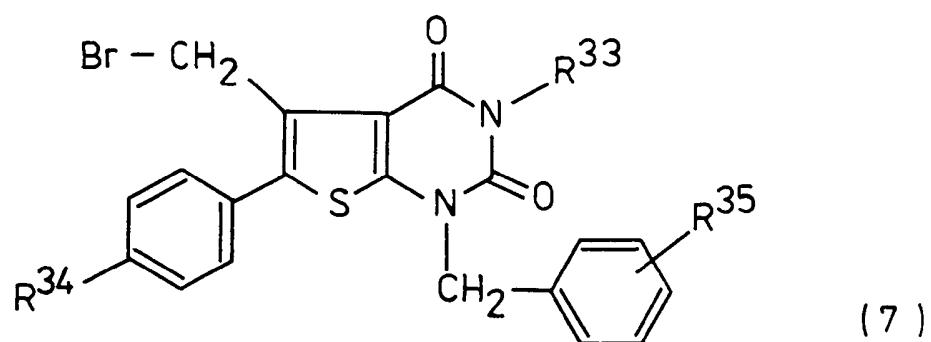
1/28

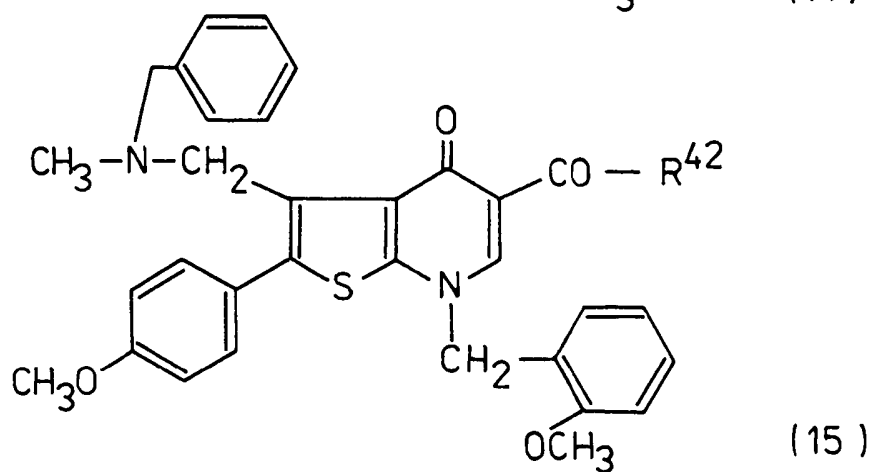
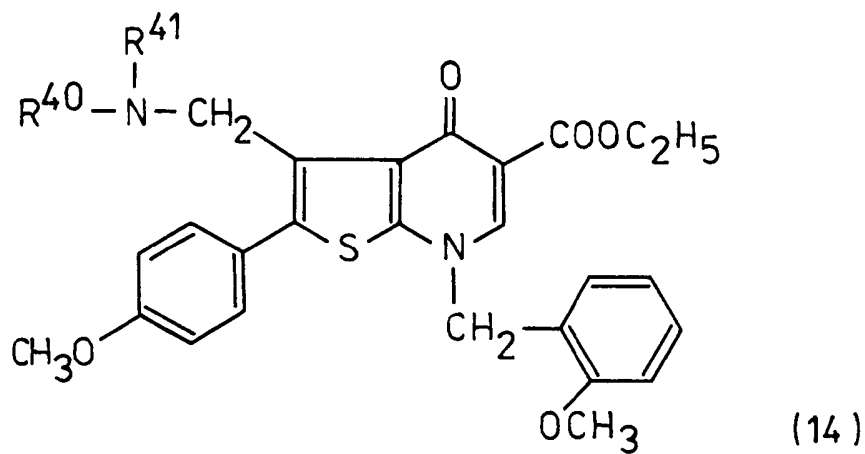
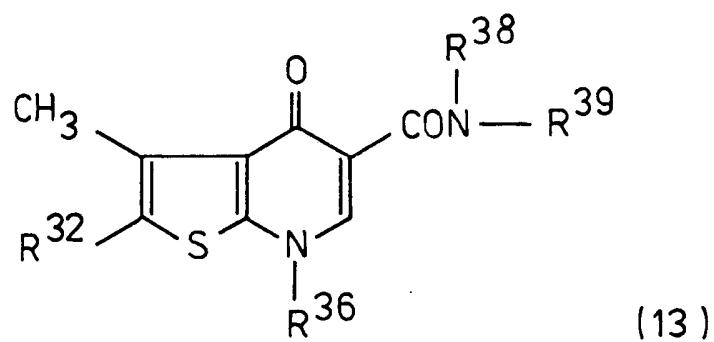
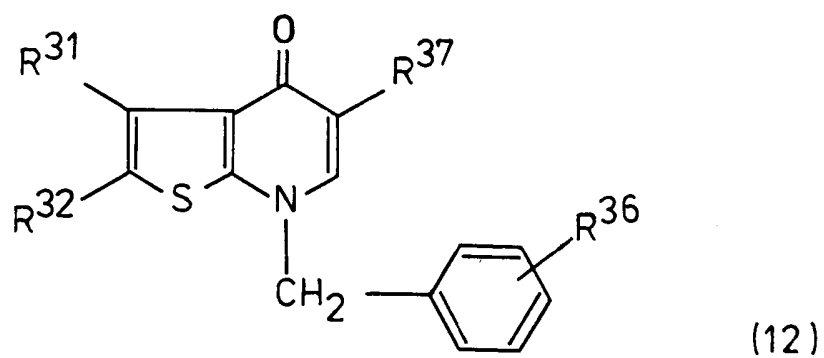


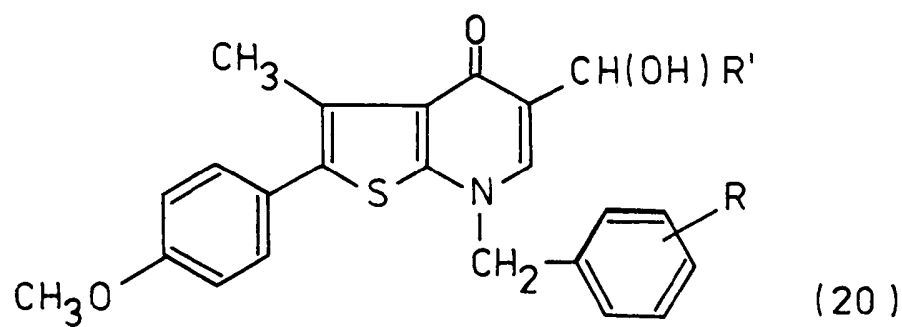
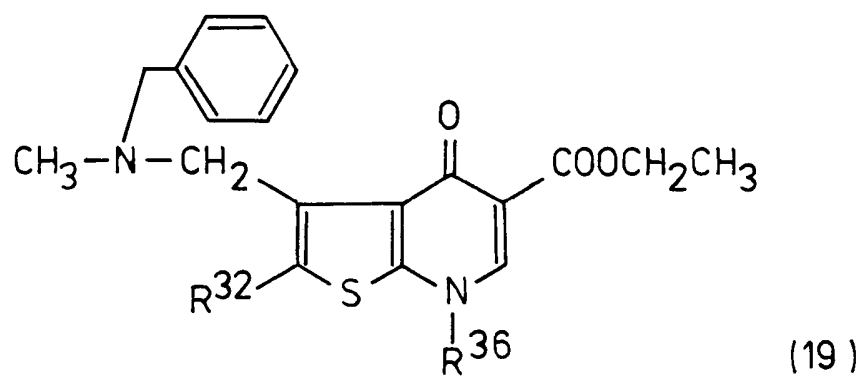
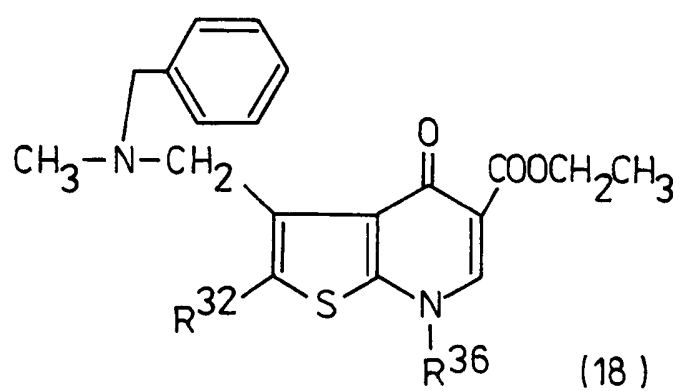
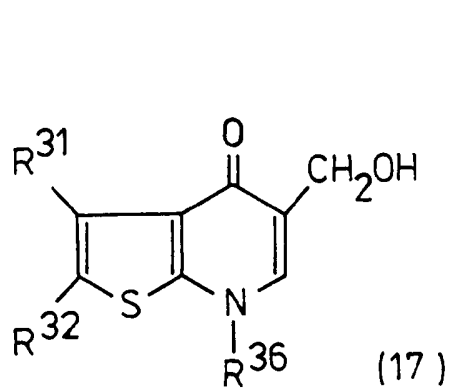
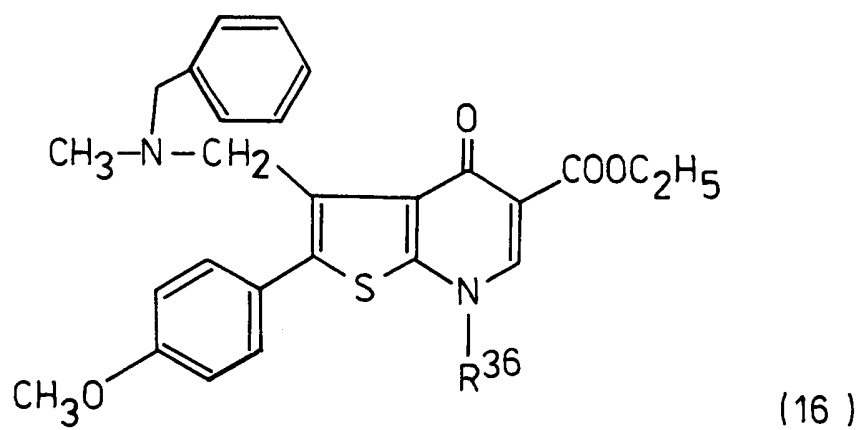
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

