



(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **226 562**

(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 98 00051**

(22) A bejelentés napja: **1996. 02. 09.**

(40) A közzététel napja: **1998. 05. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítőben: **2009. 04. 28.**

(51) Int. Cl.: **C07C 237/22** (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 295/185 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

C07D 213/40 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

C07D 211/58 (2006.01)

C07D 209/10 (2006.01)

C07D 295/13 (2006.01)

C07C 311/51 (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 96/00555

(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9626183**

(30) Elsőbbségi adatok:

95810117.2 1995. 02. 22. EP

(72) Feltalálók:

**Auberson, Yves, Allschwill (CH);
Betschart, Claudia, Basel (CH);
Gerspacher, Marc, Brugg (CH);
Mah, Robert, Allschwil (CH);
Ofner, Silvio, Münchenstein (CH);
Roggo, Silvio, Muttenz (CH);
Schilling, Walter, Himmelried (CH);
Veenstra, Siem Jacob, Basel (CH);
von Sprecher, Andreas, Oberwil (CH)**

(73) Jogosult:

NOVARTIS AG, Basel (CH)

(74) Képvisező:

S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) **Neurokinin, különösen neurokinin-1-antagonista 1-aril-2-acil-amino-etán-származékok és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények**

(57) Kivonat

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületekre és azok sóira vonatkozik – ahol a képletben

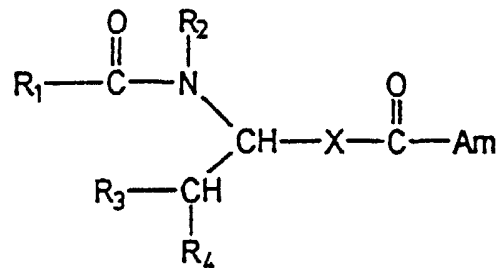
R₁ jelentése arilcsoport vagy heteroarilcsoport;

R₂ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy aril-rövid szénláncú alkilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, arilcsoport vagy heteroarilcsoport;

R₄ jelentése arilcsoport vagy heteroarilcsoport;

X jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport, 2–7 szénatomos alkenilcsoport vagy 4–7 szénatomos alkándienilcsoport, és



(I)

HU 226 562 B1

A leírás terjedelme 66 oldal (ezen belül 1 lap ábra)

Am jelentése szubsztituátlan vagy mono- vagy diszubsztituált aminocsoport, ahol a diszubsztituált aminocsoport alatt olyan aminocsoportot is értünk, amelynek az amino nitrogénje egy gyűrűbe kapcsolódik.

A találmány szerinti vegyületek neurokinin-1 antagonisták, és ezért alkalmasak olyan betegségtünetek megelőzésére, amelyeket többek között a P anyag és a neurokinin A idéznek elő.

A találmány tárgya neurokininaktivitású új (I) általános képletű 1-aril-2-acil-amino-etán-vegyületek, sóik és ezeket a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerekészítmények.

Az EP 532456 szabadalom 1-acil-piperidin-származékokat ismertet, melyek kémiai szerkezete eltér a találmány szerinti vegyületek szerkezetétől, azonban hasonlóan a jelenleg igényeltékhez ezek a vegyületek is gátolják a P anyag (Substance P) kiválasztást.

A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében

R₁ jelentése aril- vagy heteroarilcsoport;

R₂ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil- vagy aril- (rövid szénláncú alkil)-csoport;

R₃ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport;

R₄ jelentése aril- vagy heteroarilcsoport;

X jelentése 1–7 szénatomos alkilén-, 2–7 szénatomos alkenilén- vagy 4–7 szénatomos alkándienilén-csoport;

Am jelentése egy –NR₅R₆ általános képletű aminocsoport, melynél

R₅ jelentése hidrogénatom, szubsztituátlan vagy szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport, szubsztituátlan vagy szubsztituált rövid szénláncú alkenilcsoport, szubsztituátlan vagy szubsztituált rövid szénláncú alkinilcsoport, szubsztituátlan vagy szubsztituált cikloalkilcsoport, szubsztituátlan vagy szubsztituált cikloalkil-(rövid szénláncú alkil)-csoport, szubsztituátlan vagy szubsztituált (aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport, szubsztituátlan vagy szubsztituált benzo-(aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport, arilcsoport, aril-(rövid szénláncú alkil)-csoport, részben hidratált heteroarilcsoport, heteroarilcsoport, heteroaril-(rövid szénláncú alkil)-csoport, részben hidratált heteroaril-(rövid szénláncú alkil)-csoport vagy (szubsztituátlan vagy szubsztituált rövid szénláncú alkil-szubsztituátlan vagy -szubsztituált rövid szénláncú alkenil-, aril- vagy heteroaril)-szulfonil-csoport;

R₆ jelentése hidrogénatom, szubsztituátlan vagy szubsztituált rövid szénláncú alkil-, szubsztituátlan vagy szubsztituált rövid szénláncú alkenil-, szubsztituátlan vagy szubsztituált rövid szénláncú alkinil-, aril-, heteroaril- vagy acilcsoport; vagy

R₅ és R₆ jelentése az aminonitrogénnel együtt egy aza-(cikloalkil, cikloalkenil, cikloalkinil), részben hidratált heteroaril vagy heteroarilcsoport, mely

10 egy gyűrű-nitrogénatomon keresztül kapcsolódik, és az aminonitrogén mellett további heteroatomokat, így nitrogénatomot, oxigénatomot és kénatomot tartalmazhat, és szubsztituátlan vagy szubsztituált;

15 ahol a fenti csoportoknál az

„arilcsoport” szubsztituátlan vagy egy vagy több szubsztituénst tartalmazó fenil- vagy naftilcsoportot jelent, mely szubsztituensek az alábbi csoportba tartoznak: halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, halo-

20 gén-(rövid szénláncú alkilcsoport), (hidroxil vagy rövid szénláncú alkanoil-oxi)-(rövid szénláncú alkil)-csoport, (rövid szénláncú alkoxi)-(rövid szénláncú alkil)-csoport, (amino vagy rövid szénláncú alkanoil-amino)-(rövid szénláncú alkil)-csoport, (rövid szénláncú alkil-amino)-

25 (rövid szénláncú alkil)-csoport, di(rövid szénláncú alkil-amino)-(rövid szénláncú alkil)-csoport, (piperidinil, piperazinil, morfolinil vagy tiomorfolinil)-(rövid szénláncú alkil)-csoport, (imidazolil vagy piridil)-(rövid szénláncú alkil)-csoport, merkaptó-(rövid szénláncú alkil)-csoport,

30 (rövid szénláncú alkil)-(tio-, szulfinil vagy szulfonil)-(rövid szénláncú alkil)-csoport, karboxi-(rövid szénláncú alkil)-csoport, (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-(rövid szénláncú alkil)-csoport, karbamoil-(rövid szénláncú alkil)-csoport, (rövid szénláncú alkil)-karbamoil-(rövid

35 szénláncú alkil)-csoport, di(rövid szénláncú alkil)-karbamoil-(rövid szénláncú alkil)-csoport, rövid szénláncú alkenilcsoport, rövid szénláncú alkinilcsoport, cikloalkilcsoport, (hidroxil- vagy rövid szénláncú alkil)-cikloalkil-csoport, cikloalkil-(rövid szénláncú alkil)-csoport, fe-

40 nilcsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxicssoport, fenil-(rövid szénláncú alkoxi)-csoport, (rövid szénláncú alkanoil)-oxi-csoport, 1–3 szénatomos alkilindioxi-csoport, fenil-(rövid szénláncú alkoxi)-csoport, karboxi-(rövid szénláncú alkoxi)-csoport, (rövid szén-

45 lánccú alkoxi)-karbonil-(rövid szénláncú alkoxi)-csoport, karbamoil-(rövid szénláncú alkoxi)-csoport, (rövid szénláncú alkil)-karbamoil-(rövid szénláncú alkoxi)-csoport, di(rövid szénláncú alkil)-karbamoil-(rövid szénláncú alkoxi)-csoport, rövid szénláncú alkenil-oxi-

50 csoport, aminocsoport, (rövid szénláncú alkil)-aminocsoport, di(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport, (rövid szénláncú alkanoil)-amino-csoport, piperidinilcsoport, piperazinilcsoport, morfolinilcsoport, tiomorfolinilcsoport, merkaptocsoport, (rövid szénláncú alkil)-(tio-,

55 szulfinil- vagy szulfonil)-csoport, karboxi-(rövid szénláncú alkil)-tio-csoport, (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-(rövid szénláncú alkil)-tio-csoport, fenil-tio-csoport, fenil-(rövid szénláncú alkil)-tio-csoport, karboxilcsoport, (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-csoport, karbamoil-

60 csoport, (rövid szénláncú alkil)-karbamoil-csoport,

di(rövid szénláncú alkil)-karbamoil-csoport, cianocsoport, nitrocsoport, rövid szénláncú alkanoil-csoport, halogén- (rövid szénláncú alkanoil)-csoport és benzoil-csoport;

„heteroarilcsoport” egy 5 vagy 6 tagú monociklusos aromás heterociklusos csoportot jelent, mely egy vagy több nitrogénatomot, oxigénatomot vagy kénatomot gyűrű-heteroatomként tartalmaz, vagy a heteroarilcsoport egy biciklusos csoportot jelent, mely a fenti 5 vagy 6 tagú monociklusos aromás heterociklusos gyűrűből és egy kondenzált benzolgyűrűből áll, és ez a heteroarilcsoport szubsztituálatlan vagy szubsztituált egy vagy több, különösen 1–3, az alábbi csoportból kiválasztott szubsztituenssel: rövid szénláncú alkilcsoport, halogén(rövid szénláncú alkil)-csoport, halogénatom, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, aminocsoport, (rövid szénláncú alkil)-amino-csoport, di(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport, nitrocsoport, rövid szénláncú alkanoilcsoport, halogén-(rövid szénláncú alkanoil)-csoport, karboxilcsoport, (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, (rövid szénláncú alkil)-karbamoil-csoport, di(rövid szénláncú alkil)-karbamoil-csoport és cianocsoport; és a „rövid szénláncú” kifejezés a fenti csoportok mindegyikénél legfeljebb 7 szénatomot tartalmazó csoportot jelöl.

A „rövid szénláncú alkilcsoport” például n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, n-pentil-, neopentil-, n-hexil vagy n-heptil-csoportot, előnyösen etilcsoportot vagy metilcsoportot jelent.

A „szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport” kifejezésen olyan rövid szénláncú alkilcsoportot értünk, amely egyszeres vagy többszörösen, különösen 1–3-szorosan van szubsztituálva bármely kívánt szubsztituenssel vagy szubsztituensekkel. Példaként az alábbi szubsztituenseket említjük meg: arilcsoport, részben hidratált heteroarilcsoport, heteroarilcsoport, cikloalkilcsoport, (aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport, benzo-(aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport, karboxilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoport, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoport, cianocsoport, aminocsoport, rövid szénláncú alkil-amino-csoport, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoport, piperidinocsoport, morfolinocsoport, tiomorfolinocsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, halogénatom, rövid szénláncú alkanoilcsoport és benzoilcsoport.

A „szubsztituált rövid szénláncú alkenilcsoport” kifejezésen olyan rövid szénláncú alkenilcsoportot értünk, amely egyszeresen vagy többszörösen, különösen egyszeresen van szubsztituálva bármilyen kívánt szubsztituenssel vagy szubsztituensekkel. Példaként megemlíthető szubsztituensek az arilcsoport, a heteroarilcsoport, a karboxilcsoport és a rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoport.

A „szubsztituált rövid szénláncú alkinilcsoport” kifejezésen rövid szénláncú alkinilcsoportot értünk, amely egyszeresen vagy többszörösen, különösen egyszeresen vagy szubsztituálva bármilyen kívánt szubsztitu-

tuenssel vagy szubsztituensekkel. Szubsztituensek lehetnek például a következők: arilcsoport, a heteroarilcsoport, a karboxics csoport és rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoportot.

5 „Halogénatom” például klóratomot, brómatomot vagy fluoratomot jelent, de jelenthet jódatomot is.

Az „acilcsoport” például rövid szénláncú alkanoil-csoport, szubsztituált rövid szénláncú alkanoilcsoport, például halogén-(rövid szénláncú-alkanoil)-csoport, aril-karbonil-csoport, aril-(rövid szénláncú alkanoil)-csoport, heteroaril-karbonil-csoport vagy heteroaril-(rövid szénláncú alkanoil)-csoport lehet. Az acil előnyösen rövid szénláncú alkanoilcsoport.

15 A „rövid szénláncú alkanoilcsoport” például acetyl-csoport, propionilcsoport vagy pivaloilcsoport lehet, de lehet például formilcsoport is.

A karbamoilcsoport $-CONH_2$ képletű csoportot jelent. Az oxocsoport egy $=O$ csoport.

20 Ha az arilcsoport jelentése fenilcsoport, akkor fenilcsoport szubsztituenseként a fentiekben említett fenil- és a benzoilcsoport előnyösen szubsztituálatlan, de lehet szubsztituált is, például az alábbi csoportból kiválasztott egy vagy két szubsztituenssel: rövid szénláncú alkilcsoport, trifluor-metil-csoport, halogénatom, hidroxilcsoport és rövid szénláncú alkoxics csoport. Továbbá, a fenilcsoport szubsztituenseinek fenti felsorolásában szereplő piperazinilcsoportok előnyösen szubsztituálatlanok, de lehetnek szubsztituáltak is, például a nitrogénatomon rövid szénláncú alkilcsoporttal, fenil-(rövid szénláncú alkil)-csoporttal, fenilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkanoilcsoporttal. Az arilcsoport jelentése előnyösen olyan fenilcsoport, mely szubsztituálatlan vagy egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal és/vagy rövid szénláncú alkoxics csoporttal szubsztituált. Ha a heteroarilcsoport egy biciklusos csoportot jelöl, akkor annak jelentése például pirrolil-, pirazolil-, imidazolil-, triazolil-, tetrazolil-, furanil-, tienil-, izooxazolil-, oxazolil-, oxadiazolil-, oxatiazolil-, tiazolil-, tiadiazolil-, piridil-, piridazinil-, pirimidinil-, pirazinil-, triazonil-, indolil-, izoindolil-, benzimidazolil-, benzo-triazolil-, benzo-furanil-, benzo-tienil-, benzoxazolil-, benzo-tiazolil-, kinolinil- vagy izokinolinilgyűrű lehet.

45 A részben hidratált heteroarilcsoport például fentebb meghatározott olyan heteroarilcsoport lehet, amely legalább egy hidratált kettős kötést tartalmaz. Ilyen csoportok példaként megemlíthetjük a dihidropirrolil-, a dihidropirazolil-, a dihidroimidazolil-, a dihidrofuranil-, a dihidrotienil-, a dihidrooxazolil-, a dihidrotiazolil-, a dihidropiridil- és a dihidropirimidinilcsoportot. A részben hidratált heteroarilcsoport szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van például 1–5, különösen 1–3 szubsztituenssel, például az alábbi csoportból kiválasztva: rövid szénláncú alkilcsoport, halogén-(rövid szénláncú alkil)-csoport, halogénatom, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, aminocsoport, (rövid szénláncú alkil)-amino-csoport, di(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport, nitrocsoport, rövid szénláncú alkanoilcsoport, halogén-(rövid szénláncú alkanoil)-csoport, karboxilcsoport, (rövid szénláncú alkil)-karbamoil-

csoport, di(rövid szénláncú alkil)-karbamoi-csoport, cianocsoport, fenilcsoport, (rövid szénláncú alkil, trifluor-metil-, halogén-, hidroxil- vagy rövid szénláncú alkoxi)-fenil-csoport és oxocsoport.

Az 1–7 szénatomos alkilcsoport például egyenes szénláncú, 1–7 szénatomos alkilcsoport lehet, például 1,2-etilcsoport, 1,3-propilcsoport vagy 1,4-butilcsoport, de elágazó szénláncú is lehet, például 1,1-etilcsoport, 1,2-propilcsoport vagy 1,2- vagy 1,3-butilcsoport. Az 1–7 szénatomos alkilcsoport különösen 1,2-etilcsoport, 1,3-propilcsoport vagy 1,2-propilcsoport lehet.

A 2–7 szénatomos alkenilcsoport például egyenes szénláncú, 2–7 szénatomos alkenilcsoport lehet, például 1,2-etenilcsoport, 1,3-propenilcsoport vagy 1,4-butenilcsoport, de lehet elágazó szénláncú is, például 1,2-propenilcsoport vagy 1,3-butenilcsoport. A 2–7 szénatomos alkenilcsoport különösen 1,2-etenilcsoport vagy 1,2-propenilcsoport, előnyösen 1,2-etenilcsoport lehet.

A 4–7 szénatomos alkándienilcsoport előnyösen egyenes szénláncú, 4–7 szénatomos alkándienilcsoport, például 1,4-butadienilcsoport vagy 1,5-pentadienilcsoport, de elágazó szénláncú is lehet, például 1,4-pentadienilcsoport. A 4–7 szénatomos alkándienilcsoport főleg 1,4-butadienilcsoport lehet.

A halogén-rövid szénláncú alkilcsoport például halogén-metil-csoport, például klór-metil-csoport vagy például trifluor-metil-csoport lehet. A halogén-rövid szénláncú alkilcsoport főleg trifluor-metil-csoport.

A halogén-rövid szénláncú alkanoilcsoport például trifluor-acetil-csoport lehet.

A rövid szénláncú alkenilcsoport például etenilcsoport (=vinilcsoport), allilcsoport, 1-propenilcsoport, izopropenilcsoport, 2- vagy 3-metil-allil-csoport vagy 3-butenilcsoport lehet.

A rövid szénláncú alkinilcsoport például etinilcsoport, propargilcsoport vagy 2-butinilcsoport lehet.

A 3–7 szénatomos alkenilcsoport és a 3–7 szénatomos alkinilcsoport R_5 vagy R_6 jelentéseként előnyösen egy sp^3 -szénatomon keresztül kapcsolódik az amidcsoport nitrogénjéhez, és így például allilcsoport, 2-metil-allil-csoport vagy propargilcsoport lehet.

A cikloalkilcsoport például 3–8, előnyösen 3–7 gyűrűbeli szénatomot tartalmazhat, és például ciklopropilcsoport, ciklobutilcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport vagy cikloheptilcsoport lehet. Az „5–7 szénatomos cikloalkilcsoport”, a „3–8 szénatomos cikloalkilcsoport” stb. kifejezések olyan cikloalkilcsoportot jelentenek, amely a jelzett számú gyűrűbeli szénatomot tartalmazza. A cikloalkilcsoport előnyösen szubsztituálatlan, de szubsztituálva is lehet például a fentebb a rövid szénláncú alkilcsoportok kapcsán megadott szubsztituensekkel, vagy közelebről egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal és/vagy rövid szénláncú alkoxilcsoporttal.

Az (aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport például egy vagy két, különösen egy gyűrűbeli heteroatomot tartalmaz. Így például 3–8, előnyösen 5–7 gyűrűbeli

atomot tartalmaz, ideértve a heteroatomo(ka)t is. A szubsztituálatlan vagy szubsztituált (aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport például pirrolidin-(2 vagy 3)-csoport, tetrahydrofuran-(2 vagy 3)-il-csoport, tetrahydrotien-(2 vagy 3)-il-csoport, piperidin-(2, 3 vagy 4)-il-csoport, 1-fenil-rövid szénláncú alkil-4-rövid szénláncú alkoxi-karbonil-piperidin-4-il-csoport, morfolin-(2 vagy 3)-il-csoport, tiomorfolin-(2 vagy 3)-il-csoport, piperazin-2-il-csoport, aza-cikloheptán-2-on-3-il-csoport, tetrahydrofuran-2-on-3-il-csoport vagy tetrahydrotien-2-on-3-il-csoport (=tiolán-2-on-3-il-csoport) lehet. Az (aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport különösen aza-cikloheptán-2-on-3-il-csoport (=hexahidroazepin-2-on-3-il-csoport) lehet.

A benzo-(aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport például a fentebb meghatározott olyan (aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport lehet, amely még például egy vagy két – előnyösen egy – kondenzált benzolgyűrűt is tartalmaz, amely viszont szubsztituálatlan vagy pedig szubsztituálva lehet például az arilcsoportokkal kapcsolatban fentebb megadott módon. A benzo-(aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport különösen 1,3,4,5-tetrahydrobenzo-azepin-2-on-3-il-csoport lehet.

Az aza-cikloalkán-1-il-csoport például aziridinocsoport, pirrolidinocsoport, piperidinocsoport, hexahidro-1H-azepino-(7 tagú gyűrű) vagy azokáno-(8 tagú gyűrű)-csoport lehet.

A spiroindoloncsoporttal szubsztituált aza-cikloalkán-1-il-csoport szubsztituálatlan vagy rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált, például 1-metil-spiro(indol-2-on-3,4'-piperidino)-csoport lehet.

A gyűrű nitrogénatomján keresztül kapcsolódó aza-(cikloalkil-, cikloalkenil- vagy cikloalkinil)-csoport különösen aza-cikloalkán-1-il-csoport (lásd fentebb) vagy aza-cikloalkén-1-il-csoport, például 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il-csoport, de lehet aza-cikloalkin-1-il-csoport is.

A diaza-cikloalkán-1-il-csoport például piperazino-csoport.

Az aza-heteroaril-1-il-csoport például pirrol-1-il-csoport, pirazol-1-il-csoport, imidazol-1-il-csoport, triazol-1-il-csoport, tetrazol-1-il-csoport, indol-1-il-csoport, benzimidazol-1-il-csoport vagy benzo-triazol-1-il-csoport lehet.

Az (I) általános képletű vegyületek sói előnyösen gyógyászati lag elfogadható sók.

Az (I) általános képletű vegyületek közül azok, amelyek bázikus csoportot, például egy aminocsoportot tartalmaznak, például savaddíciós sókat képezhetnek megfelelő ásványi savakkal, például hidrohalogén-savakkal, kénsavval vagy foszforsavval; ilyen sók példáuliként megemlíjük a hidrogén-kloridokat, a hidrogén-bromidokat, a szulfátokat, a hidrogén-szulfátokat és a foszfátokat. Az alifás vagy aromás szulfonsavakkal vagy N-szubsztituált szulfaminsavakkal képzett sók példáuliként megemlíjük a metánszulfonátokat, a benzolszulfonátokat, a p-toluolszulfonátokat vagy az N-ciklohexil-szulfamátokat (ciklamátokat). Az erős szerves karbonsavakkal, így a rövid szénláncú alkánkarbonsavakkal vagy a telített vagy telítetlen vagy hidroxilezett alifás dikarbonsavakkal képzett sók példáuliként megem-

lítjük az acetátokat, az oxalátokat, a malonátokat, a maleinátokat, a fumarátokat, a maleátokat, a tartarátokat és a citrátokat.

Ha az (I) általános képletű vegyületek savas csoportot tartalmaznak, megfelelő sók képezhetők. Ilyen sók például a megfelelő alkálifémekkel vagy alkáliföldfémekkel képzett sók, például a nátriumsók, a káliumsók vagy a magnéziumsók, a gyógyászati lag elfogadható átmenetifémekkel képzett sók, így a cinksók vagy a rézsók, vagy az ammóniával vagy szerves aminosokkal képzett sók, így a gyűrűs aminosokkal képzett sók, továbbá a mono-, di- vagy tri(rövid szénláncú alkil)-aminokkal, így a hidroxirövid szénláncú alkil-aminokkal, például a mono-, di- vagy trihidroxirövid szénláncú alkil-aminokkal, a hidroxirövid szénláncú alkil-rövid szénláncú alkil-aminokkal vagy a polihidroxirövid szénláncú alkil-aminokkal képzett sók. Gyűrűs aminos például a morfolin, a tiomorfolin, a piperidin és a pirrolidin. Számításba jöhetnek mono-rövid szénláncú alkil-aminokként például az etil-amin és a terc-butil-amin; di-rövid szénláncú-alkil-aminokként például a dietil-amin és a diizopropil-amin; és tri-rövid szénláncú-alkil-aminokként például a trimetil-amin és a trietil-amin. Megfelelő hidroxirövid szénláncú alkil-aminok például a mono-, a di- és a tri-etanol-amin; a hidroxirövid szénláncú alkil-rövid szénláncú alkil-aminok, például az N,N-dimetil-amino-etanol és az N,N-dietil-amino-etanol. Az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek savas csoportot, például egy karboxilcsoportot és egy bázikus csoportot, például egy aminocsoportot tartalmaznak, például belső sók alakjában, vagyis ikerion formájában is jelen lehetnek, vagy pedig a molekula egy része belső só alakjában és egy másik része rendszeres só alakjában lehet. Ide tartoznak azok a sók is, amelyek nem alkalmazhatók gyógyászati célokra, mint hogy felhasználhatók például az (I) általános képletű szabad vegyületek és azok gyógyászati lag elfogadható sóinak az elkülönítésére és tisztítására.

Az (I) általános képletű vegyületek – ideértve gyógyászati lag elfogadható sóikat is – értékes gyógyászati tulajdonságokkal rendelkeznek. Különösen neurokinin-1 antagonisták (NK1 antagonisták), és ezért alkalmasak olyan betegségtünetek megelőzésére, amelyeket többek között a P anyag (Substance P) és a neurokinin A [=NKA] idéznek elő.