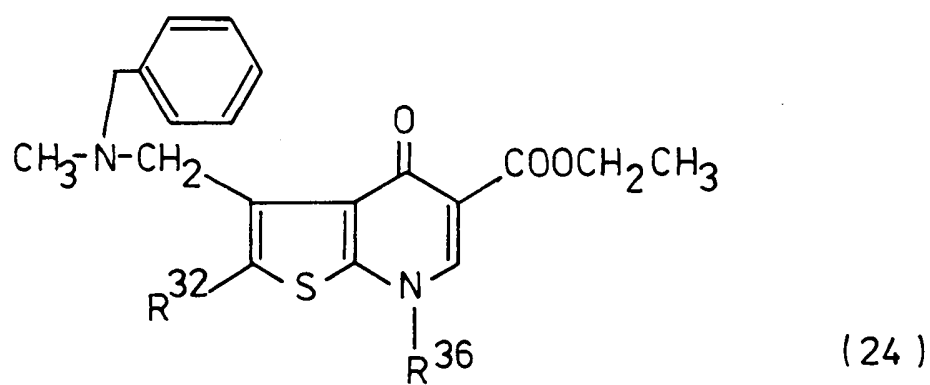
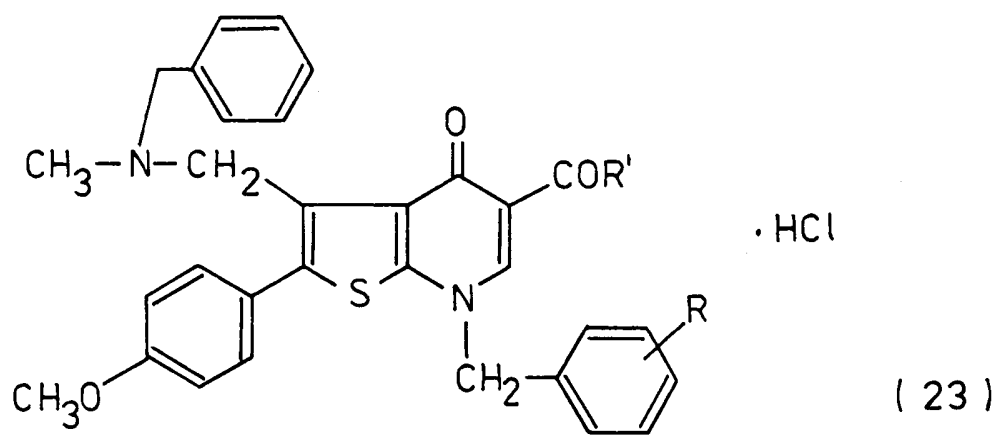
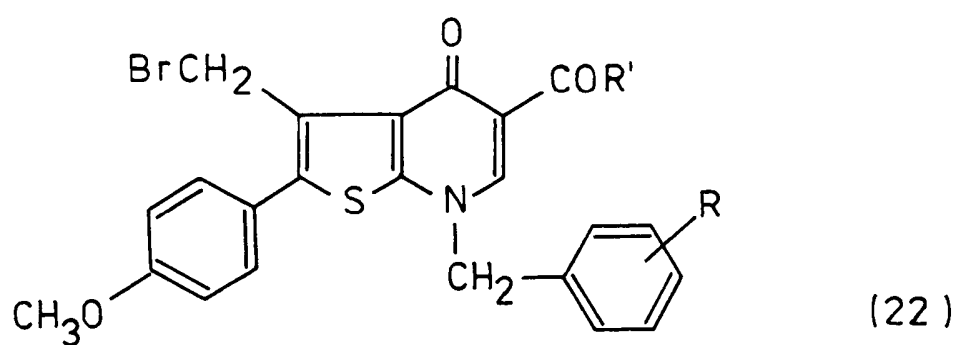
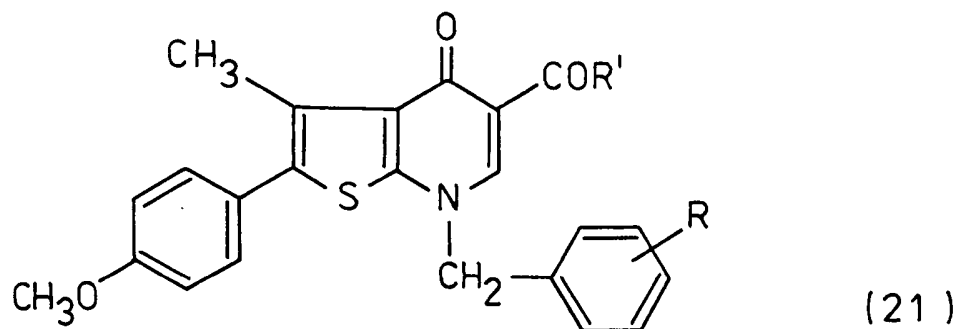
2/28

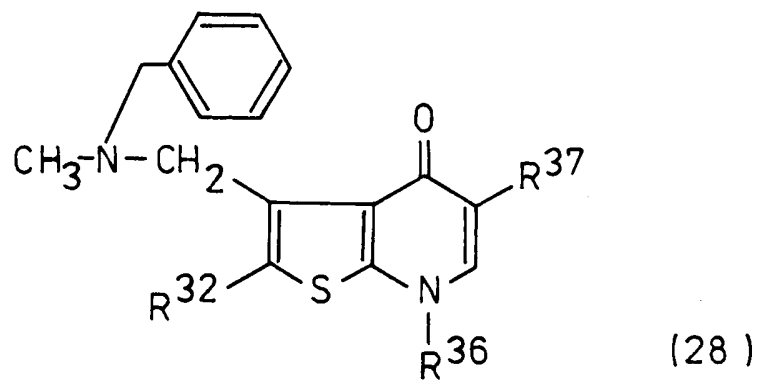
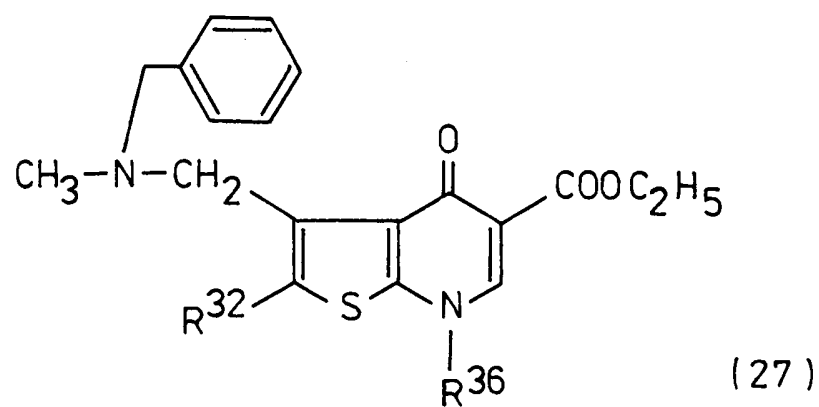
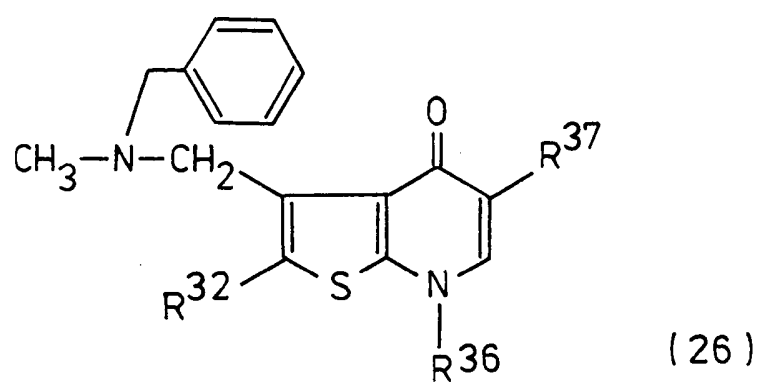
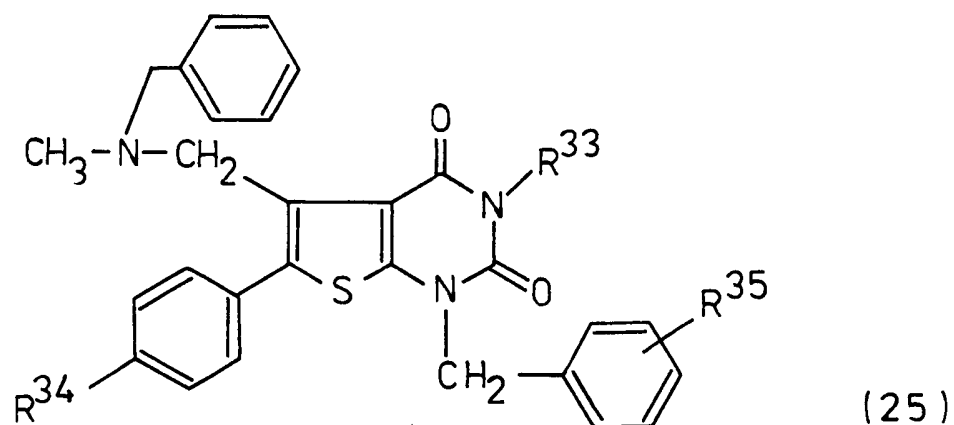






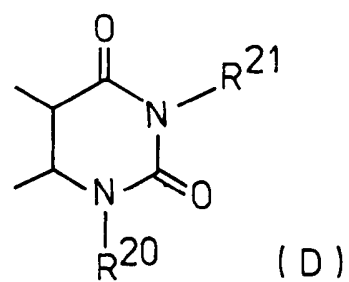
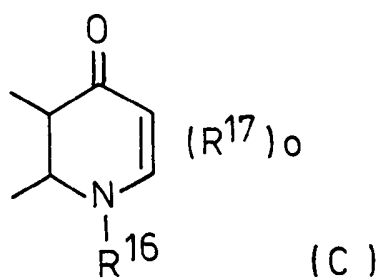
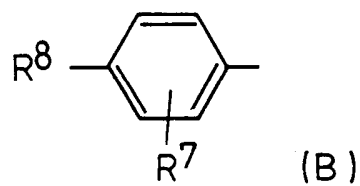
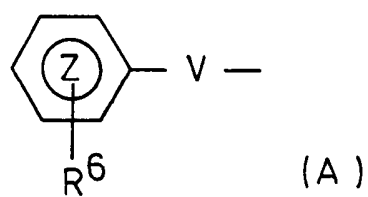
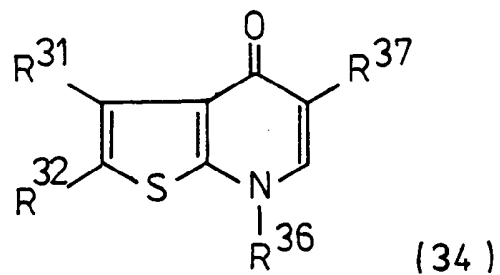
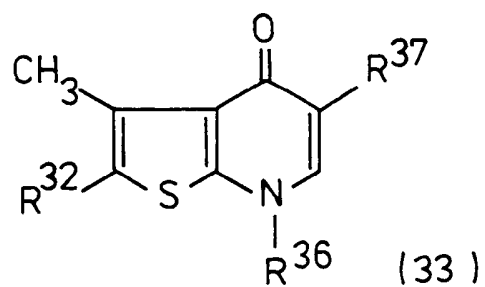
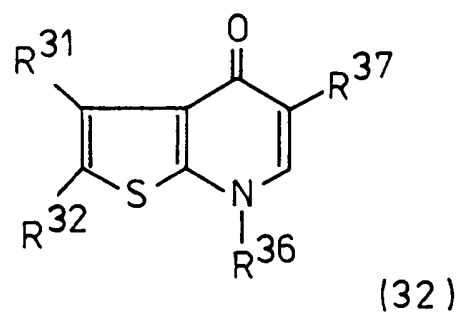
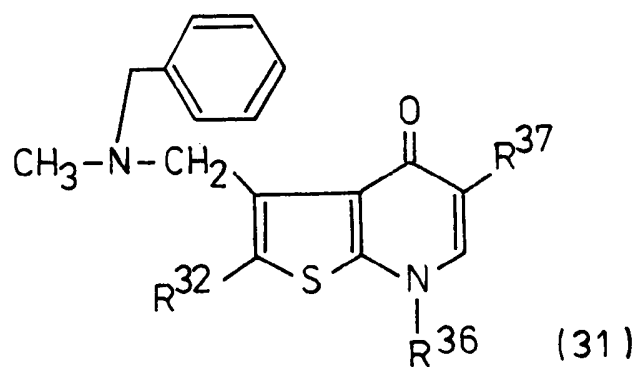
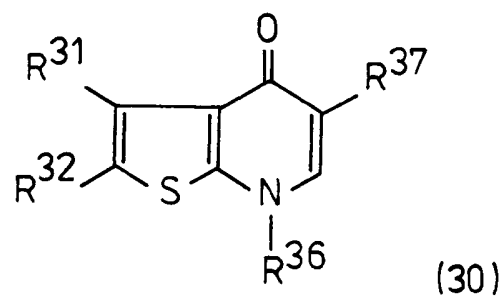
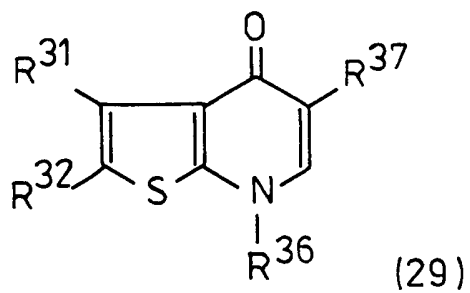