A légzőszervek olyan légzőidegekkel rendelkeznek, amelyek számos neuropeptidet, különösen tachikinint és CGRP-eket (=kalcitonin gene-related peptide=kalcitoninnal génrokon peptid) tartalmaznak. Az érzőidegek aktiválása a tüdőn belül neuropeptidek felszabadulását eredményezi. Közlelebről P anyag és neurokinin A választódik ki, ami neurogén gyulladásnak nevezett akut gyulladási reakciót vált ki. Ez a gyulladáshos reakció főleg az NK1 receptor aktiválásán keresztül megy végbe, és főleg értágulással, mikrovaszkuláris szivárgással, gyulladáshos leukociták elszaporodásával és túlzott nyálképződéssel, továbbá [főleg a neurokinin-2 receptor (NK2 receptor) aktiválódásán keresztül] hörgőszűkülettel jár. Ezek a tachikininhathathosok jellegzetes vonásai az asztmának.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati hatása főleg az NK1 receptor antagonizálásán, továbbá – bizonyos (I) általános képletű vegyületek esetében – emellett az NK2 receptor antagonizálásán is alapszik. Ezért az (I) általános képletű vegyületek képesek neurogén gyulladáshos és tachikinin által kiváltott bronchus-
szűkület gátlására.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös hatásait különböző *in vitro* vagy *in vivo* vizsgálati módszerekkel lehet szemléltetni. Például a vegyületek *in vitro* gátolják kalciumionok [β -Ala8]NKA(4–10) által előidézett beáramlását transzsfektált kínai hörcsögök olyan petefészeksejtjeibe, amelyek rekombináns humán neurokinin-2 receptorokat expresszálnak; a gátlásnál mérhető IC₅₀-érték körülbelül 1 μ mol. Emellett hatékonyak például *in vivo* a tengerimalacokon végzett NK1 bronchusgörcs-próbában, mintegy 0,05–1 mg/kg po. ED₅₀-értékekkel, ahol a vizsgált vegyületeket 3,0 μ g/kg [Sar9, Met(O2)11]-P anyag [=SarSP] intravénás beadása előtt 2, 4 vagy 24 órával korábban adagoljuk. A SarSP adagolása a tengerimalacokban a légcsövön belül nyomásnövekedést idéz elő. Ezen túlmenően egyes (I) általános képletű vegyületek tengerimalacokban *in vivo* az NK2 hörgögörcs-próbában is hatékonyak, mintegy 1 mg/kg po. ED₅₀-értékekkel. Ebben az esetben a légzőcsövön belüli nyomásnövekedést 0,8 μ g/kg [béta-Ala8]NKA(4–10) intravénás adagolása idézi elő, amikor a vizsgált vegyületeket ennek az anyagnak az adagolása előtt például 2 órával adagoljuk.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen mint NK1 receptor antagonisták hatékonyak. Hatásuk a receptoroknak erre az osztályára és ezzel rokon receptor rendszerekre, például NK2-re, és az NK receptorokkal össze nem függő egyéb hatásai az (I) általános képletű vegyületeket gyógyászati lag hasznossá teszik számos betegség megelőzésében, kezelésében vagy diagnosztizálásában; ilyen betegségek például a felső és az alsó légúti betegségek, például a bronchiális asztma, az allergiás asztma, a nem allergiás asztma, az allergiás túlérzékenységi és fokozott elválasztási állapotok, így a krónikus bronchitis és a cisztás fibrózis; a különböző kórokokra visszavezethető tüdőfibrózis; a tüdő és a hörgők vérkeringésének betegségei, így a tüdőbeli magas vérnyomás, az angiogenezis, a metasztázisok; a gyomor-bél rendszer betegségei, így a Crohn-betegség, a Hirschsprung-betegség, a hasmenés, a rossz felszívódási állapotok és a gyulladáshos állapotok; a központi és a periférikus idegrendszer affekciós, traumátikus vagy gyulladáshos rendellenességei, így a depresszió, a szorongáshos állapotok, a migrén és a fejfájások egyéb alakjai; a szélhűdés, a hányás; a vérerek betegségei, így az agyi erek betegségei; a különböző szövetek mikrokeringésével kapcsolatos betegségek, így a bőr és a szemek betegségei; az immunrendszer és a retikuloendoteliális rendszer betegségei, így a lépszövetek és a nyirokszövetek betegségei; fájdalmas és egyéb rendellenességek, amelyekben neurokininek, tachikininek vagy egyéb rokon anyagok hatása játszik szerepet a betegség létrejöttében, kórtanában vagy kórtanában.

Miként fentebb már említettük, az (I) általános képletű vegyületek a P anyag antagonistáiként is hatnak. A P anyag fontos szerepet játszik különböző rendellenességekben, például a fájdalom, a migrén és a központi idegrendszer bizonyos rendellenességeiben, így a szorongásos állapotokban, a hányásban, a skizofréniában és a depresszióban, és bizonyos motorikus rendellenességekben, így a Parkinson-betegségben, valamint gyulladáshoz vezető betegségekben is, így például az ízületi gyulladáshoz, a szív-érrendszer gyulladáshoz és a kötőhártya-gyulladáshoz, a légzőszervek betegségeiben, így az asztmában és a krónikus bronchitisben, a gyomor-bél rendszer rendellenességeiben, így a fekélyes vastagbélgyulladásban és a Crohn-betegségben, valamint a magas vérnyomásban.

A P-anyag antagonizálásában kifejtett hatásokat például a következő módon lehet kimutatni: *in vitro*, például a ³H-jelzett P anyag megkötődésének gátlása által mintegy 1 nM vagy nagyobb IC₅₀-értékekkel borjúretinán, Bittiger H. radioreceptoros kísérletében [Ciba Foundation Symposium 91, 196–199 (1982)].

Viselkedésváltozást idéző elő ugróegerekben a P anyag metil-észterének *in vivo* adagolása. Ezt a hatást *in vivo* gátolni lehet az (I) általános képletű vegyületek szájon át való adagolásával. Az alkalmazott vizsgálati módszert A. Vassout és munkatársai írták le a „P anyag és rokon peptidok: Sejtes és molekuláris fiziológia” címmel az 1990-es Worcester-i (Massachusetts) kongresszuson tartott előadásukban. Ebben az eljárásban mintegy 1–5 mg/kg *po.* ED₅₀-értékeket kaptunk, ami arra utal, hogy az (I) általános képletű vegyületeket fel lehet használni a központi idegrendszer betegségeinek kezelésére.

A találmány oltalmi körébe tartozó, (I) általános képletű vegyületek közül különösen érdekesek azok, amelyek képletében

R₁ jelentése fenilcsoport vagy piridilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxycsoporttal vagy nitrocsopottal;

R₂ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy fenil-rövid szénláncú alkilcsoport, ahol a fenilcsoport szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxycsoporttal;

R₃ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, fenilcsoport, naftilcsoport vagy indolilcsoport, amelyek szubsztituátlanok, vagy pedig szubsztituálva vannak 1 vagy 2 rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxycsoporttal;

R₄ jelentése fenilcsoport, naftilcsoport vagy indolilcsoport, amelyek szubsztituátlanok, vagy pedig szubsztituálva vannak egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogén-

atommal, hidroxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxycsoporttal;

X jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport, 2–7 szénatomos alkenilcsoport vagy 4–7 szénatomos alkándienilcsoport; és

Am jelentése –NR₅R₆ általános képletű csoport, amelyben

R₅ jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van 1–3 rövid szénláncú alkilcsoporttal, halogén-rövid szénláncú alkilcsoporttal, cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxycsoporttal, aminocsoporttal, rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, piperidinocsoporttal, morfolinocsoporttal, tiomorfolinocsoporttal, nitrocsopottal, rövid szénláncú alkanoilcsoporttal, halogén-rövid szénláncú alkanoilcsoporttal, karboxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal, karbamoilcsoporttal, rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal, cianocsoporttal, N-rövid szénláncú alkil-N-fenil-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal; vagy (fenil vagy piridil)-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal, ahol a fenil- vagy piridilcsoport szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxycsoporttal vagy halogénatommal;

aril-rövid szénláncú alkilcsoport, amelyben az arilcsoport definíciója megegyezik az R₅ csoport aril jelentésével kapcsolatban adottal, és amely szubsztituátlan, vagy pedig a rövid szénláncú alkilcsoporton szubsztituálva van;

heteroarilgyökök az alábbi csoportból kiválasztva: pirrolilcsoport, pirazolilcsoport, imidazolilcsoport, triazolilcsoport, tetrazolilcsoport, furanilcsoport, tienilcsoport, izoxazolilcsoport, oxazolilcsoport, oxadiazolilcsoport, izotiazolilcsoport, tiazolilcsoport, tiadiazolilcsoport, piridilcsoport, piridazinilcsoport, pirimidinilcsoport, pirazinilcsoport, triazinilcsoport, indolilcsoport, izoindolilcsoport, benzimidazolilcsoport, benzo-triazolil-csoport, benzo-furanil-csoport, benzo-tienil-csoport, benzoxazolilcsoport, benzo-tiazolil-csoport, benzo-piranil-csoport, kinolinilcsoport és izokinolinilcsoport, amely heteroarilgyökök szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van 1–3 gyökkel az alábbi csoportból kiválasztva: rövid szénláncú alkilcsoport, halogén-rövid szénláncú alkilcsoport, halogénatom, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxycsoport, aminocsoport, rövid szénláncú alkil-amino-csoport, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoport, nitrocsopottal, rövid szénláncú alkanoilcsoport, halogén-rövid szénláncú alkanoilcsoport, karboxilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoport, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoport, cianocsoport, fenilcsoport, (rövid szénláncú alkilcsoport, trifluor-metil-csoport, halogénatom, hidroxilcsoport vagy rövid szénláncú alkoxi)-fenil-csoport vagy oxocsoport;

heteroaril-rövid szénláncú alkilcsoport, ahol a heteroarilcsoport definíciója megegyezik az R_5 heteroarilcsoport kapcsán adott meghatározás szerintivel; részben hidrált heteroarilgyökök az alábbi csoportból kiválasztva: dihidropirrolilcsoport, dihidropirazolilcsoport, dihidroimidazolilcsoport, dihidrofuranilcsoport, dihidrotienilcsoport, dihidrooxazolilcsoport, dihidrotiazolilcsoport, dihidropiridilcsoport és dihidropirimidinilcsoport, amely részben hidrált heteroarilgyökök szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva lehet 1–3 gyökkel az alábbi csoportból kiválasztva: rövid szénláncú alkilcsoport, halogén-rövid szénláncú alkilcsoport, halogénatom, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, aminos csoport, rövid szénláncú alkil-amino-csoport, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoport, nitrocs csoport, rövid szénláncú alkanoilcsoport, halogén-rövid szénláncú alkanoilcsoport, karboxilcsoport, rövid szénláncú alkoxikarbonil-csoport, karbamoilcsoport, rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoport, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoport, cianocs csoport, fenilcsoport, (rövid szénláncú alkilcsoport, trifluor-metil-csoport, halogénatom, hidroxilcsoport vagy rövid szénláncú alkoxi)-fenil-csoport vagy oxocs csoport; részben hidrált heteroaril-rövid szénláncú alkilcsoport, ahol a részben hidrált heteroarilcsoport meghatározása ugyanaz, mint az R_5 gyök részben hidratált heteroarilcsoportjéé; rövid szénláncú alkilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van 1–3 gyökkel az alábbi csoportból kiválasztva: karboxilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoport, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoport, cianocs csoport, aminocs csoport, rövid szénláncú alkil-amino-csoport, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoport, piperidinocs csoport, morfolinocs csoport, tio-morfolinocs csoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxics csoport, halogénatom, rövid szénláncú alkanoilcsoport vagy benzoilcsoport; 3–7 szénatomos alkenilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van karboxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal; 3–7 szénatomos alkinilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van karboxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal; cikloalkilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, karboxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal; cikloalkil-rövid szénláncú alkilcsoport, ahol a cikloalkilcsoport meghatározása megegyezik az R_5 szubsztituens cikloalkilcsoportjának meghatározásával; (aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van oxocs csoporttal, rövid szénláncú alkilcsoport, fenil-rövid szénláncú alkilcsoport, (rövid szénláncú alkil, trifluor-metil, halogén, hidroxil vagy rövid szénláncú alkoxi)-fenil-rövid szénláncú alkilcsoport, karboxilcsoport vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoport; benzo-(aza, oxa vagy tia)-cikloalkil-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van a cik-