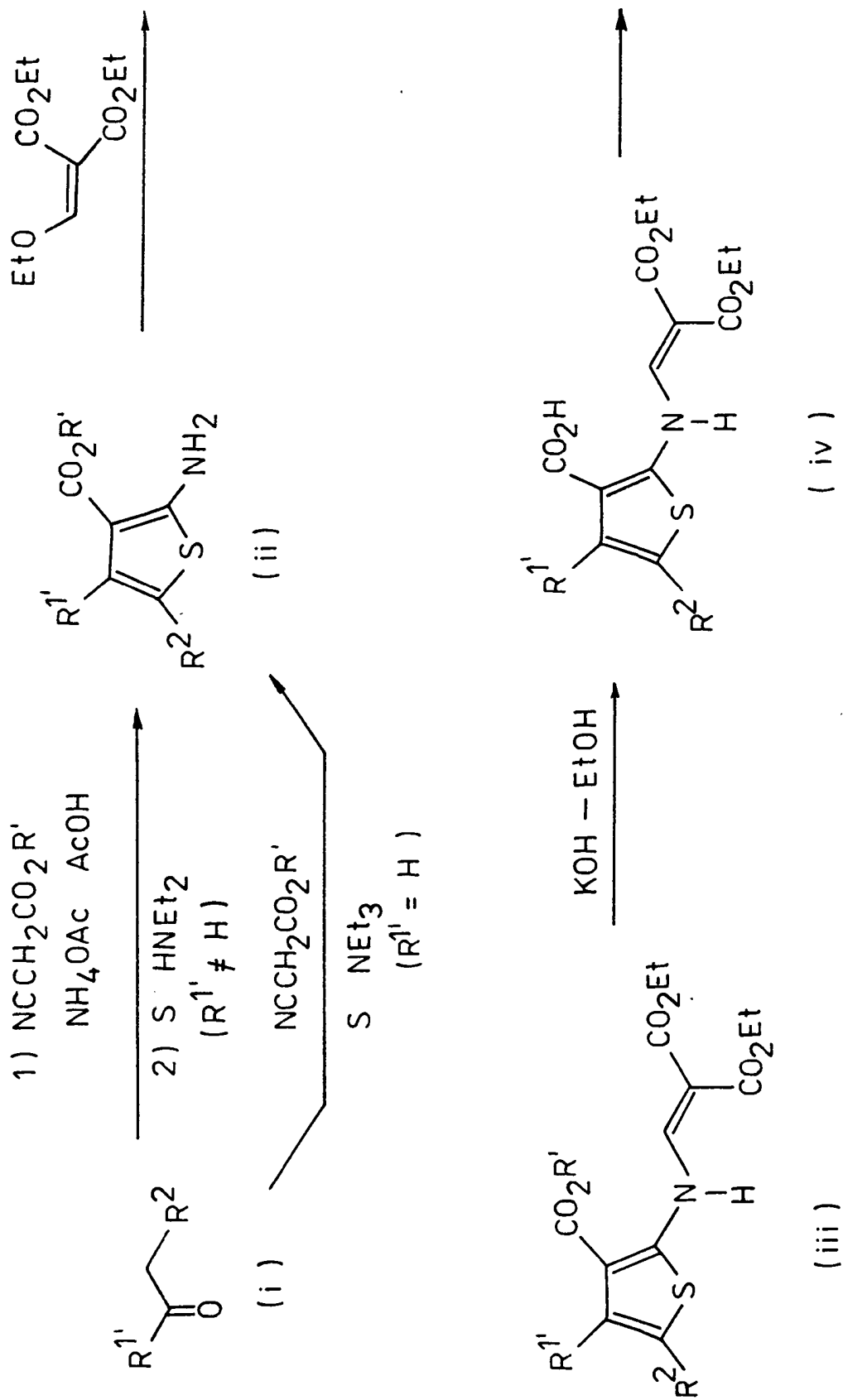


KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

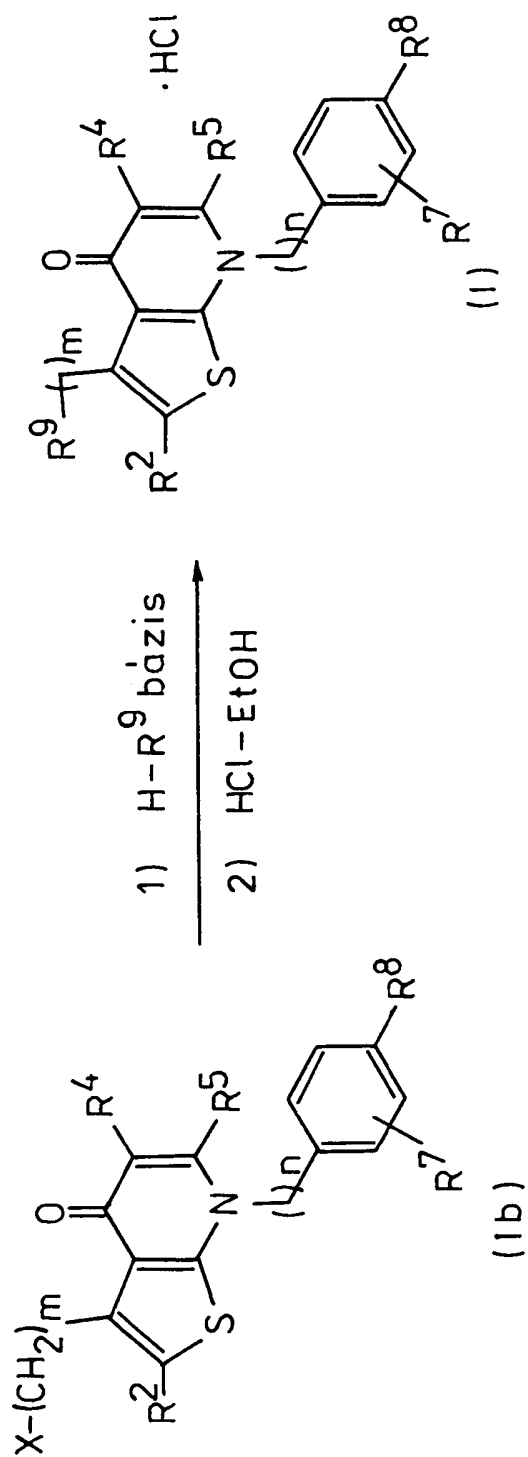
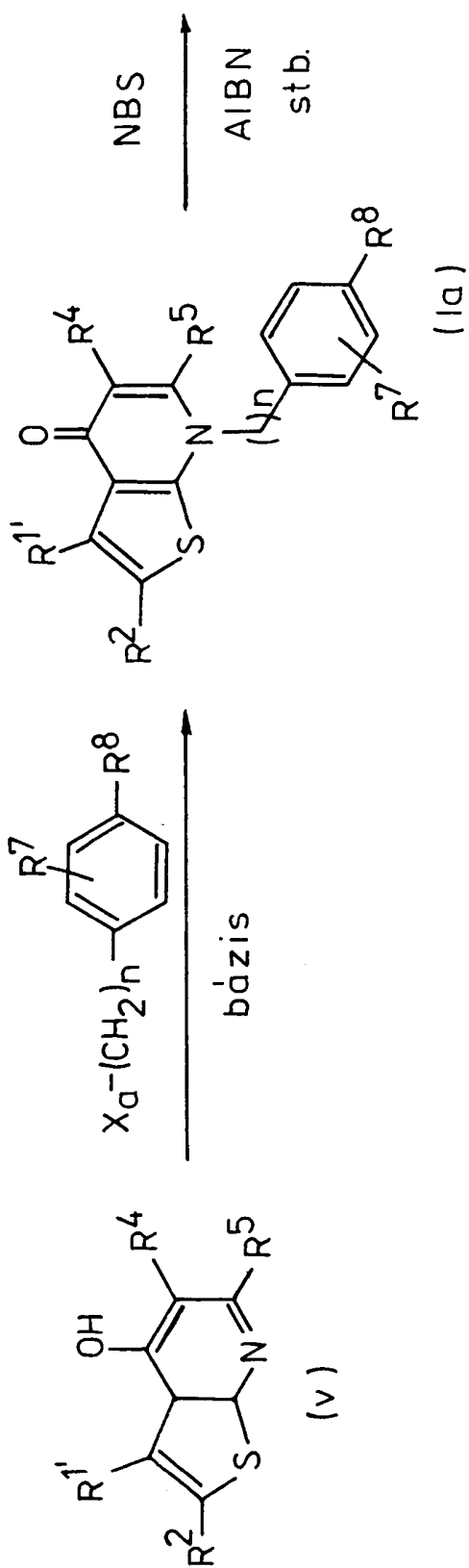
8/28



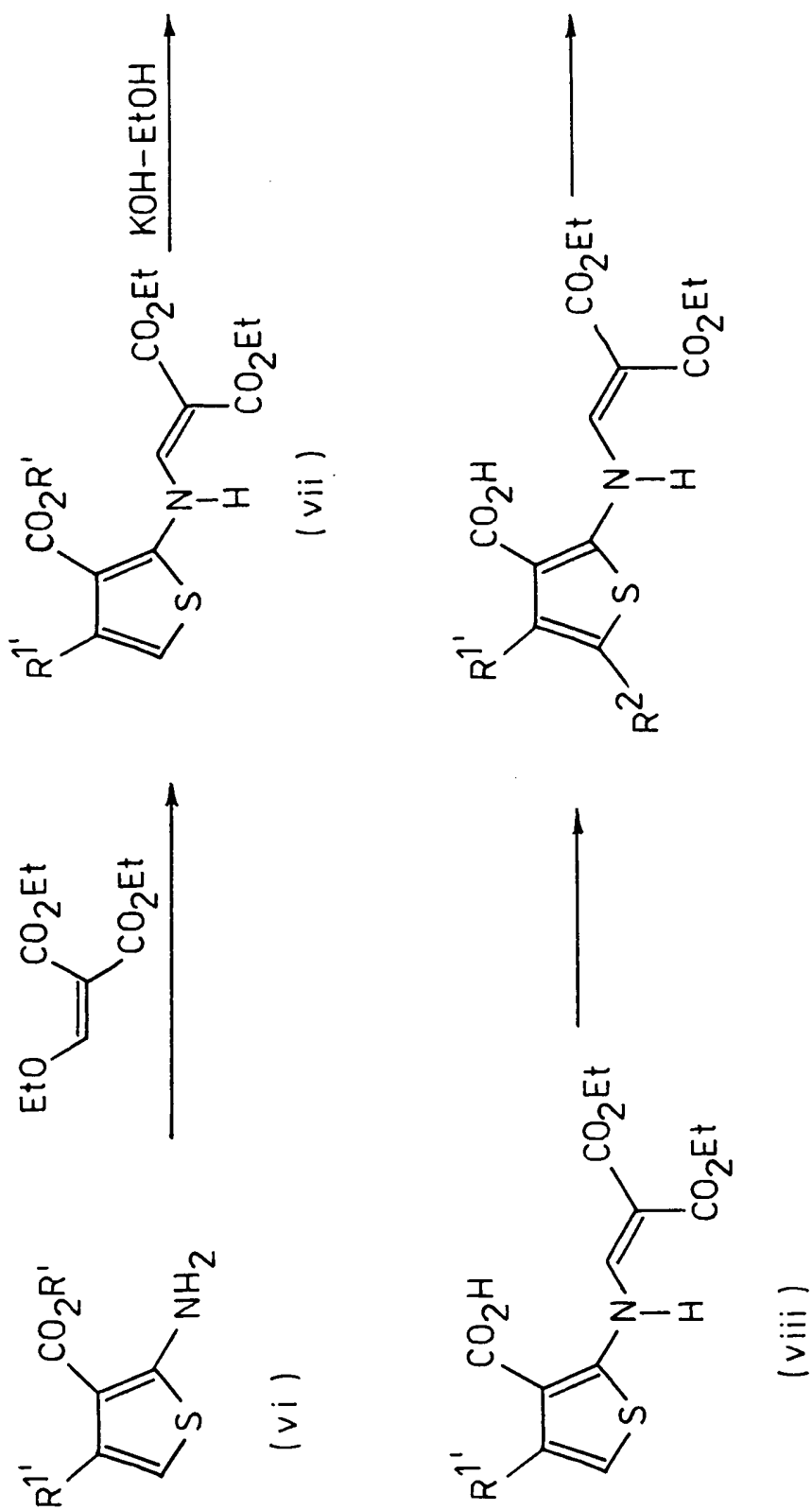
1. Reakcióvázzlat



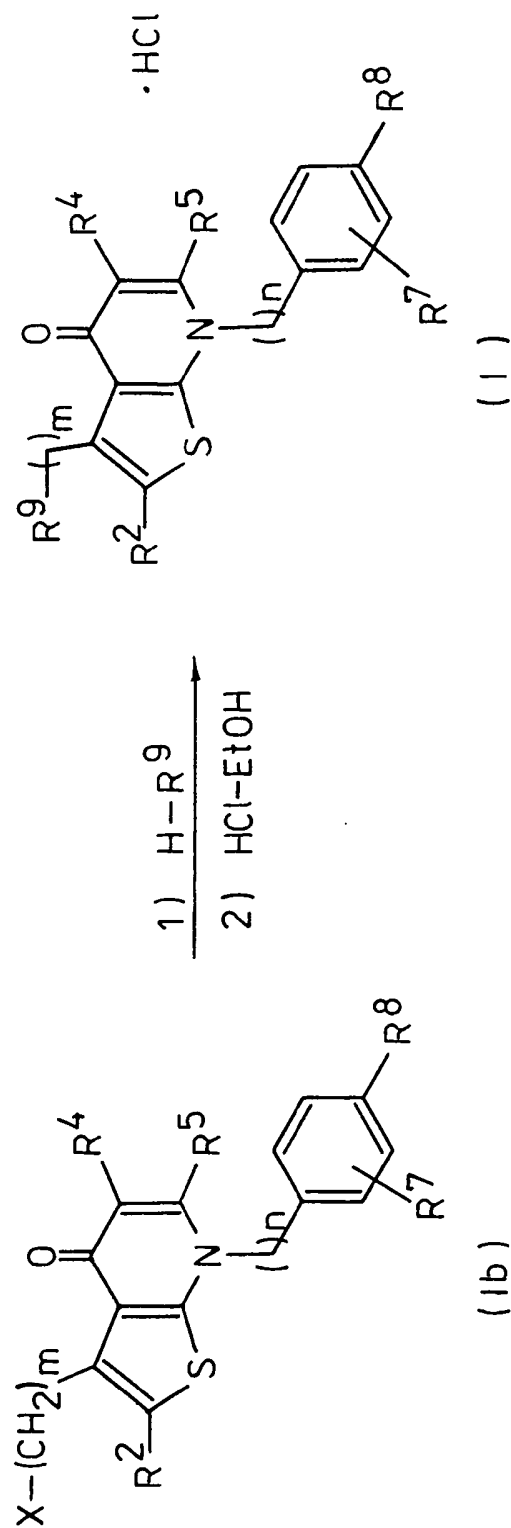
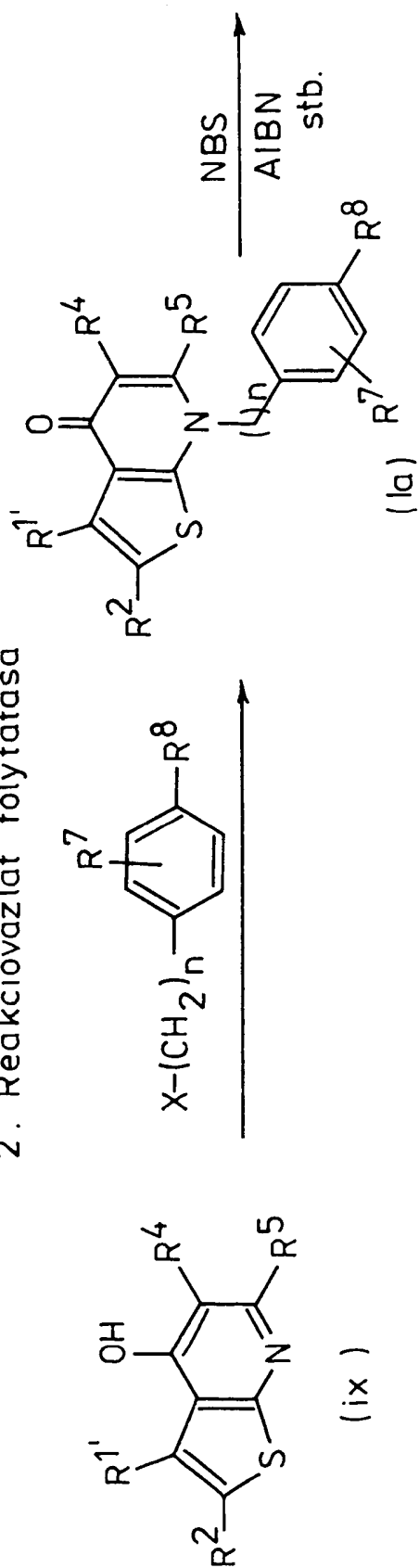
1. Reakcióvázlat folytatása