loalifás gyűrűn egy oxocs csoporttal és szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van a benzolgyűrűn egy rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxics csoporttal; 5 rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoport; aril-szulfonil-csoport, ahol az arilcsoport meghatározása megegyezik az R_5 gyök arilcsoport jelentésével kapcsolatban adottal; aril-rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoport, ahol az arilcsoport meghatározása megegyezik az R_5 szubsztituens arilcsoport jelentésével kapcsolatban adottal; 10 rövid szénláncú alkenil-szulfonil-csoport; aril-rövid szénláncú alkenil-szulfonil-csoport, ahol az arilcsoport meghatározása megegyezik az R_5 szubsztituens arilcsoport jelentésével kapcsolatban adottal; 15 piridil-szulfonil-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxics csoporttal, fenil-rövid szénláncú alkoxics csoporttal, (rövid szénláncú alkil, trifluor-metil-, halogén, hidroxil vagy rövid szénláncú alkoxi)-fenil-rövid szénláncú alkoxics csoporttal, fenil-oxics csoporttal vagy (rövid szénláncú alkil, trifluor-metil, halogén, hidroxil vagy rövid szénláncú alkoxi)-fenil-oxics csoporttal; 20 R_6 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxil-rövid szénláncú alkilcsoport, (karboxi, rövid szénláncú alkoxi-karbonil, karbamoil, rövid szénláncú alkil-karbamoil, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil vagy ciano)-rövid szénláncú alkilcsoport, 3–7 szénatomos alkenilcsoport, 3–7 szénatomos alkinilcsoport, rövid szénláncú alkanoilcsoport, halogén-rövid szénláncú alkanoilcsoport, fenil-rövid szénláncú alkanoilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxics csoporttal a fenilgyűrűn, vagy benzoilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxics csoporttal; 30 vagy az $-NR_5R_6$ általános képletű csoport jelentése gyűrűs aminocs csoport az alábbi csoportból kiválasztva: 45 aza-cikloalkán-1-il-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van 1 vagy 2 szubsztituenssel az alábbi csoportból kiválasztva: rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxil-rövid szénláncú alkilcsoport, ciano-rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkil-(szulfonil vagy szulfonil)-rövid szénláncú alkilcsoport, fenil-rövid szénláncú alkil-(szulfonil vagy szulfonil)-rövid szénláncú alkilcsoport, (rövid szénláncú alkil, trifluor-metil, halogén, hidroxil vagy rövid szénláncú alkoxi)-fenil-rövid szénláncú alkil-(szulfonil vagy szulfonil)-rövid szénláncú alkilcsoport, fenil-(szulfonil vagy szulfonil)-rövid szénláncú alkilcsoport, (rövid szénláncú alkil, trifluor-metil, halogén, hidroxil vagy rövid szénláncú alkoxi)-fenil-(szulfonil vagy szulfonil)-rövid szénláncú alkilcsoport, (rövid szénláncú alkil, trifluor-metil, halogén, hidroxil vagy rövid szénláncú alkoxi)-fenil-(szulfonil vagy szulfonil)-rövid szénláncú alkilcsoport, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoport, rövid szénláncú alkanoil-amino-csoport, hidroxilcsoport, rö-

vid szénláncú alkoxicsoport, karboxilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoport, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoport, cianocsoport, fenilcsoport, (rövid szénláncú alkil, trifluor-metil, halogén, hidroxil vagy rövid szénláncú alkoxi)-fenil-csoport és spiroindolon, amely szubsztituátlan, vagy pedig rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált lehet; diaza-cikloalkán-1-il-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van fenilcsoporttal, (rövid szénláncú alkil, trifluor-metil, halogén, hidroxil vagy rövid szénláncú alkoxi)-fenil-csoporttal, pirimidinilcsoporttal, (fenil, rövid szénláncú alkil-fenil, trifluor-metil-fenil, halogén-fenil, hidroxil-fenil vagy rövid szénláncú alkoxi-fenil)-rövid szénláncú alkilcsoporttal, (karboxi, rövid szénláncú alkoxi-karbonil, karbamoil, rövid szénláncú alkil-karbamoil, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil vagy ciano)-rövid szénláncú alkilcsoporttal vagy (aza-cikloalkán-1-il)-karbonil-rövid szénláncú alkilcsoporttal; morfolinocsoport; tiomorfolinocsoport; vagy aza-heteroaril-1-il-csoport az alábbi csoportból kiválasztva: pirrol-1-il-csoport, pirazol-1-il-csoport, imidazol-1-il-csoport, triazol-1-il-csoport, tetrazol-1-il-csoport, indol-1-il-csoport, benzimidazol-1-il-csoport és benzo-tiazol-1-il-csoport, amely aza-heteroaril-1-il-csoport szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkilcsoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-rövid szénláncú alkilcsoporttal, ciano-rövid szénláncú alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicsoporttal, fenil-rövid szénláncú alkil-oxi-csoporttal, rövid szénláncú alkil-tio-csoporttal, rövid szénláncú alkanoilcsoporttal vagy halogénatommal; és a felsorolt vegyületek sói.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek azok is, amelyek képletében

R₁ jelentése fenilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxicsoporttal;

R₂ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy fenil-rövid szénláncú alkilcsoport, ahol a fenilcsoport szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal és/vagy rövid szénláncú alkoxicsoporttal;

R₃ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, fenilcsoport, naftilcsoport vagy indolilcsoport, ahol a fenil-, naftil- és indolilcsoport szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal és/vagy rövid szénláncú alkoxicsoporttal;

R₄ jelentése fenilcsoport, naftilcsoport vagy indolilcsoport, amelyek szubsztituátlanok, vagy pedig szubsztituálva vannak egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogén-

atommal, hidroxilcsoporttal és/vagy rövid szénláncú alkoxicsoporttal;

X jelentése 1–7 szénatomos alkiléncsoport vagy 2–7 szénatomos alkeniléncsoport; és

5 Am jelentése –NR₅R₆ általános képletű csoport, ahol R₅ jelentése arilcsoport, amely fenilcsoport vagy naftilcsoport lehet, és az arilcsoport szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van 1–3 szubsztituenssel az alábbi csoportból kiválasztva: rövid szénláncú alkilcsoport, halogén-rövid szénláncú alkilcsoport, halogénatom, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxicsoport, aminocsoport, rövid szénláncú alkil-amino-csoport, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoport, piperidinocsoport, morfolinocsoport, tiomorfolinocsoport, nitrocsoport, rövid szénláncú alkanoilcsoport, halogén-rövid szénláncú alkanoil-csoport, karboxilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoport, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoport vagy cianocsoport;

10 aril-rövid szénláncú alkilcsoport, amelyben az arilcsoport meghatározása megegyezik az R₅ szubsztituens arilcsoport jelentésével kapcsolatban adottal, és amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van a rövid szénláncú alkilcsoporton hidroxilcsoporttal;

15 heteroarilgyök az alábbi csoportból kiválasztva: pirrolil-csoport, pirazolilcsoport, imidazolilcsoport, triazolilcsoport, tetrazolilcsoport, furanilcsoport, tienilcsoport, izoxazolilcsoport, oxazolilcsoport, oxadiazolilcsoport, izotiazolilcsoport, tiazolilcsoport, tiadiazolilcsoport, piridil-csoport, piridazinilcsoport, pirimidinilcsoport, pirazinil-csoport, triazinilcsoport, indolilcsoport, izoindolilcsoport, benzimidazolilcsoport, benzo-triazolil-csoport,

20 benzo-furanil-csoport, benzo-tienil-csoport, benzoxazolilcsoport, benzo-tiazolil-csoport, kinolinilcsoport vagy izokinolinilcsoport, amely heteroarilgyök szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva lehet 1–3 rövid szénláncú alkilcsoporttal, halogén-rövid szénláncú alkilcsoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicsoporttal, aminocsoporttal, rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, nitrocsoporttal, rövid szénláncú alkanoilcsoporttal, halogén-rövid szénláncú alkanoilcsoporttal, karboxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal, karbamoilcsoporttal, rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal vagy cianocsoporttal;

25 heteroaril-rövid szénláncú alkilcsoport, ahol a heteroarilcsoport meghatározása megegyezik az R₅ szubsztituens heteroarilcsoport jelentésével kapcsolatban adottal; rövid szénláncú alkilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van 1–3 karboxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal, karbamoilcsoporttal, rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal vagy cianocsoporttal;

30 heteroaril-rövid szénláncú alkilcsoport, ahol a heteroarilcsoport meghatározása megegyezik az R₅ szubsztituens heteroarilcsoport jelentésével kapcsolatban adottal; rövid szénláncú alkilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van 1–3 karboxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal, karbamoilcsoporttal, rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal, cianocsoporttal, aminocsoporttal, rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, piperidinocsoporttal, morfolinocsoporttal, tiomorfolinocsoporttal, hidroxilcsoporttal, rövid

35 benzo-furanil-csoport, benzo-tienil-csoport, benzoxazolilcsoport, benzo-tiazolil-csoport, kinolinilcsoport vagy izokinolinilcsoport, amely heteroarilgyök szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva lehet 1–3 rövid szénláncú alkilcsoporttal, halogén-rövid szénláncú alkilcsoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicsoporttal, aminocsoporttal, rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, nitrocsoporttal, rövid szénláncú alkanoilcsoporttal, halogén-rövid szénláncú alkanoilcsoporttal, karboxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal, karbamoilcsoporttal, rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal vagy cianocsoporttal;

szénláncú alkoxicsoporttal, halogénatommal, rövid szénláncú alkanoilcsoporttal vagy benzoilcsoporttal;
 3–7 szénatomos alkenilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van karboxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal;
 3–7 szénatomos alkinilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van karboxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal;
 cikloalkilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, karboxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal;
 cikloalkil-rövid szénláncú alkilcsoport, amelyben a cikloalkilcsoport meghatározása megegyezik az R₅ szubsztituens cikloalkilcsoport jelentésével kapcsolatban adottal;
 (aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy oxocsoporttal; vagy
 aril-szulfonil-csoport, ahol az arilcsoport meghatározása megegyezik az R₅ szubsztituens arilcsoport jelentésével kapcsolatban adottal;
 R₆ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxil-rövid szénláncú alkilcsoport, (karboxi, rövid szénláncú alkoxi-karbonil, karbamoil, rövid szénláncú alkil-karbamoil, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil vagy ciano)-rövid szénláncú alkilcsoport, 3–7 szénatomos alkenilcsoport vagy 3–7 szénatomos alkinilcsoport;
 vagy az –NR₅R₆ általános képletű csoport jelentése gyűrűs aminocsoport az alábbi csoportból kiválasztva: aza-cikloalkán-1-il-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van 1 vagy 2 rövid szénláncú alkilcsoporttal, hidroxil-rövid szénláncú alkilcsoporttal, ciano-rövid szénláncú alkilcsoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, rövid szénláncú alkanoil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicsoporttal, fenilcsoporttal vagy (rövid szénláncú alkil, trifluor-metil, halogén, hidroxil vagy rövid szénláncú alkoxi)-fenil-csoporttal,
 diaza-cikloalkán-1-il-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van fenilcsoporttal (rövid szénláncú alkil, trifluor-metil, halogén, hidroxil vagy rövid szénláncú alkoxi)-fenil-csoporttal, (fenil, rövid szénláncú alkil-fenil, trifluor-metil-fenil, halo-fenil, hidroxil-fenil vagy rövid szénláncú alkoxi-fenil)-rövid szénláncú alkilcsoporttal, (karboxi, rövid szénláncú alkoxi-karbonil, karbamoil, rövid szénláncú alkil-karbamoil, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil vagy ciano)-rövid szénláncú alkilcsoporttal vagy (aza-cikloalkán-1-il)-karbonil-rövid szénláncú alkilcsoporttal;
 morfolinocsoport;
 tiomorfolinocsoport; és
 aza-heteroaril-1-il-csoport, kiválasztva a következő csoportból: pirrol-1-il-csoport, pirazol-1-il-csoport, imidazol-1-il-csoport, triazol-1-il-csoport, tetrazol-1-il-csoport, indol-1-il-csoport, benzimidazol-1-il-csoport és benzo-triazol-1-il-csoport, ahol az aza-heteroaril-1-il-csoport szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkilcsoporttal, di-rövid szénláncú

alkil-amino-rövid szénláncú alkilcsoporttal, ciano-rövid szénláncú alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicsoporttal, fenil-rövid szénláncú alkil-oxicsoporttal, rövid szénláncú alkil-tio-csoporttal, rövid szénláncú alkanoilcsoporttal vagy halogénatommal;
 5 és e vegyületek sói.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek továbbá azok, amelyek képletében

- 10 R₁ jelentése fenilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicsoporttal vagy nitrocsoporttal, vagy R₁ jelentése piridilcsoport;
- 15 R₂ jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;
- 20 R₃ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, fenilcsoport vagy naftilcsoport, ahol a fenilcsoport és a naftilcsoport szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva lehet egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxicsoporttal;
- 25 R₄ jelentése fenilcsoport, naftilcsoport vagy indolilcsoport, amelyek szubsztituátlanok, vagy pedig szubsztituálva lehetnek egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxicsoporttal;
- 30 X jelentése 1–4 szénatomos alkilén-csoport vagy 2–4 szénatomos alkenilén-csoport, és
 Am jelentése –NR₅R₆ általános képletű aminocsoport, amelyben
- 35 R₅ jelentése arilgyök, amely fenilcsoport vagy naftilcsoport lehet, ahol az arilgyök szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van 1–3 rövid szénláncú alkilcsoporttal, cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicsoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, morfolinocsoporttal, nitrocsoporttal és/vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal;
- 40 aril-rövid szénláncú alkilcsoport, amelyben az arilcsoport fenilcsoport, naftilcsoport és indolilcsoport lehet, és amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van az arilcsoporton egy vagy két hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicsoporttal, halogénatommal vagy aminocsoporttal, ahol a rövid szénláncú alkilcsoport szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van hidroxilcsoporttal;
- 45 heteroarilcsoport, amely piridilcsoport, kinolinilcsoport, pirimidinilcsoport, tiazolilcsoport, tiadiazolilcsoport, izotiazolilcsoport és indolilcsoport lehet, amely heteroarilcsoport szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal, halogénatommal és/vagy halogén-rövid szénláncú alkanoil-csoporttal;
- 50 dihidropirazolilcsoport, amely szubsztituálva van egy oxocsoporttal, és amely különben szubsztituátlan,