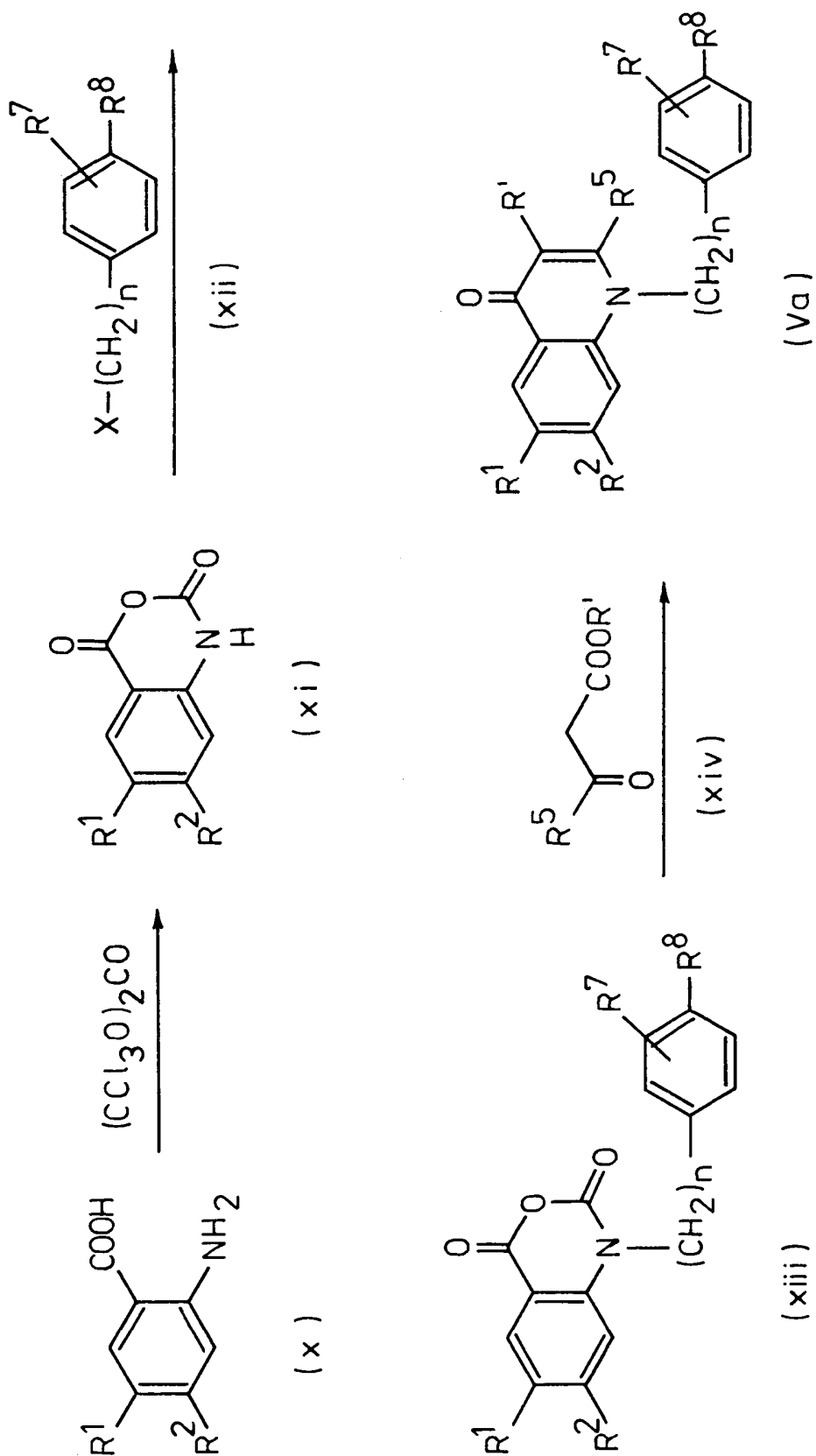
2. Reakcióvázlat



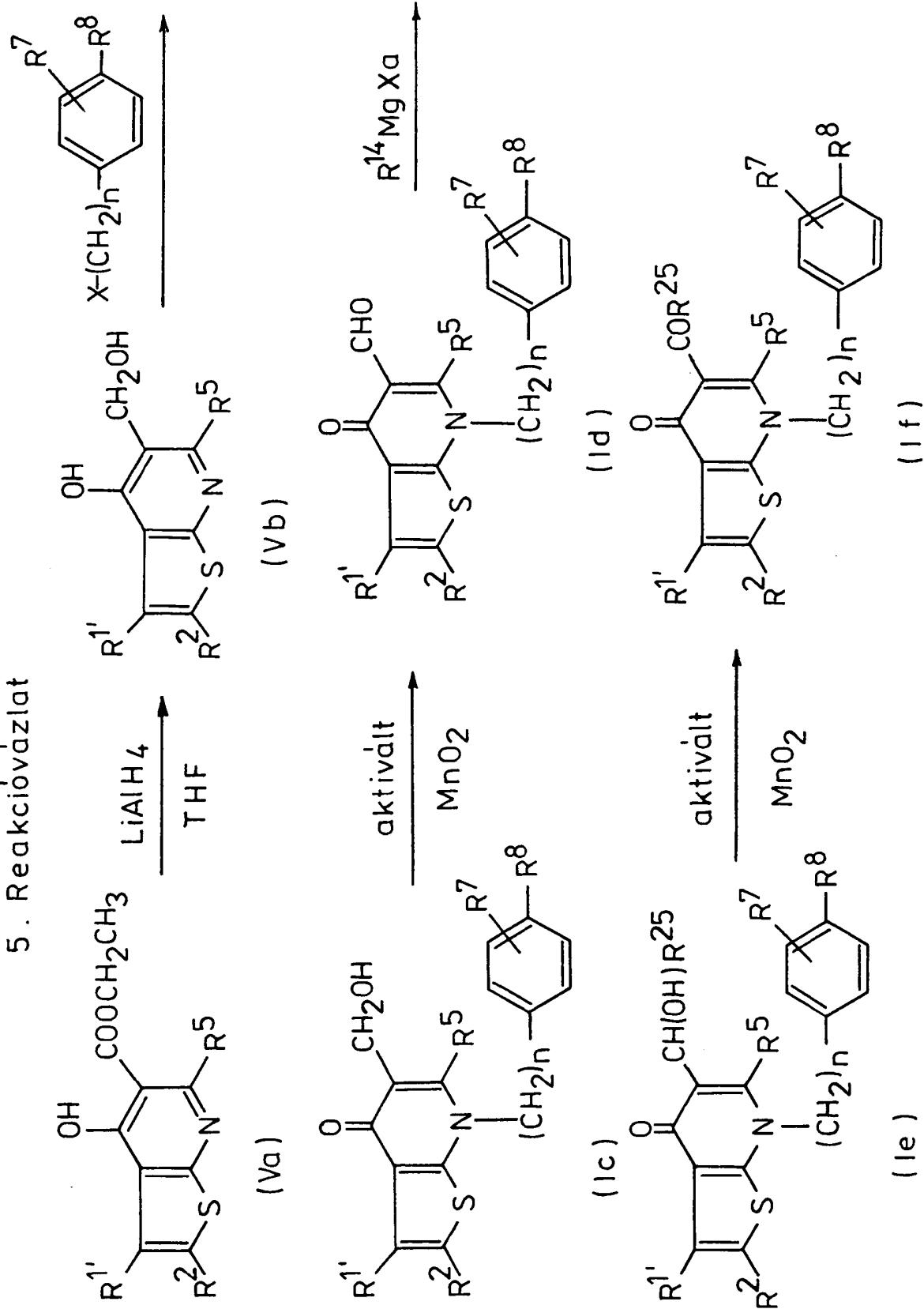
2. Reakcióvázlat folytatása



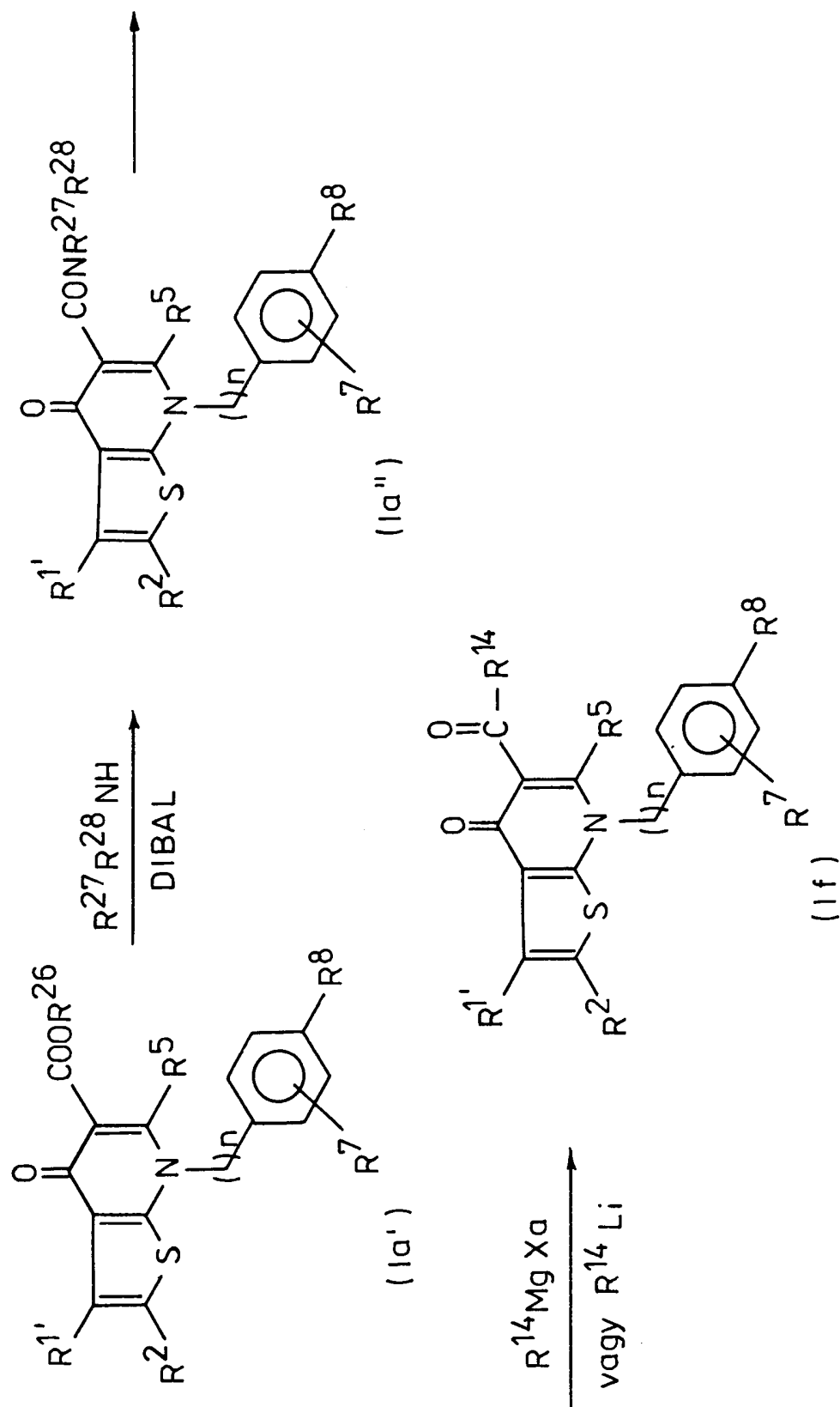
3. Reakcióvázlat



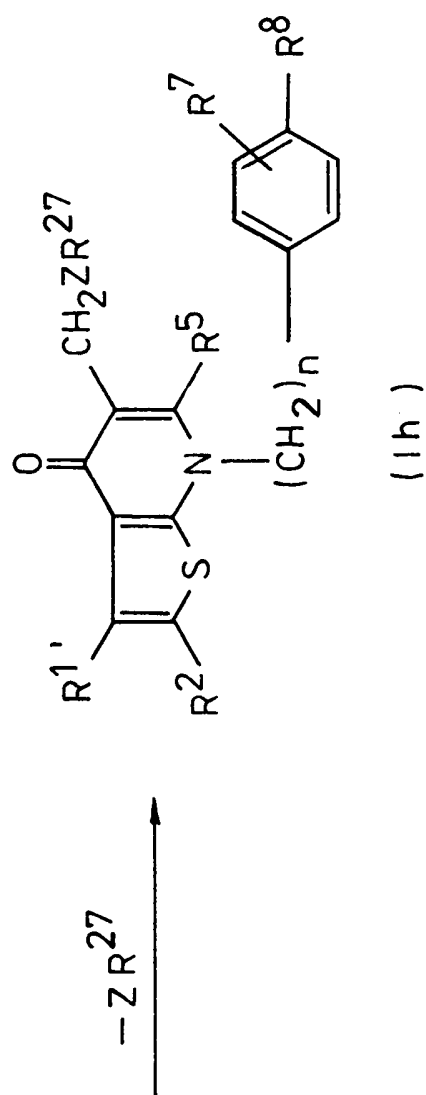
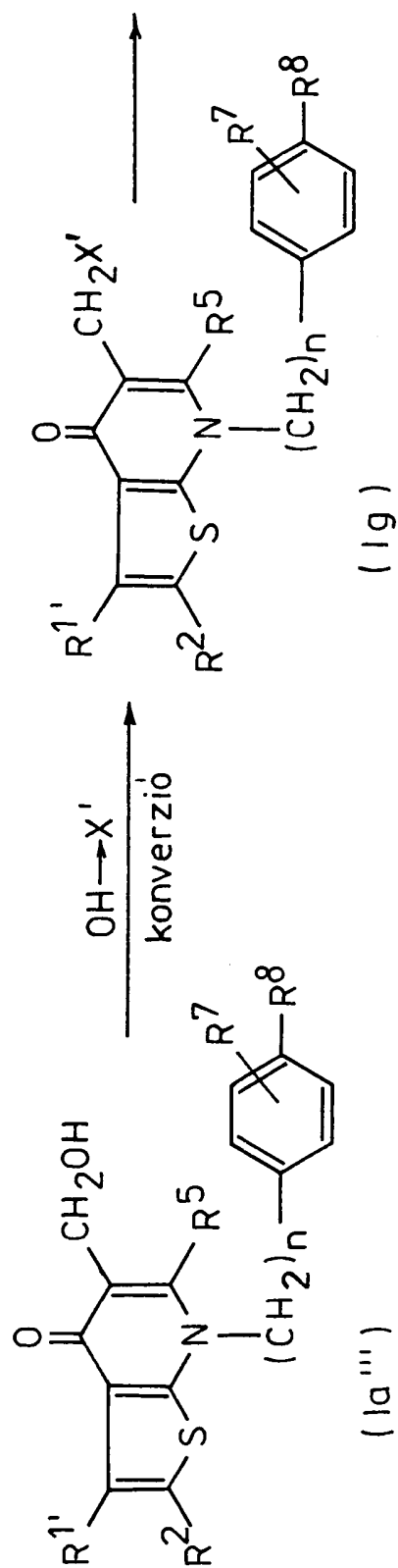
5. Reakcióvázlat



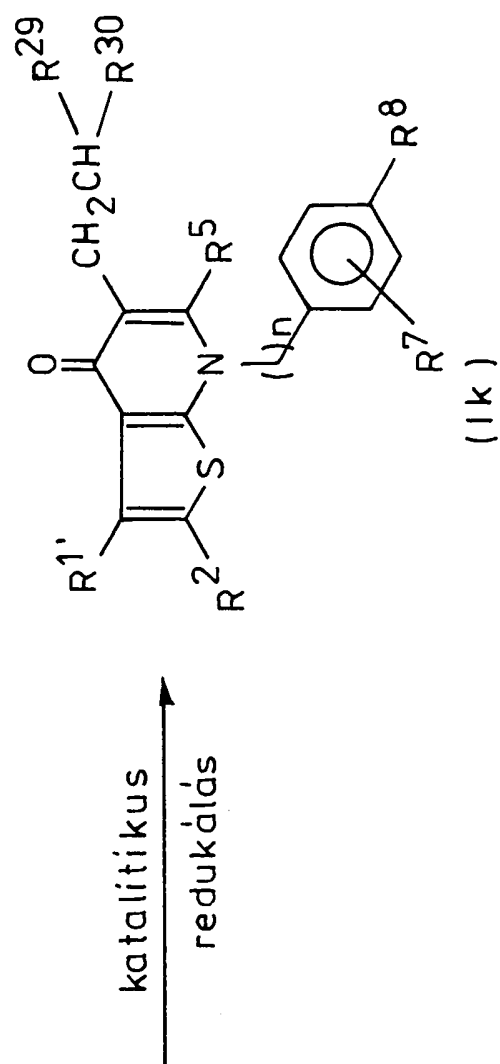
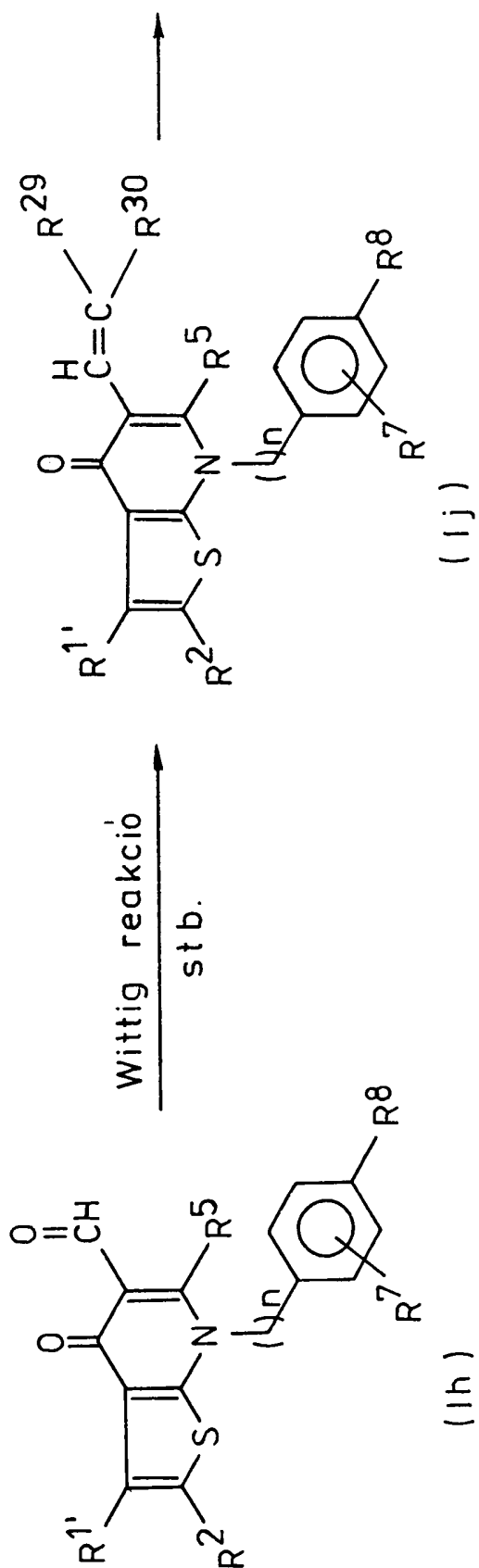
6. Reakcióvázlat



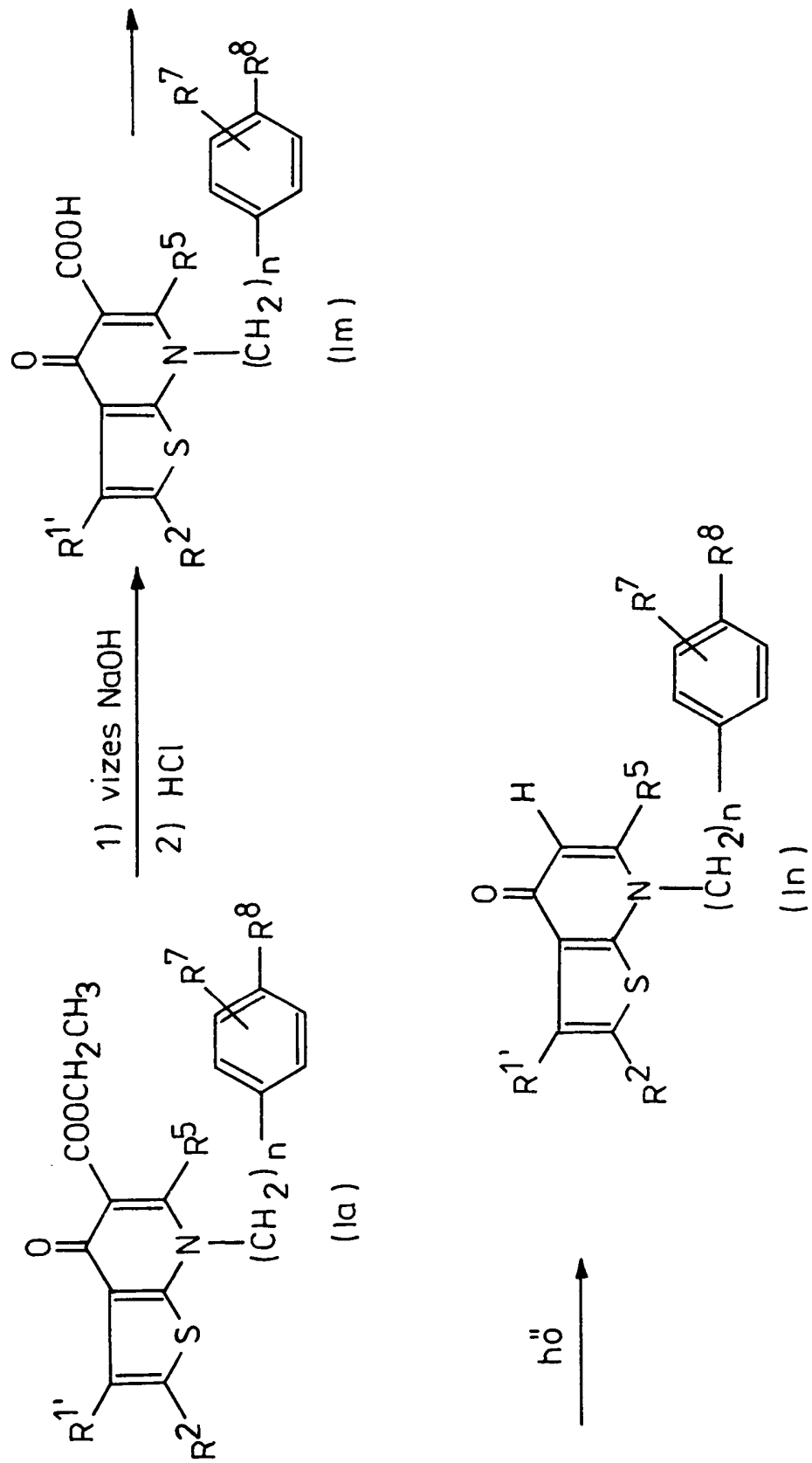
7. Reakcióvázlat



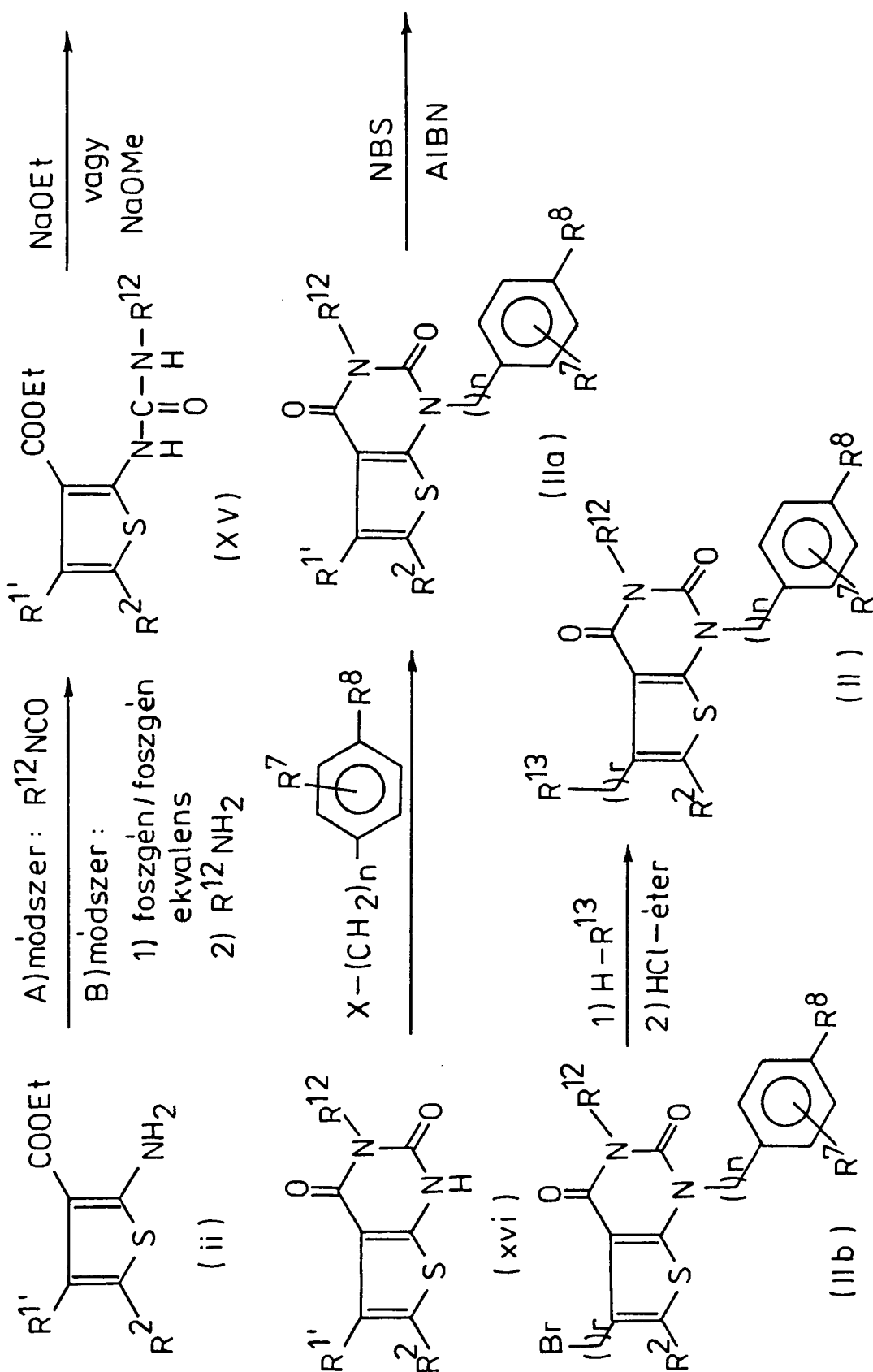
8. Reakcióvázlat



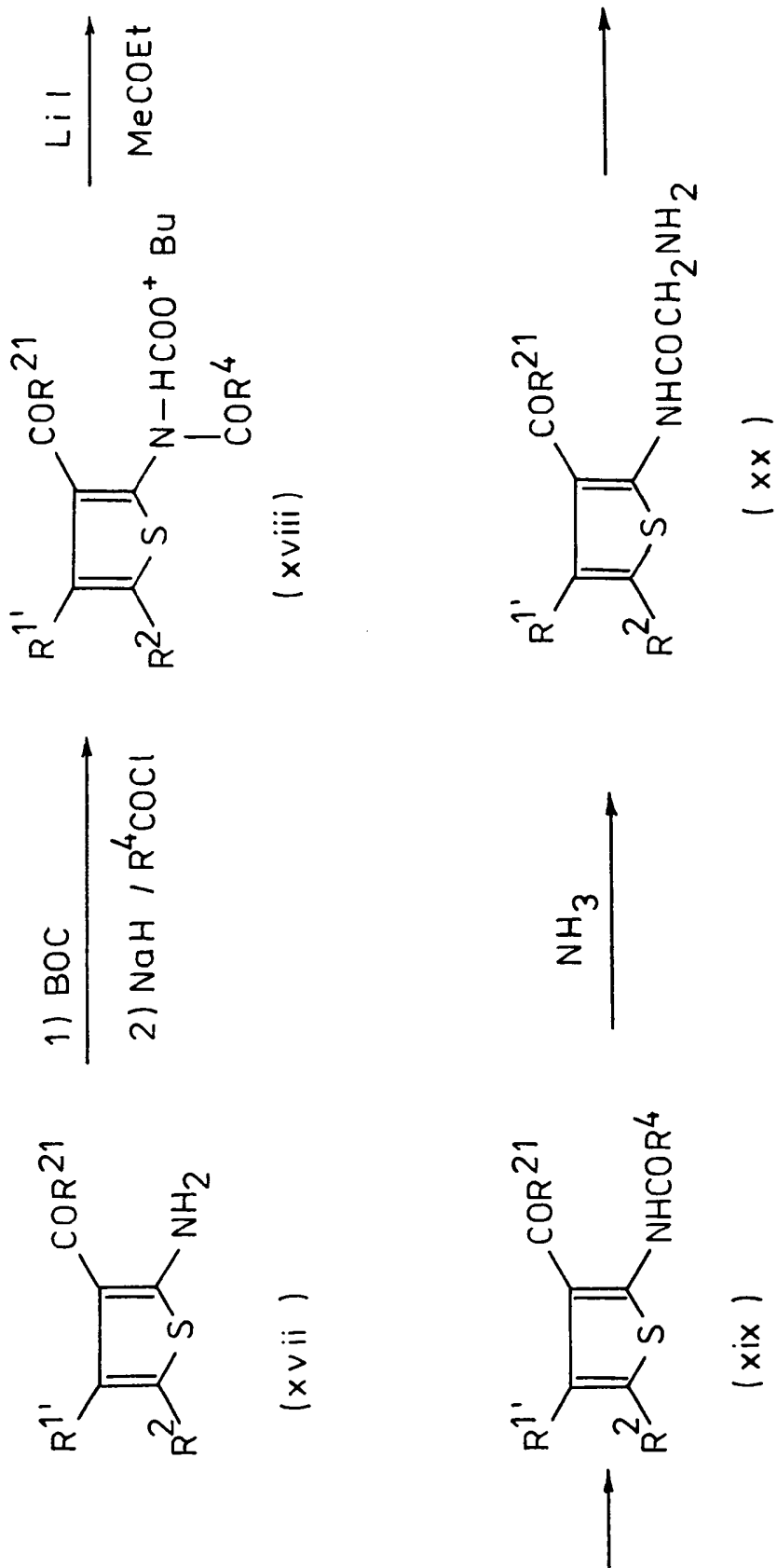
9. Reakcióvázlat



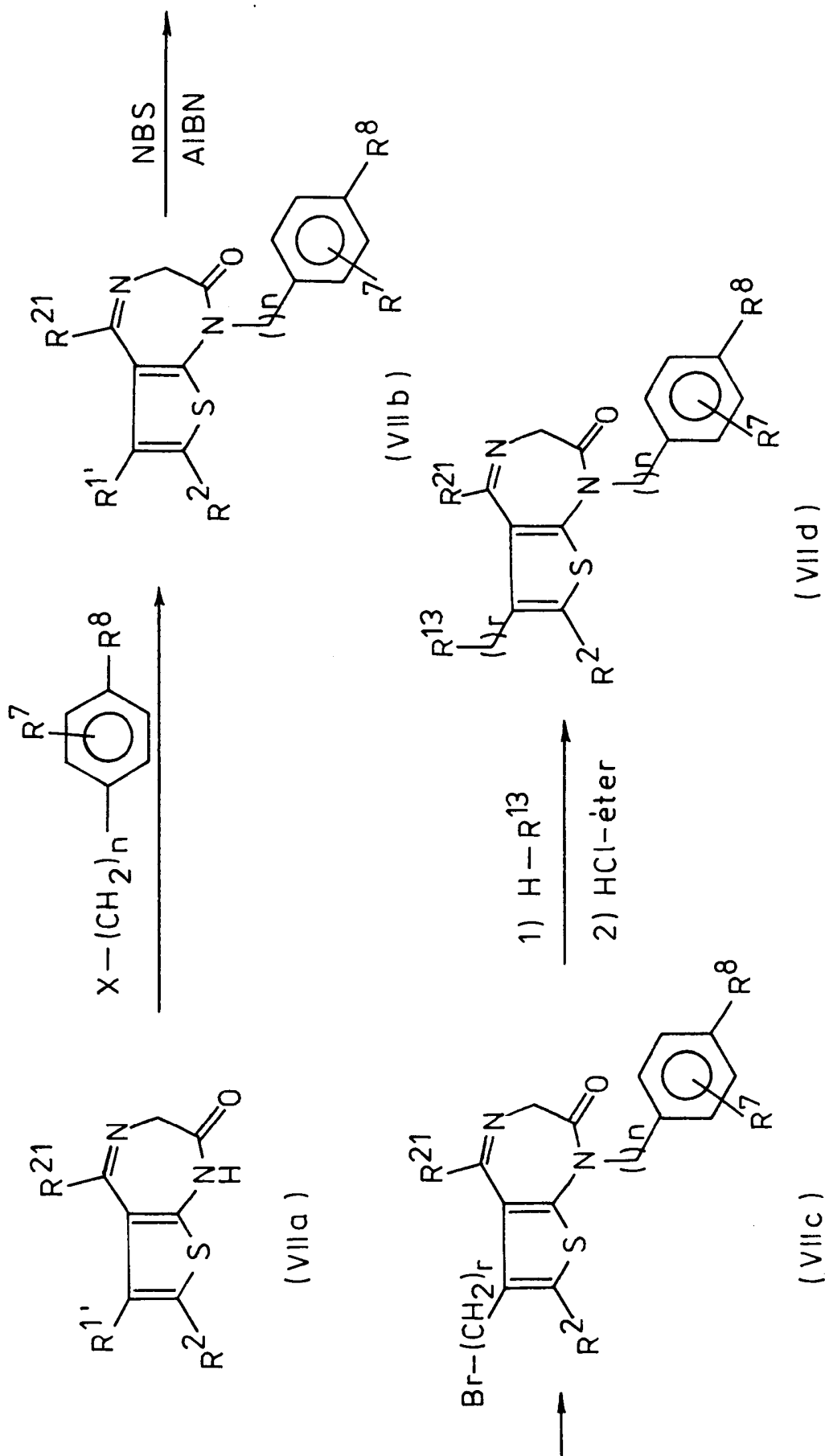
10. Reakcióvázlat