- vagy pedig szubsztituálva van 1, 2 vagy 3 rövid szénláncú alkilcsoporttal és/vagy fenilcsoporttal; heteroaril-rövid szénláncú alkilcsoport, ahol a heteroarilcsoport piridilcsoport, kinolinilcsoport, pirimidinilcsoport, tiazolilcsoport, tiadiazolilcsoport, izotiazolilcsoport vagy indolilcsoport lehet;
- benzo-piranon-rövid szénláncú alkilcsoport; rövid szénláncú alkilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal, karbamoilcsoporttal, rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal, cianocsoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, piperidinocsoporttal, morfolinocsoporttal, hidroxicssoporttal vagy benzoilcsoporttal;
- 3–7 szénatomos alkenilcsoport; 3–7 szénatomos alkinilcsoport; cikloalkilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy hidroxilcsoporttal; cikloalkil-rövid szénláncú alkilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van a cikloalkilcsoporton egy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal;
- (aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van oxocsoporttal, rövid szénláncú alkilcsoporttal, fenil-rövid szénláncú-alkil-csoporttal vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal;
- benzo-(aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy oxocsoporttal; rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoport; fenil-rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoport, amelyben a fenilcsoport szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal; rövid szénláncú alkenil-szulfonil-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van fenilcsoporttal vagy halogén-fenil-csoporttal;
- fenil-szulfonil-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicssoporttal, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal, karbamoilcsoporttal, rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal, N-rövid szénláncú alkil-N-fenil-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal, (fenil- vagy rövid szénláncú alkoxi-fenil)-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal vagy piridil-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal; vagy piridil-szulfonil-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van fenil-oxi-csoporttal;
- R₆ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxil-rövid szénláncú alkilcsoport, ciano-rövid szénláncú alkilcsoport vagy 3–7 szénatomos alkenilcsoport; vagy az –NR₅R₆ általános képletű csoport egy gyűrűs aminocsoport az alábbi csoportból kiválasztva: piperidinocsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van 1 vagy 2 rövid szénláncú alkanoil-amino-csoporttal, fenilcsoporttal, rövid szénláncú alkilcsoporttal, hidroxil-rövid szénláncú alkilcsoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alko-
- xicssoporttal, karbamoilcsoporttal, fenil-szulfonil-rövid szénláncú alkilcsoporttal vagy spiroindoloncsoporttal, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkilcsoporttal; azokánocsoport; aziridinocsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy rövid szénláncú alkilcsoporttal; piperazinocsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van fenilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxi-fenil-csoporttal, pirimidinilcsoporttal, halogén-fenil-rövid szénláncú alkilcsoporttal vagy (aza-cikloalkán-1-il)-karbonil-rövid szénláncú alkilcsoporttal; morfolinocsoport; indol-1-il-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkilcsoporttal, rövid szénláncú alkanoilcsoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-rövid szénláncú alkilcsoporttal vagy fenil-rövid szénláncú alkil-oxi-csoporttal; benzimidazol-1-il-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkiltio-csoporttal vagy ciano-rövid szénláncú alkilcsoporttal; imidazol-1-il-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy rövid szénláncú alkilcsoporttal, 1,2,4-triazol-1-il-csoport; és benzo-triazol-1-il-csoport;
- és e vegyületek gyógyászatiilag elfogadható sói.
- A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek továbbá azok, amelyek képletében R₁ jelentése fenilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van 1 vagy 2 rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal és/vagy rövid szénláncú alkoxicssoporttal;
- R₂ jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;
- R₃ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, fenilcsoport vagy naftilcsoport, ahol a fenilcsoport és a naftilcsoport szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van 1 vagy 2 rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal és/vagy rövid szénláncú alkoxicssoporttal;
- R₄ jelentése fenilcsoport, naftilcsoport vagy indolilcsoport, amelyek szubsztituátlanok, vagy pedig szubsztituálva vannak 1 vagy 2 rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal és/vagy rövid szénláncú alkoxicssoporttal;
- X jelentése 1–4 szénatomos alkilencsoport vagy 2–4 szénatomos alkenilencsoport, és Am jelentése –NR₅R₆ általános képletű aminocsoport, amelyben R₅ jelentése arilcsoport, amely fenilcsoport vagy naftilcsoport lehet, és az arilcsoport szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van 1–3 rövid

szénláncú alkilcsoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicssoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, morfolinocsoporttal, nitrocsoporttal és/vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal; aril-rövid szénláncú alkilcsoport, amelyben az arilcsoport jelentése fenilcsoport, naftilcsoport vagy indoilcsoport lehet, és amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van az arilcsoporton 1 vagy 2 hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicssoporttal és/vagy halogénatommal, és a rövid szénláncú alkilcsoport szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy hidroxilcsoporttal;

heteroarilcsoport, amely piridilcsoport, kinolinilcsoport, pirimidinilcsoport, tiazolilcsoport, tiadiazolilcsoport, izotiazolilcsoport és indoilcsoport lehet, amely heteroarilcsoport szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van 1 vagy 2 rövid szénláncú alkilcsoporttal, halogénatommal és/vagy halogén-rövid szénláncú alkanoilcsoporttal;

heteroaril-rövid szénláncú alkilcsoport, ahol a heteroarilcsoport piridilcsoport, kinolinilcsoport, pirimidinilcsoport, tiazolilcsoport, tiadiazolilcsoport, izotiazolilcsoport és indoilcsoport lehet; rövid szénláncú alkilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal, karbamoilcsoporttal, cianocsoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, piperidinocsoporttal, morfolinocsoporttal, hidroxilcsoporttal és/vagy benzoilcsoporttal;

3–7 szénatomos alkenilcsoport;

3–7 szénatomos alkinilcsoport;

cikloalkilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy hidroxilcsoporttal;

cikloalkil-rövid szénláncú alkilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig a cikloalkilgyűrűn szubsztituálva van egy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal;

(aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy oxocsoporttal; vagy (fenil vagy rövid szénláncú alkil-fenil)-szulfonil-csoport;

R_6 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxil-rövid szénláncú alkilcsoport, ciano-rövid szénláncú alkilcsoport vagy 3–7 szénatomos alkenilcsoport;

vagy az $-NR_5R_6$ általános képletű gyűrűs aminocsoport az alábbi csoportokból van kiválasztva:

piperidinocsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van 1 vagy 2 rövid szénláncú alkanoil-amino-csoporttal, fenilcsoporttal, rövid szénláncú alkilcsoporttal, hidroxil-rövid szénláncú alkilcsoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal és/vagy hidroxilcsoporttal; azokánocsoport;

aziridinocsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy rövid szénláncú alkilcsoporttal; piperazinocsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy fenilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxi-fenil-csoporttal, halogén-fenil-rövid szénláncú alkilcsoporttal vagy (azacikloalkán-1-il)-karbonil-rövid szénláncú alkilcsoporttal;

morfolinocsoport;

indol-1-il-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy rövid szénláncú alkilcsoporttal, rövid szénláncú alkanoilcsoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-rövid szénláncú alkilcsoporttal vagy fenil-rövid szénláncú alkil-oxilcsoporttal;

benzimidazol-1-il-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy rövid szénláncú alkil-tio-csoporttal vagy ciano-rövid szénláncú alkilcsoporttal;

imidazol-1-il-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy rövid szénláncú alkilcsoporttal;

1,2,4-triazol-1-il-csoport; és benzo-triazol-1-il-csoport;

és e vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói.

Különösen jelentősek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R_1 jelentése 3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil-csoport, R_2 jelentése metilcsoport, a $-CHR_3R_4$ csoport jelentése benzilcsoport, 4-klór-benzil-csoport, 2-naftil-metil-csoport, difenil-metil-csoport, 1H-indol-3-il-metil-csoport vagy 1-metil-indol-3-il-metil-csoport, X jelentése 1,2-etilencsoport vagy 1,2-etenilencsoport, és A_m jelentése olyan $-NR_5R_6$ általános képletű aminocsoport, amelyben R_5 jelentése piridil-1–4 szénatomos alkilcsoport; 1–7 szénatomos alkilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy hidroxilcsoporttal; cikloalkilcsoport 5–7 gyűrűbeli szénatommal; (aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport a heteroatommal vagy heteroatomokkal együtt 5–7 gyűrűbeli atommal, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva lehet egy oxocsoporttal; benzo-(aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport, a heterociklusos gyűrűben a heteroatommal vagy heteroatomokkal együtt 5–7 gyűrűbeli atommal, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy oxocsoporttal; és R_6 jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport; és e vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói.

Külön megemlítiük az (I) általános képletű vegyületek alábbi alcsoportjait:

(a) olyan vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_1 jelentése a 3-as és az 5-ös helyzetben diszubsztituált fenilcsoport;

(b) olyan vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_1 jelentése 3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil-csoport, 3,5-dimetil-fenil-csoport vagy 3,5-dihalogén-fenil-csoport;

(c) olyan vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_1 jelentése 3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil-csoport;

(d) olyan vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_2 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport;

(e) olyan vegyületek, amelyek (I) általános képletében R_2 jelentése metilcsoport;

(f) olyan vegyületek, amelyek (I) általános képletében a $-CHR_3R_4$ általános képlet jelentése benzilcsoport, 4-klór-benzil-csoport, 2-naftil-metil-csoport, difenil-metil-csoport, 1H-indol-3-il-metil-csoport vagy 1-metil-indol-3-il-metil-csoport;

(g) olyan vegyületek, amelyek (I) általános képletében X jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ vagy $-(\text{CH}_2)_3-$ csoport;

(h) olyan vegyületek, amelyek (I) általános képletében X jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ vagy $-\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{CH}_3)-$ csoport [ahol az (I) általános képletben a $\text{CH}(-\text{CH}_3)-$ csoport a $-\text{C}(=\text{O})-\text{Am}$ csoporthoz, míg a $-\text{CH}_2$ csoport a $>\text{CH}$ csoporthoz kapcsolódik], $-\text{CH}=\text{C}(-\text{CH}_3)-$ csoport [ahol az (I) általános képletben a $\text{C}(-\text{CH}_3)-$ csoport a $-\text{C}(=\text{O})-\text{Am}$ csoporthoz és a $-\text{CH}$ csoport a $>\text{CH}$ csoporthoz kapcsolódik], vagy $-(\text{CH}_2)_3-$ csoport;

(i) olyan vegyületek, amelyek (I) általános képletében Am olyan $-\text{NR}_5R_6$ általános képletű aminocsoport, amelyben R_5 jelentése piridil-rövid szénláncú alkilcsoport, 5–7 szénatomos cikloalkilcsoport, aza-cikloheptán-2-on-3-il-csoport (=hexahidroazepin-2-on-3-il-csoport), 1-hidroxi-metil-2-metil-propil-csoport vagy 1-hidroxi-metil-3-metil-butil-csoport és R_6 jelentése az (I) általános képletű vegyületek R_6 szubsztituenseinek meghatározása szerinti;

(j) olyan vegyületek, amelyek (I) általános képletében Am jelentése $-\text{NR}_5R_6$ általános képletű aminocsoport, amelyben R_5 jelentése aza-cikloheptán-2-on-3-il-csoport (=hexahidroazepin-2-on-3-il-csoport) vagy ciklohexilcsoport, és R_6 jelentése hidrogénatom;

(k) olyan vegyületek, amelyek (I) általános képletében X jelentése 1–4 szénatomos alkilén-csoport vagy 2–4 szénatomos alkenilén-csoport;

(l) olyan vegyületek, amelyek (I) általános képletében Am jelentése nem gyűrűs $-\text{NR}_5R_6$ általános képletű aminocsoport, amelyben R_5 jelentése hidrogénatomtól eltérő, míg R_6 jelentése az (I) általános képletű vegyületeknél adott meghatározás szerinti.

A találmány sajátosan a példákban leírt vegyületekre és azok sóira vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyületeket önmagában ismert módon lehet előállítani, például az alábbi mód-szerekkel:

(A) egy (II) általános képletű vegyületet egy $R_1-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ általános képletű vegyülettel vagy annak egy reakcióképes származékával N-acilezünk, vagy

(B) egy (III) általános képletű vegyületet vagy annak egy reakcióképes származékát egy mono- vagy di-szubsztituált aminnal kondenzálunk, vagy

(C) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása céljából, amelyekben X jelentése 2–7 szénatomos alkenilén-csoport vagy 4–7 szénatomos alkándienilén-csoport, egy kettős kötést vagy az egyik kettős kötést Wittig-reakcióval vagy annak valamelyik változatával, például a Wittig–Horner-reakcióval alakítjuk ki,

és kívánt esetben az így kapott (I) általános képletű vegyületet egy másik (I) általános képletű vegyülettel

alakítjuk és/vagy kívánt esetben a kapott sót a szabad vegyületté vagy egy másik sóvá alakítjuk és/vagy kívánt esetben a kapott sóképző tulajdonságokkal rendelkező (I) általános képletű szabad vegyületet sóvá alakítjuk és/vagy kívánt esetben a sztereoizomerek, diasztereomerek vagy enantiomerek kapott elegyét különálló sztereoizomerekké, diasztereoiszomerekké vagy enantiomerekké különítjük el.

A fentebbi (A)–(C) reakciókban a szubsztituensek jelentése az (I) általános képletű vegyületek kapcsán megadott.

A találmány szerinti eljárások alábbi részletes leírásakor – ha másképp nem említjük – az R_1 – R_4 , X és Am szimbólumok jelentése megegyezik az (I) általános képletű vegyületek meghatározásakor adottakkal.

(A) eljárás

Az (A) eljárás szerinti reakció megfelel a primer és szekunder aminok önmagában ismert N-acilezési reakciójának, vagyis a (hetero)aril-karbonsavamidok képződésének a megfelelő karbonsavakból vagy azok származékaiból és primer és szekunder aminokból. Az említhető számos lehetséges módszer közül az egyik a (II) általános képletű vegyületek acilezése $R_1-\text{COCl}$ általános képletű karbonsav-kloriddal, például trietil-amin és 4-dimetil-amino-piridin (DMAP) jelenlétében.

Az olyan (II) általános képletű vegyületet, amelyben X jelentése 2–7 szénatomos alkilén-csoport, például az alábbi módon állítjuk elő: kiindulási vegyületként (IV) általános képletű olyan vegyületet használunk, amelyben BOC az aminocsoportot védő terc-butil-oxi-karbonil-csoport ($-\text{COO}-\text{terc-butil}$), alk' jelentése közvetlen kötés vagy 1–5 szénatomos alkilén-csoport, és Alk jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport. Először a kettős kötést hidrogénezzük, majd az alkil-észtert hidrolizáljuk karboxilsavvá, ezután bevezetjük az $-\text{N}(-R_6)-R_5$ csoportot HNR₅R₆ általános képletű aminnal való reagáltatással [$-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(-R_6)-R_5$ kialakítása], és végül eltávolítjuk a $-\text{BOC}$ védőcsoportot.

(IV) általános képletű vegyületet például úgy állíthatunk elő, hogy kiindulási vegyületként egy (V) általános képletű alfa-aminosavszármazékot használunk (például $R_3=\text{H}$, $R_4=\text{fenil:fenil-alanin}$), a szabad aminocsoportot egy „Pr” védőcsoporttal védjük [például BOC-vel, $(\text{BOC})_2\text{O}$ -vel reagáltatva], adott esetben bevisszük az R_2 csoportot, például N-alkilezéssel, és észterezzük a karboxilcsoportot (előnyösen rövid szénláncú alkil-észter, különösen metil-észter kialakítása céljából). Kívánt esetben az R_2 csoport bevezetését és a karboxilcsoport észterezését egy lépésben végezhetjük, például metil-jodiddal és ezüst(I)-oxiddal (Ag_2O) dimetil-formamidban. A karbonsav-észtert a megfelelő (Va) általános képletű aldehiddé redukáljuk (például diizobutil-alumínium-hidriddel toluolban -78°C -on), és végül Wittig–Horner-reakcióban a (IV) általános képletű vegyülettel alakítjuk. Ezt például $(\text{AlkO})_2\text{P}(=\text{O})-\text{alk}'-\text{COOAlk}$ általános képletű foszfonoalkánsav-trialkil-észterrel végzett reagáltatással valósíthatjuk meg.

Olyan (II) általános képletű vegyületet, amelyben X jelentése 1 szénatomos alkilén-csoport ($=-\text{CH}_2-$), pél-

dául olyan módon állíthatunk elő, hogy kiindulási vegyületként egy (VI) általános képletű vegyületet (lásd alább) használunk, az alkil-észtert karbonsavvá hidrolizáljuk, és az $-N(-R_6)-R_5$ csoportot HNR_5R_6 általános képletű aminnal végzett reagáltatással $[-C(=O)-N(-R_6)-R_5$ kialakítása] visszük be.

Az olyan (II) általános képletű vegyületet, amelyben X jelentése 2–7 szénatomos alkenilcsoport, például az alábbi módon állíthatjuk elő: kiindulási vegyületként (IV) általános képletű vegyületet használunk, az alkil-észtert karbonsavvá hidrolizáljuk, és az $-N(-R_6)-R_5$ csoportot HNR_5R_6 általános képletű aminnal végzett reakcióval $[-C(=O)-N(-R_6)-R_5$ kialakítása] viszzük be, és végül eltávolítjuk a $-BOC$ védőcsoportot.

(B) eljárás

A (B) eljárás szerinti reakció a karbonsavamidok önmagában ismert kialakításának felel meg a megfelelő karbonsavakból vagy azok származékaiból és ammóniából vagy primer vagy szekunder aminokból. A lehetséges nagyszámú módszer közül a következőket említjük meg: (1) (III) általános képletű karbonsav reagáltatása ammóniával vagy HNR_5R_6 általános képletű primer vagy szekunder aminnal például N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidroklorid (EDC) és 4-dimetil-amino-piridin (DMAP) jelenlétében; (2) (III) általános képletű karbonsav reagáltatás N-hidroxiszukcinimiddal és N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloriddal DMAP jelenlétében, a megfelelő N-hidroxiszukcinimid-észter kialakítása céljából, majd a megfelelő HNR_5R_6 általános képletű amiddel reagáltatunk; (3) (III) általános képletű karbonsav reagáltatása HNR_5R_6 általános képletű aminnal, különösen anilinnel 1-propán-foszonsavanhidrid jelenlétében.

Olyan (III) általános képletű vegyületet, amelyben X jelentése 2–7 szénatomos alkilcsoport, például az alábbi módon állíthatunk elő: kiindulási anyagként egy (IV) általános képletű vegyületet használunk, amelynek amino-védőcsoportját eltávolítjuk, például BOC esetben trifluor-ecetsavval végzett reagáltatással, az aminocsoportot egy R_1-COOH általános képletű karbonsavval vagy annak reakcióképes származékával acilezzük [hasonló módon, mint az (A) eljárásban], a kettős kötést redukáljuk, például csontszenes palládiummal tetrahidrofuránban és 1,2-diklór-benzolban, és végül az alkil-észter-csoportot hidrolizáljuk, például lítium-hidroxiddal metanolban és tetrahidrofuránban.

A (III) általános képletű, X helyén 2–7 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó vegyületek előállításának egy másik módszere szerint egy (Va) általános képletű aldehidet egy 1,3-dioxán-2-il-alkil-trifenil-foszfónium-halogeniddal, például 2-(1,3-dioxán-2-il)-etil-trifenil-foszfónium-bromiddal reagáltatunk Wittig-reakcióban, a kapott kettős kötést hidrogénezzük, például Raney-nikkelkel, a megfelelő karbonsav 1,3-dioxán-2-il-végcsoportját 3-hidroxi-propil-észterrel oxidáljuk, például ózonnal, az amino-védőcsoportot eltávolítjuk, az aminocsoportot egy R_1-COOH általános képletű karbonsavval vagy annak egy reakcióképes származékával

acilezzük [hasonlóan az (A) eljárásban leírt módszerhez], és végül a 3-hidroxi-propil-észter-csoportot hidrolizáljuk a karbonsav kialakítása céljából.

Olyan (III) általános képletű vegyületeket, amelyekben X jelentése 2–7 szénatomos alkenilcsoport, például az X helyén 2–7 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek előállításí módjához hasonló módon lehet előállítani, vagyis a (IV) általános képletű vegyületekből kiinduló előállításí módhoz hasonlóan, ahol az egyetlen különbség, hogy a kettős kötést nem redukáljuk.

Olyan (III) általános képletű vegyületeket, amelyekben X jelentése 1 szénatomos alkilcsoport ($=CH_2-$), például az alábbi módon állíthatunk elő: kiindulási vegyületként (VI) általános képletű vegyületeket használunk – ahol Alk jelentése rövid szénláncú alkilcsoport –, az aminocsoportot egy R_1-COOH általános képletű karbonsavval vagy annak egy reakcióképes származékával acilezzük [hasonlóan az (A) eljáráshoz], és végül az észtercsoportot hidrolizáljuk a (III) általános képletű karbonsav kialakítása céljából.

Egy (VI) általános képletű vegyületet például az alábbi módon állítunk elő: kiindulási anyagként egy $R_3R_4CH-COOH$ általános képletű karbonsavat használunk, amelyet egy malonsavszármazékkal, például bisz(malonsav-monoetil-észter)-magnéziumsóval reagáltatunk (például karbonil-diimidazol jelenlétében). Az így kapott, $R_3R_4CH-C(=O)-CH_2-COO-Alk$ általános képletű ketoészter például egy R_2NH_2 általános képletű aminnal, majd ezt követően nátrium-ciano-bór-hidriddel végzett reagáltatással a kívánt (VI) általános képletű vegyületté alakítjuk.

A (VI) általános képletű vegyületek egy másik előállításí módja a következő: kiindulási anyagként egy (V) általános képletű vegyületet használunk, amelynek aminocsoportját védjük például BOC csoporttal, a karbonsavat észterezzük metil-észterrel, a metil-észter hidroximetil-származékká redukáljuk (például lítium-bór-hidriddel), a hidroximetil-csoportot mezilezzük, majd tetraetilammónium-cianiddal végzett reagáltatással a megfelelő ciano-metil-származékot kapjuk. Az utóbbi vegyületet karbonsavvá hidrolizáljuk, majd észterezéssel a (VI) általános képletű vegyületté alakítjuk.

Olyan (III) általános képletű vegyületet, amelyben X jelentése 3 szénatomos alkilcsoport $[-(CH_2)_3-]$, például az alábbi módon állíthatunk elő: kiindulási vegyületként egy (IVa) általános képletű vegyületet használunk, amelynek a kettős kötését redukáljuk például csontszenes palládiummal, az amino-védőcsoportot eltávolítjuk, például BOC esetben trifluor-ecetsavval reagáltatva, az aminocsoportot acilezzük egy R_1-COOH általános képletű karbonsavval vagy annak reakcióképes származékával [hasonlóan az (A) eljáráshoz], és végül az alkil-észter-csoportot hidrolizáljuk, például kálium-hidroxiddal.

(IVa) általános képletű vegyületet például az alábbi módon állíthatunk elő egy (VI) általános képletű vegyületből: a rövid szénláncú alkil-amino-csoportot védőcsoport bevitelével védjük, például klór-hangyasavbenzil-észterrel végzett reagáltatással, a rövid szénlán-

cú alkil-észtert az aldehiddé redukáljuk, például diizobutil-alumínium-hidriddel, és az aldehidet a foszfonocetsav-trietil-észterrel Wittig–Horner-reakcióban reagáltatjuk a (IVa) általános képletű vegyület kialakítása céljából.

(C) eljárás

A Wittig–(Homer)-reakció egy lehetséges kiindulási vegyülete például egy (Va) általános képletű aldehid, amelynek az amino-védőcsoportját eltávolítjuk, majd a vegyületet egy R_1 -COOH általános képletű karbonsavval vagy annak egy reakcióképes származékával N-acilezzük [hasonlóan az (A) reakcióhoz]. Egy ilyen aldehidet például reagáltathatunk egy $(AlkO)_2P(=O)alk'-CO-Am$ általános képletű foszfono-alkánsav-dialkil-észter-amiddal Wittig–Horner-reakcióban az (I) általános képletű vegyület kialakítása céljából.

Az (I) általános képletű vegyületeket önmagában ismert módon átalakíthatjuk másik (I) általános képletű vegyületté is.

Például egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R_2 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport vagy aril-rövid szénláncú alkilcsoport, olyan módon állíthatunk elő, hogy egy (I) általános képletű vegyületet, amelyben R_2 jelentése hidrogénatom, egy Y_3-R_2 általános képletű vegyülettel – amelyben Y_3 jelentése hidroxilcsoport vagy reakcióképes észterezett hidroxilcsoport – N-alkilezzük. Egy másik lehetséges módszer szerint egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R_2 jelentése hidrogénatom, egy Y_4-R_2' általános képletű vegyülettel – ahol Y_4 jelentése formilcsoport és R_2' jelentése megegyezik R_2 jelentésével, de egy CH_2 csoporttal kevesebb van benne [$R_2=CH_2-R_2'$] – reagáltunk redukzív körülmények között (reduktív aminézis).