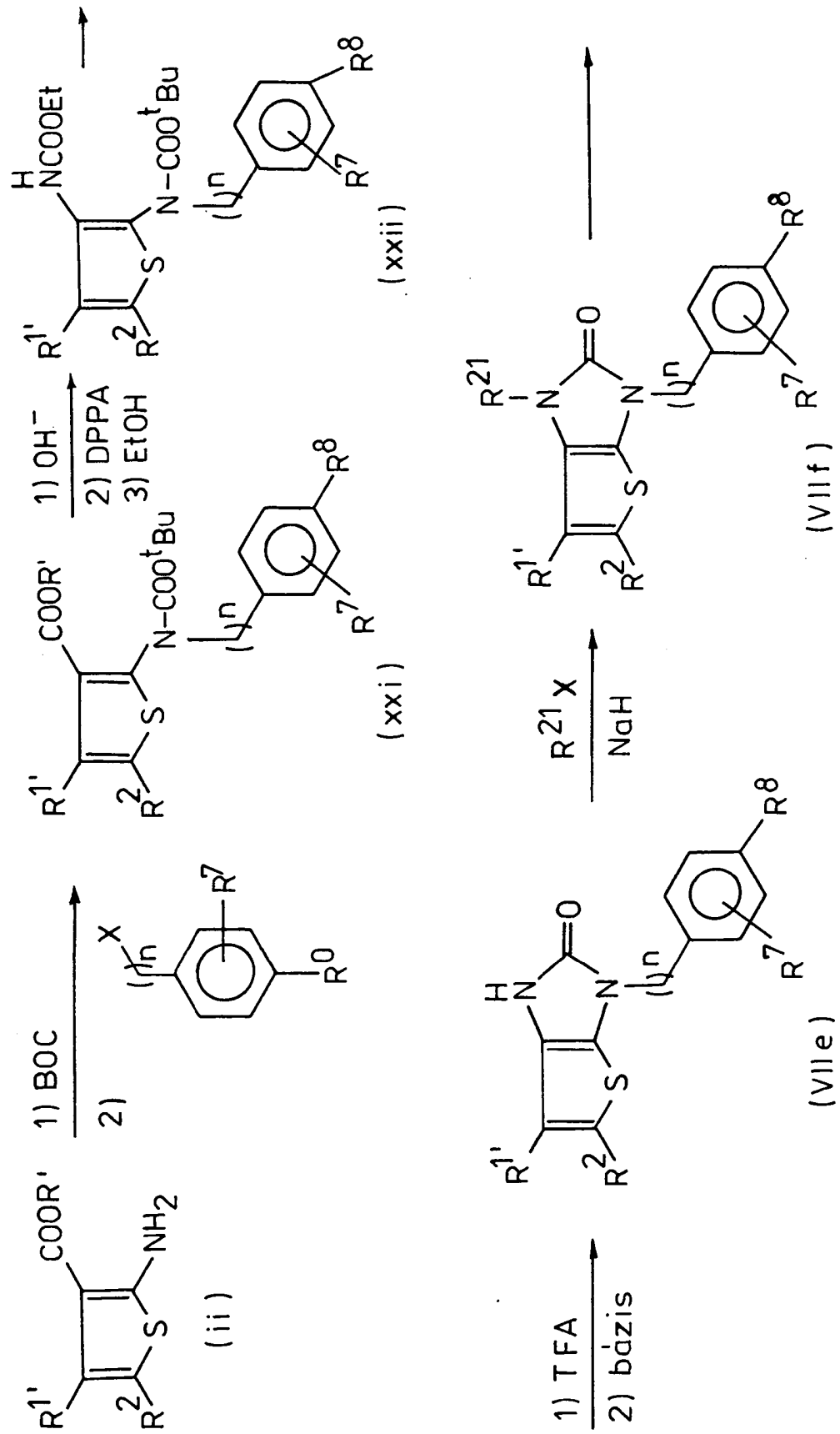
11. Reakcióvázlat



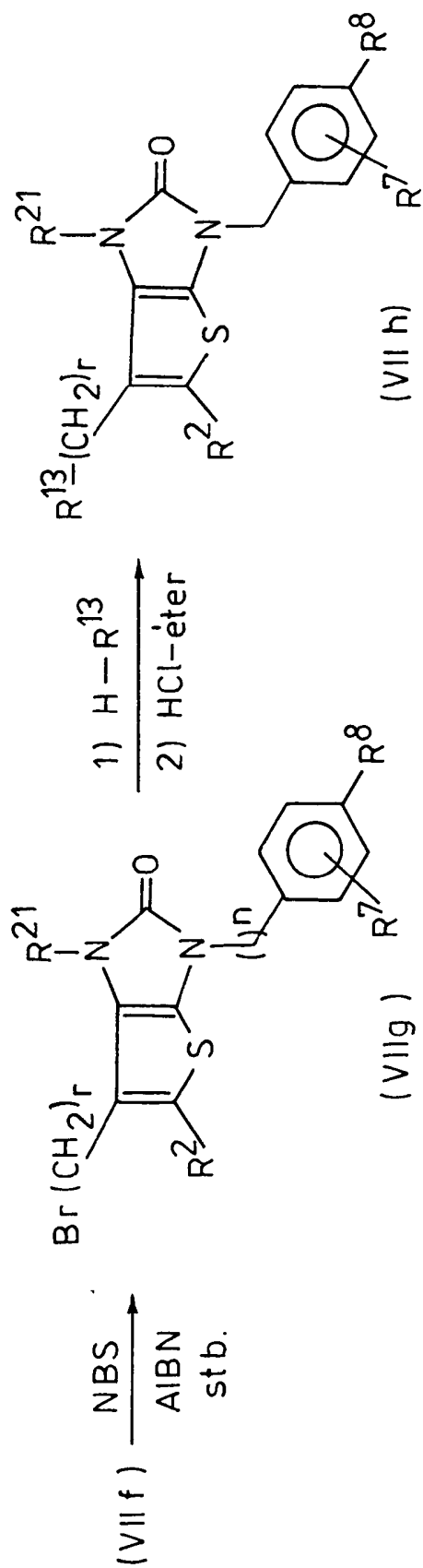
11. Reakcióvázlat folytatása



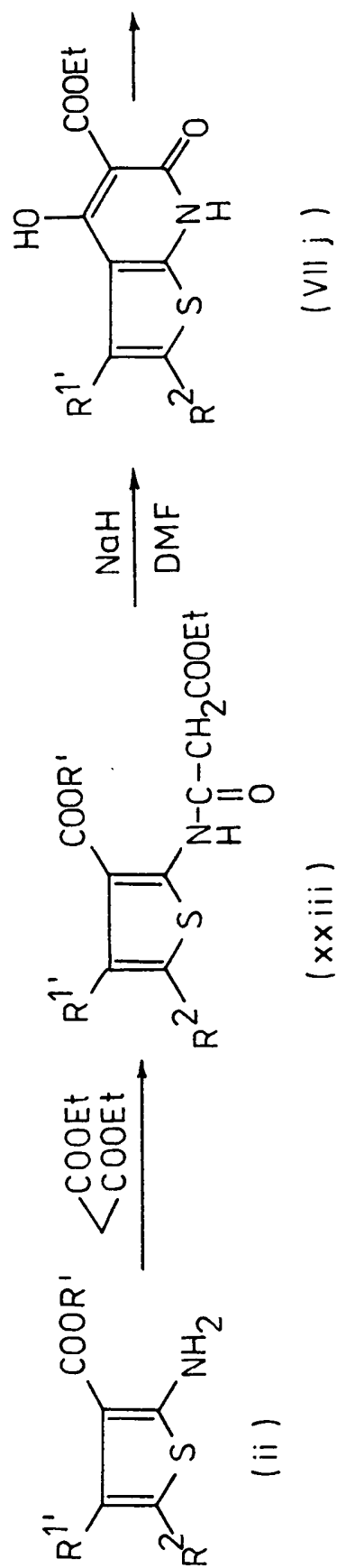
12. Reakcióvázlat



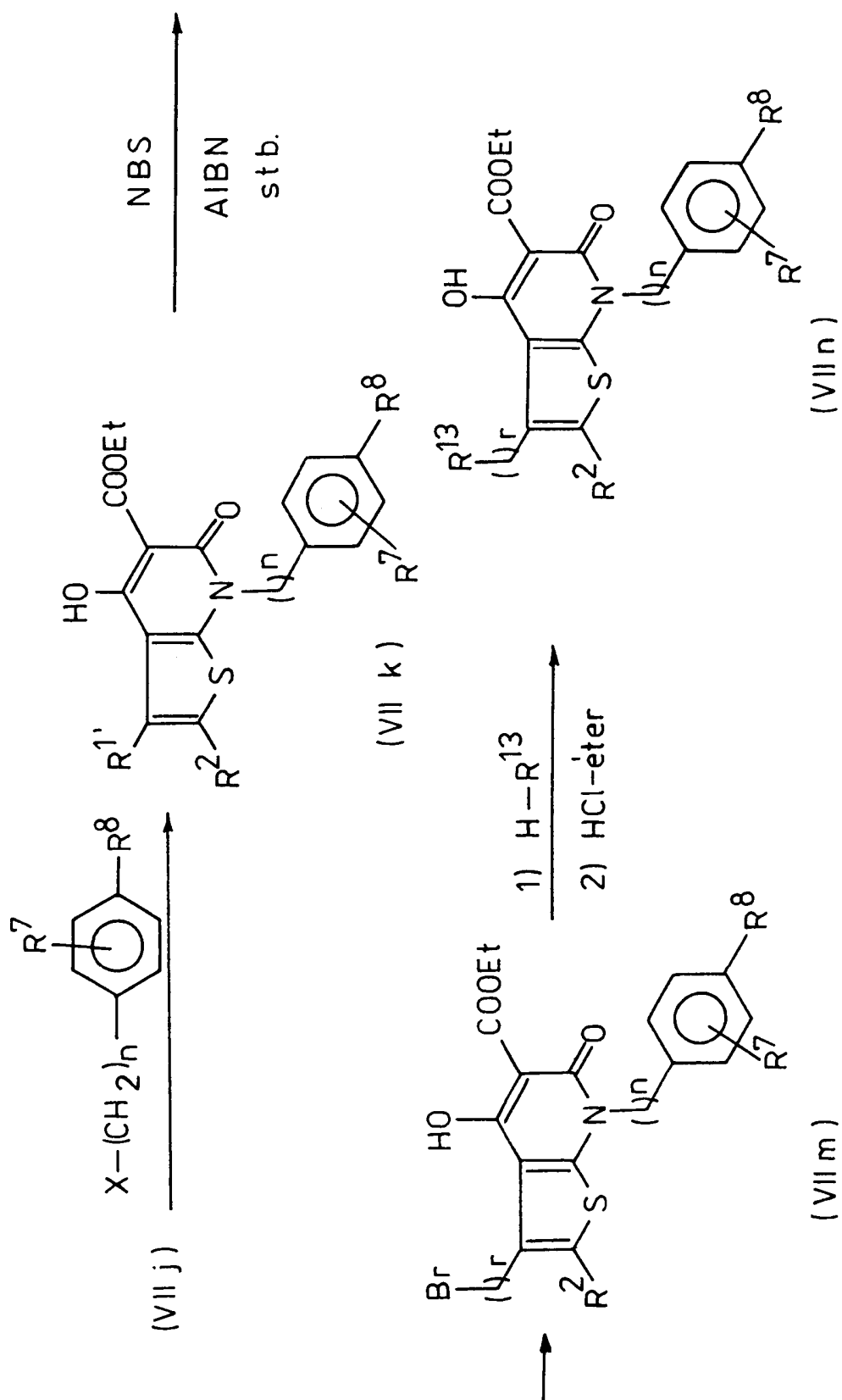