Arra is lehetőség van, hogy például (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben X jelentése 2–7 szénatomos alkilcsoport, olyan megfelelő (I) általános képletű vegyületekké alakítsunk át hidrogénezéssel (redukálással), amelyekben X jelentése 2–7 szénatomos alkilcsoport.

Olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R_6 jelentése hidrogénatom, át lehet alakítani olyan (I) általános képletű vegyületekké, amelyekben R_6 jelentése acilcsoport, például rövid szénláncú alkanólcsoport, szokásos acilezési módszerekkel, előnyösen egy erős bázis, például nátrium-hidrid jelenlétében.

Ha valamely közbenső vegyület zavaró reakcióképes csoportokat, például karboxilcsoportot, hidroxilcsoportot, merkaptocsoportot vagy aminocsoportot tartalmaz, ezeket a csoportokat átmenetileg védeni lehet könnyen eltávolítható védőcsoportokkal. A megfelelő védőcsoportok kiválasztása és az azok bevitelére és eltávolítására alkalmazható módszer önmagában ismert, és le van írva például J.F.W. McOmie „Protective Groups in Organic Chemistry” (Védőcsoportok a szerves kémiában) című könyvében (Plenum Press, London, New York, 1973).

Az (I) általános képletű vegyületek sóit önmagában ismert módon lehet előállítani. Például az (I) általános

képletű vegyületek savaddíciós sóit úgy állítjuk elő, hogy megfelelő savval vagy megfelelő ioncserélő reagenssel reagáltatjuk őket, míg a bázisos sókat megfelelő bázisokkal vagy megfelelő ioncserélő reagensekkel végzett kezeléssel kaphatjuk meg. Az (I) általános képletű vegyületek a szokásos módon átalakíthatók a szabad vegyületekké: például savaddíciós sókat megfelelő bázikus anyaggal vagy megfelelő ioncserélő reagenssel kezelünk, majd a bázisokkal képzett sókat például megfelelő savval vagy megfelelő ioncserélő reagenssel kezeljük.

Az (I) általános képletű vegyületek sóit más sókká önmagában ismert módon alakíthatjuk át: például a savaddíciós sókat más savaddíciós sókká olyan módon alakíthatjuk át, hogy a szerves sav sóját, például hidrogén-kloridját megfelelő fémsóval, így egy sav nátriumsójjával, báriumsojjával vagy ezüstsójjával, például ezüst-acetáttal kezeljük megfelelő oldószerben, amelyben a képződő szervesen só, például ezüst-klorid oldhatatlan, és ezért kicsapódik a reakcióelegyből.

Az alkalmazott eljárástól és a reakciókörülményektől függően a sóképző tulajdonságokkal rendelkező (I) általános képletű vegyületek szabad alakban vagy sók alakjában kaphatók.

A szabad alakú és a só alakú (I) általános képletű vegyületek közeli rokonsága folytán az (I) általános képletű szabad vegyületekre vagy azok sóira való utalás mind a leírás megelőző részében, mind az ezután következő részekben úgy értendő, hogy az az (I) általános képletű vegyületek megfelelő sóira vagy szabad alakjára is vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyületeket, ideértve a sókat vagy a sóképző vegyületeket is, hidrátjaik alakjában, valamint egyéb oldószerekkel, így például a vegyületek szilárd formában való kristályosításához felhasznált oldószerekkel képzett vegyületeik formájában is elő lehet állítani.

Az aszimmetriás centrumoktól, valamint a kiindulási vegyületektől és az alkalmazott eljárásoktól függően az (I) általános képletű vegyületeket és azok sóit sztereoizomerek elegyeiként, így például diasztereomerek elegyeiként vagy enantiomerek elegyeiként, így racemátokként, tiszta sztereoizomerek alakjában is kaphatjuk. Az eljárással az egyéb módszerekkel kapható diasztereomerelegyek a szokásos módon elkülöníthetők enantiomerek, például racemátok elegyeivé, vagy különálló diasztereomerekké, például a komponensek fizikokémiai különbségei alapján ismert módon frakcionált kristályosítással, desztillálással és/vagy kromatografálással. Előnyösen a hatékonyabb izomert különítjük el. Az eljárással vagy egyéb módszerrel kapható enantiomerek, például racemátok elegyét a különálló enantiomerekké önmagában ismert módszerekkel, például egy optikailag aktív oldószerből végzett átkristályosítással, mikroorganizmusok segítségével, kromatografálással és/vagy egy optikailag aktív segédvegyület, például egy bázis, egy sav vagy egy alkohollal végzett reakcióval lehet elkülöníteni diasztereoiszomersók elegyeivé vagy azok funkcionális származékaivá, így észterekké, amit elkülönítés és a kívánt enantiomer felsza-

badítása követhet. Célszerűen a hatékonyabb enantiomert különítjük el.

A találmány azokra az eljárásokra is kiterjed, amelyek szerint egy közbenső terméként kapható vegyületet az eljárás bármelyik szakaszában kiindulási anyagként használhatunk fel, és a fennmaradó lépéseket végrehajtjuk, vagy egy kiindulási anyagot egy származék vagy só alakjában használunk fel vagy alakítunk ki a reakciókörülmények között.

A találmány szerinti eljárásban előnyös olyan kiindulási anyagokat és közbenső vegyületeket használni – mindegyik esetben szabad alakban vagy só alakban –, amely az (I) általános képletű vegyületet vagy annak sóját a fentebb különösen értékesként megadott vegyület formájában eredményezi. A találmány az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló új kiindulási vegyületekre és közbenső termékekre is vonatkozik, mindegyik esetben szabad formában vagy sóformában, továbbá azok felhasználására és előállítási eljárására, ahol az R változó az (I) általános képletű vegyületek meghatározásánál megadott jelentésű.

A találmány az (I) általános képletű vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható sóinak allergiás állapotok és betegségek kezelésében való felhasználására is vonatkozik, előnyösen gyógyászatilag elfogadható kompozíciók formájában, különösen az emberi vagy állati test gyógyászati kezelésére szolgáló módszerben.

A találmány az (I) általános képletű vegyületeket vagy azok gyógyászatilag elfogadható sóit hatóanyagként tartalmazó gyógyászati kompozíciókra, valamint azok előállítási eljárására is vonatkozik. Ezek a gyógyászati kompozíciók enterális, így orális és rektális, továbbá parenterális, lokális és különösen belélegzéssel való adagolásra szolgálnak meleg vérű állapotoknak, különösen emberi lényeknek, ahol a kompozíciók a gyógyászatilag hatékony komponenst önmagában vagy szokásos gyógyászati segédanyagokkal együtt tartalmazzák. A gyógyászati kompozíciók például közelítőleg 0,001 tömeg%-tól 100 tömeg%-ig, előnyösen közelítőleg 0,1 tömeg%-tól közelítőleg 50 tömeg%-ig terjedő mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak.

Az enterális és parenterális adagolásra szolgáló gyógyászati készítmények lehetnek például egységdózisok, így drazsék, tabletták, kapszulák vagy végbélkúpok, továbbá ampullák is. Ezeket önmagában ismert módon állítjuk elő, például szokásos keverési, szemcsézési, konfekcionálási, feloldási vagy liofilizálási eljárásokkal. A gyógyászati kompozíciókat például orális adagoláshoz úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot szilárd hordozókkal egyesítjük, adott esetben szemcsézzük, majd a fentiek elegyét kívánt vagy szükséges esetben – megfelelő segédanyagok hozzáadása után – tablettákká vagy drazsémagokká alakítjuk.

Megfelelő hordozóanyagok különösen a töltőanyagok, így a cukrok, például a laktóz, a szacharóz, a mannit vagy a szorbit, a cellulóz-készítmények és/vagy a kalcium-foszfátok, például a trikálcium-foszfát vagy a kalcium-hidrogén-foszfát, továbbá a kötőanyagok is, így a keményítőszerű anyagok, amelyekhez például kukorica-, búza-, rizs- vagy burgonyakeményítőt, tragakan-

tot, metil-cellulózt és/vagy poli(vinil-pirrolidon)-t, továbbá – kívánt esetben – szétesést elősegítő anyagokat, így a fentebb említett keményítőket és karboxi-metil-keményítőt, térhálóított polivinil-pirrolidont, agart vagy alginátot vagy azok sóit, így nátrium-alginátot is használhatunk.

A segédanyagok elsősorban folyást elősegítő és csúsztatóanyagok lehetnek, például kvasav, talkum, sztearinsav vagy azok sói, így magnézium- vagy kalcium-sztearát és/vagy polietilén-glikol. A drazsémagokat elláthatjuk megfelelő bevonatokkal, így például csak bélben oldódó bevonattal, és erre a célra többek között tömény cukoroldatokat használhatunk, amelyek tartalmazhatnak gumiarábikumot, talkumot, poli(vinil-pirrolidon)-t, polietilén-glikolt és/vagy titán-dioxidot, vagy pedig használhatunk megfelelő oldószerekkel vagy oldószerelegyekkel készített bevonóoldatokat vagy csak a bélben való feloldódást eredményező bevonatokat, így cellulóz-készítmények, például acetil-cellulóz-ftalát vagy hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát oldatait. Színezékeket vagy pigmenteket is adhatunk a tablettákhoz vagy a drazsémagokhoz, például azonosítási célokra vagy a hatóanyag különböző dózisainak jelzésére.

Orálisan adagolható egyéb gyógyászati készítmények a keményszelatin-kapszulák és a lágy kapszulák is, amelyek zselatin mellett egy lágyítót, így glicerint vagy szorbitot tartalmaznak. A keményszelatin-kapszulák a hatóanyagot szemcsék alakjában, például töltőanyagokkal, így laktózzal, kötőanyagokkal, így keményítővel és/vagy csúsztatóanyagokkal, így talkummal vagy magnézium-sztearáttal keverve és kívánt esetben stabilizátorokkal együtt tartalmazhatják. A lágy kapszulákban a hatóanyag előnyösen oldva vagy szuszpendálva van megfelelő folyadékokban, így zsíros olajokban, paraffinolajban vagy folyékony polietilén-glikolokban, és a lágy kapszulák szintén tartalmazhatnak stabilizátorokat.

Rektálisan adagolható gyógyászati készítmények például a végbélkúpok, amelyek a hatóanyagoknak egy, a végbélkúp-készítéshez megfelelő alapanyaggal való kombinációjából állnak. Megfelelő végbélkúpanyagok például a természetes vagy szintetikus trigliceridek, a paraffin-szénhidrogének, a polietilén-glikolok és a magasabb alkanolok. Olyan rektális zselatinkapszulákat is lehet használni, amelyek a hatóanyagoknak egy alapanyaggal való kombinációjából állnak. Megfelelő alapanyagok például a folyékony trigliceridek, a polietilén-glikolok és a paraffin-szénhidrogének.

Parenterális adagoláshoz megfelelnek különösen a hatóanyag vizes oldatai vízben oldható formában, például vízdoldható só alakjában, továbbá a hatóanyag szuszpenziói, így a megfelelő olajos injekciós szuszpenziók; erre a célra megfelelő lipofil oldószereket vagy hordozókat, így zsíros olajokat, például szezámolajat vagy szintetikus zsírsav-észtereket, például etiloleátot vagy triglicerideket, vagy vizes injekciós szuszpenziókat használunk, amelyek viszkozitásnövelő anyagokat, például nátrium-karboxi-metil-cellulózt, szorbitot és/vagy dextránt és adott esetben stabilizálószereket is tartalmaznak.

A helyi alkalmazásra szánt gyógyászati kompozíciók lehetnek például a bőr helyi kezelésére szolgáló készítmények: lemosóoldatok, krémek és kenőcsök, vagyis folyékony vagy félig szilárd „olaj a vízben” vagy „víz az olajban” emulziók; zsíros kenőcsök, amelyek vízmentesek; paszták, vagyis az izzadságot elnyelő por alkotórészeket tartalmazó krémek és kenőcsök; gélek, amelyek alacsony víztartalmú vagy vizet nem tartalmazó, duzzadásra képes gélképző anyagokat tartalmazó vizes készítmények; habok, vagyis folyékony „olaj a vízben” típusú emulziók aeroszol alakban, amelyeket nyomás alá helyezett tartályokból adagolunk, és vizes-etanolos alapú tinktúrák; e kompozíciók mindegyike tartalmazhat szokásos gyógyászati segédanyagokat, így például tartósítószerket. A helyi alkalmazásra szánt gyógyászati kompozíciókat önmagában ismert módon állítjuk elő, a hatóanyagot a gyógyászati segédanyaggal elegyítve, például a hatóanyagot feloldva vagy szuszpendálva az alapanyagban vagy – szükség esetén – annak egy részében. Olyan emulziók előállításához, amelyekben a hatóanyag a folyadékfázisok egyikében fel van oldva, a hatóanyagot rendszerint az emulgeálás előtt feloldjuk ebben a fázisban; olyan szuszpenziók előállításához, amelyekben a hatóanyag az emulzióban szuszpendálva van, a hatóanyagot elkeverjük az alapanyag egy részével, majd hozzáadjuk a megmaradó komponensekhez.