12. Reakcióvázlat folytatása



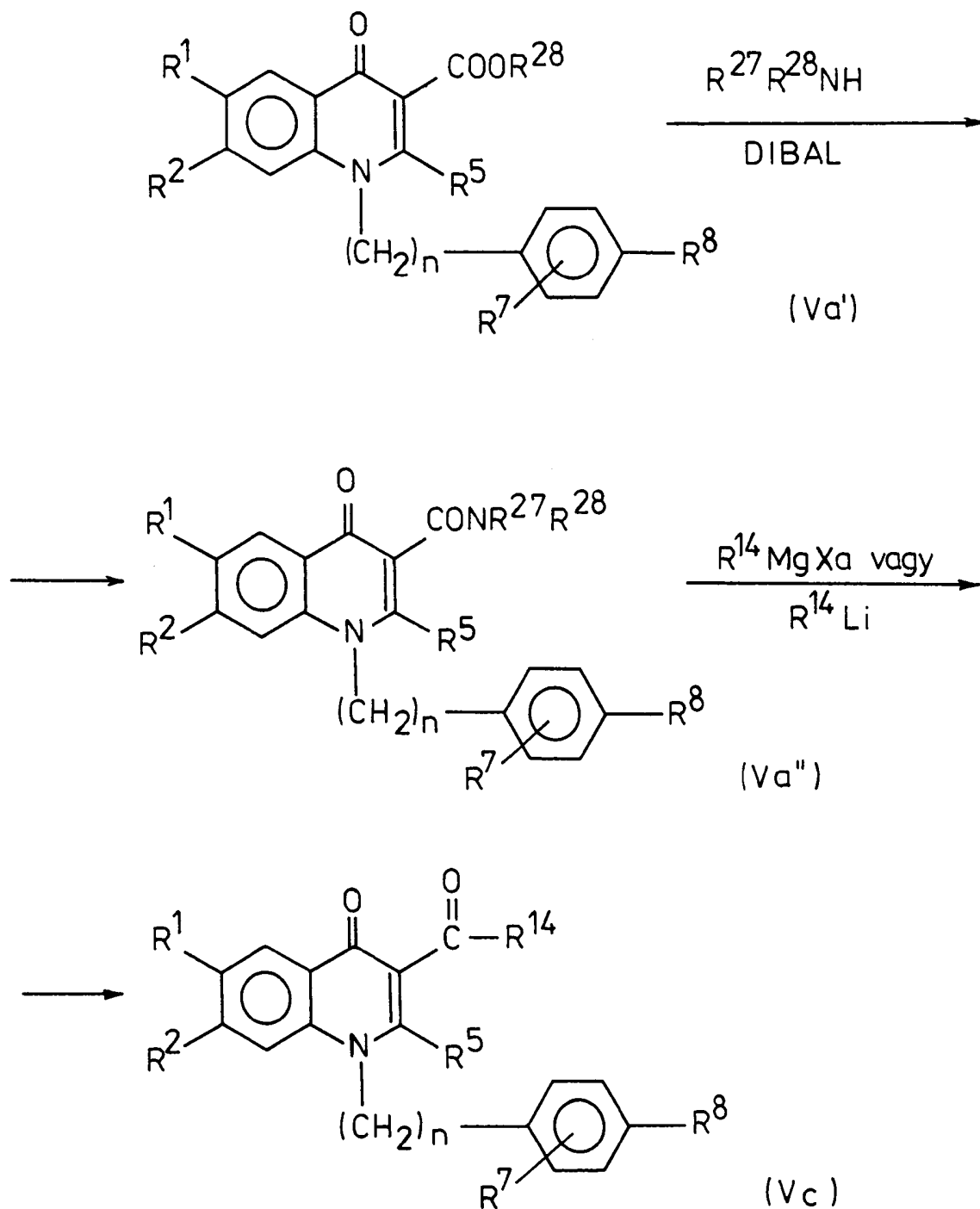
13. Reakcióvázlat



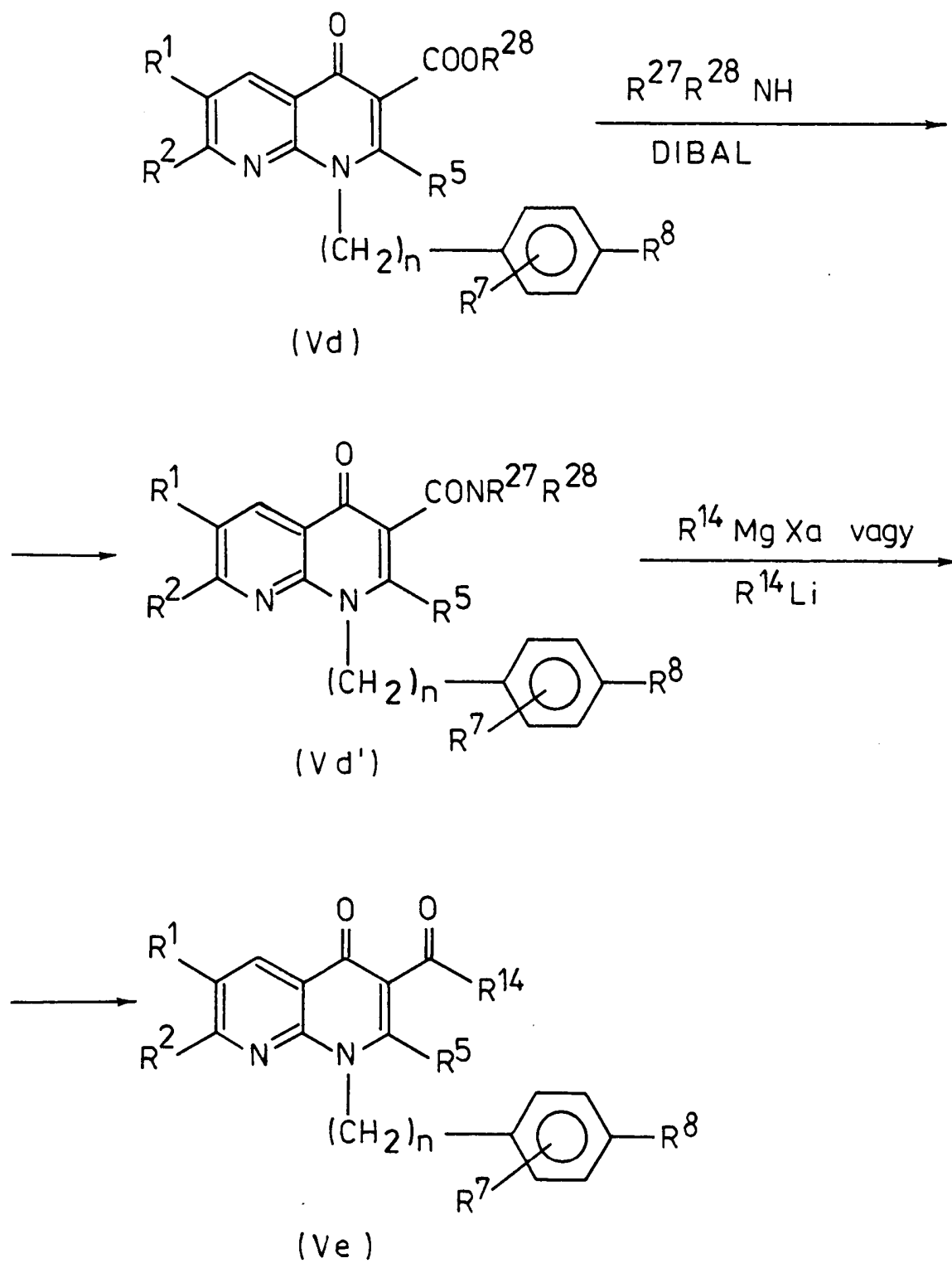
13. Reakcióvázlat folytatása



14. Reakcióvázlat



15. Reakcióvázlat



16. Reakcióvázlat