A hatóanyag adagolása különböző tényezőktől függhet, így a hatóanyag aktivitásától és hatásának időtartamától, a kezelendő betegség súlyosságától és tüneteitől, az adagolás módjától, a kezelt meleg véرű állat fajtától, korától és tömegétől és/vagy egyéni állapotától. Rendes körülmények között az adagolandó napi dózis például egy körülbelül 75 kg tömegű meleg véрű állat esetében orális adagolás esetén közelítőleg 1 mg-tól közelítőleg 1000 mg-ig, különösen közelítőleg 5 mg-tól közel 200 mg-ig terjed. Ezt a dózist egyetlen adagban vagy több részdózisban adagolhatjuk 10–100 mg mennyiségben.

Az alábbi példák a fentebb leírt találmányt részletebben szemléltetik. A hőmérsékleteket °C-ban adjuk meg. A rövidítések jelentése: pikolil=piridil-metil; karbamoil=–CONH₂; a „hexán” megjelölés különböző hexánok izomer elegyét jelenti (például a Fluka által szállított elegyet); TLC=vékonyréteg-kromatografálás; RT=szobahőmérséklet.

A példákban a vegyületek megjelölésére használt nomenklatúra szerint a jobb érthetőség kedvéért a végtermékeket mindegyik esetben „karbonsavamidok”-ként említjük még akkor is, ha az amid-nitrogén egy gyűrűhöz kapcsolódik (például alifásan vagy aromásan). Ha az amid-nitrogén mono- vagy diszubsztituált (de nem kötődik egy gyűrűbe), ezt mindegyik esetben kifejezésre juttatjuk a következő módon: „N-...N-...”, például „...-pentánsav-N-(1-metil-indol-5-il)-amid” vagy „...-pentánsav-N-benzil-N-metil-amid”. Ha azonban az amid-nitrogén egy gyűrű része, elhagyjuk a szubsztituensek „N-...N-...” és „il” megjelölését, és a gyűrű nevét az „amid”-dal együtt zárójelbe tesszük, például az alábbi módon: „...-pentánsav-(3-acetil-indol-1-

amid)” vagy „...-pentánsav-(4-fenil-4-acetil-amino-piperidin-amid)”.

1. példa

- 5 4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-(2-metoxi-benzil)-amid
- 1,25 g 4-(N'-metil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-(2-metoxi-benzil)-amid, 1,06 g 3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi-klorid, 1,41 g trietil-amin és 50 mg 4-N,N-dimetil-amino-piridin 80 ml metilén-kloriddal készített oldatát argonatmoszférában, 0 °C hőmérsékleten keverjük 18 órán át. Ezután a reakcióelegyet 300 ml etil-acetáttal hígítjuk, majd választótölcsérben 15 0,1 N nátrium-hidroxid-oldattal, vízzel, 0,1 N sósavoldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A maradékot n-pentán és etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. Így a cím szerinti vegyületet 20 fehér kristályok alakjában kapjuk, 163–168 °C olvadásponttal.
- ¹H-NMR, 400 MHz, DMSO, 120°, delta (ppm): 8,02 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,56 (s, 2H); 7,3–7,18 (m, 6H); 6,98 (d, 1H); 6,90 (t, 1H); 6,70 (dd, 1H); 6,21 (dd, 25 1H); 4,9 (széles s, 1H); 4,37 (d, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,06 (m, 2H); 2,82 (s, 3H).

A kiindulási anyagokat az alábbi módon lehet előállítani:

- 30 a) 4-(N'-Metil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-(2-metoxi-benzil)-amid
- 1,8 g 4-(N'-metil-N'-terc-butil-oxi-karbonil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-(2-metoxi-benzil)-amid és 10 ml trifluor-ecetsav 30 ml metilén-kloriddal készített oldatát argonatmoszférában keverjük szobahőmérsékleten 5 órán át. Ezután a reakcióelegyet bepárlással betöményítjük, majd feloldjuk 200 ml etil-acetátban. Az etil-acetátos oldatot 0,05 N nátrium-hidroxid-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát 40 fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. Így világossárga olajat kapunk, amelyet azonnal tovább reagáltatunk.
- b) 4-(N'-Metil-N'-terc-butil-oxi-karbonil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-(2-metoxi-benzil)-amid
- 2,1 g 4-(N'-metil-N'-terc-butil-oxi-karbonil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav, 0,85 g 2-metoxi-benzil-amin, 1,31 g N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidroklorid, 0,83 g 4-dimetil-amino-piridin és 80 ml metilén-klorid elegyét argonatmoszférában szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így a cím szerinti vegyületet 55 színtelen, amorf szilárd anyagként kapjuk.
- ¹H-NMR, 200 MHz, CDCl₃, delta (ppm): 7,3–7,0 (m, 4H), 5,96–6,7 (m, 5H); 6,0 (s, 1H); 5,77 (d, 1H); 5,0 (b, 1H), 4,5 (d, 2H); 3,85 (s, 3H); 2,9–2,6 (m, 5H); 60 1,3 (széles s, 9H).

c) 4-(*N'*-Metil-*N'*-terc-butil-oxi-karbonil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav

4,0 g 4-(*N'*-metil-*N'*-terc-butil-oxi-karbonil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-etil-észter és 2,3 g lítium-hidroxid tetrahidrofurán, metanol és víz 2:2:1 térfogatarányú elegyével készített oldatát szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd bepárlással betöményítjük. A maradékot 50 ml vízben oldjuk, 0,1 N sósavoldattal pH=2-re megsavanyítjuk és etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölöött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. Így világos-sárga olajat kapunk.

¹H-NMR, 400 MHz, DMSO, 120°, delta (ppm): 7,30 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 6,80 (dd, 1H); 5,81 (d, 1H); 4,85 (m, 1H), 2,75 (d, 2H); 2,63 (s, 3H); 1,35 (s, 9H).

d) 4-(*N'*-Metil-*N'*-terc-butil-oxi-karbonil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-etil-észter

1,44 g nátrium-hidridet (közelítőleg 55% olajban) részletekben, 0 °C hőmérsékleten 6,72 g foszfonoecet-sav-trietil-észter 120 ml abszolút tetrahidrofuránnal készített oldatához adjuk, és az elegyet ezen a hőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd cseppenként hozzáadjuk 5,0 g *N'*-metil-*N'*-terc-butil-oxi-karbonil-(4-klór-fenil)-alaninnal 20 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A hozzáadás befejezése után az elegyet 1 órán át 0 °C hőmérsékleten tovább keverjük, majd vízre öntjük és 150-150 ml etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat háromszor vízzel, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölöött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen végzett kromatográfálással tisztítjuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 3:1 térfogatarányú elegyet használva. Így a cím szerinti vegyületet színtelen olaj alakjában kapjuk.

¹H-NMR, 200 MHz, CDCl₃, delta (ppm): 7,35–7,05 (m, 4H); 6,90 (dd, 1H); 5,85 (d, 1H); 5,15 (m, 0,5H); 4,90 (m, 0,5H); 4,17 (q, 2H); 2,90 (m, 2H); 2,68 (s, 3H); 1,30 (m, 12H).

e) *N'*-Metil-*N'*-terc-butil-oxi-karbonil-(4-klór-fenil)-alanin

10 g *N'*-metil-*N'*-terc-butil-oxi-karbonil-(4-klór-fenil)-alanin-metil-észter 25 ml toluollal készített oldatát argonatmoszférában lehűtjük -78 °C-ra, és ezen a hőmérsékleten cseppenként hozzáadunk lassan 7 ml 1 M toluolos diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot. A hozzáadás befejezése után az elegyet ezen a hőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd hozzáadunk 1 ml metanolt és 22 ml (6 g) nátrium-kálium-tartarát-oldatot. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 2 órán át élénken keverjük, majd a fázisokat elkülönítjük, és a vizes fázist dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölöött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A maradékot tisztítás nélkül tovább reagáltatjuk.

¹H-NMR, 200 MHz, CDCl₃, delta (ppm): 7,30–7,05 (m, 4H), 4,16 (m, 0,5H), 3,93 (m, 0,5H), 3,25 (dd, 2H); 2,90 (m, 1H), 2,70 és 2,62 (2 s, 3H), 1,40 (2 s, 9H).

f) *N'*-Metil-*N'*-terc-butil-oxi-karbonil-(4-klór-fenil)-alanin-metil-észter

80 g ezüst(I)-oxidot adunk keverés közben 20 g terc-butil-oxi-karbonil-(4-klór-fenil)-alanin 300 ml *N,N*-dimetil-formamid oldatához. Ezután cseppenként 10,2 ml metil-jodidot adunk hozzá, és a reakcióelegyet 45 °C-on 2 órán át, majd szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, ezután 600 ml etil-acetáttal hígítjuk, leszűrjük és bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen végzett kromatográfálással tisztítjuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 5:1 térfogatarányú elegyet használva. Így a cím szerinti vegyületet színtelen olaj alakjában kapjuk.

¹H-NMR, 200 MHz, CDCl₃, delta (ppm): 7,25 (d, 2H); 7,11 (d, 2H); 4,90 (széles s, 0,5H), 4,47 (széles s, 0,5H), 3,72 (s, 3H); 3,25 (m, 1H), 3,00 (dd, 1H); 2,70 (s, 3H); 1,35 (s, 9H).

Az 1a)–f) példákban leírthoz hasonló módon állíthatjuk elő a következő vegyületeket, az 1b) lépésben a megfelelő aminokat használva:

1/1. példa

4-[*N'*-Metil-*N'*-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-*N,N*-dimetil-amid

Fehér kristályok, 152–153 °C olvadásponttal.

1/2. példa

4-[*N'*-Metil-*N'*-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-*N*-[2-(2-piridil)-etil]-amid

1,20 g 4-(*N'*-metil)-amino-4-(5-klór-fenil)-pent-2-énsav-*N*-[2-(2-piridil)-etil]-amid, 1,06 g 3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi-klorid, 1,41 g trietil-amin és 50 mg 4-*N,N*-dimetil-amino-piridin 80 ml metilén-kloriddal készített oldatát argonatmoszférában 18 órán át keverjük 0 °C hőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet 300 ml etil-acetáttal hígítjuk, majd választótölcsérben 0,1 n nátrium-hidroxid-oldattal, vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölöött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen kromatográfáljuk, eluálószerként metanol és etil-acetát 1:10 térfogatarányú elegyet használva. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet fehér, amorf szilárd anyagként kapjuk.

$R_f=0,17$ (etil-acetát).

¹H-NMR, 400 MHz, DMSO, 120°, delta (ppm): 8,47 (d, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,68 (széles s, 1H); 7,62 (t, 1H); 7,47 (s, 2H); 7,3–7,17 (m, 6H); 6,67 (dd, 1H); 6,11 (d, 1H); 4,9 (b, 1H), 3,56 (m, 2H); 3,06 (m, 2H); 2,92 (t, 2H); 2,81 (s, 3H).

A kiindulási anyagot az alábbi módon lehet előállítani:

a) 4-(*N'*-Metil)-amino-4-(5-klór-fenil)-pent-2-énsav-*N*-[2-(2-piridil)-etil]-amid

1,8 g 4-(*N'*-metil-*N'*-terc-butil-oxi-karbonil)-amino-4-(5-klór-fenil)-pent-2-énsav-*N*-[2-(2-piridil)-etil]-amid és 10 ml trifluor-ecetsav 30 ml metilén-kloriddal készített oldatát szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük argon-

atmoszférában, majd a reakcióelegyet bepárlással betöményítjük és 200 ml etil-acetátban feloldjuk. Az etil-acetátos oldatot 0,05 N nátrium-hidroxid-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. Így világos-sárga olajat kapunk, amelyet azonnal tovább reagáltatunk.

b) 4-(*N'*-Metil-*N'*-terc-butil-oxi-karbonil)-amino-4-(5-klór-fenil)-pent-2-énsav-*N*-[2-(2-piridil)-etil]-amid
2,1 g 4-(*N'*-metil-*N'*-terc-butil-oxi-karbonil)-amino-4-(5-klór-fenil)-pent-2-énsav [lásd az 1c) példát], 0,85 g 2-(2-piridil)-etil-amin, 1,31 g *N*-etil-*N'*-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidroklorid, 0,83 g 4-dimetil-amino-piridin és 80 ml metilén-klorid elegyét 16 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetátot használva. Így a cím szerinti vegyületet színtelen olajként kapjuk; $R_f=0,2$ (etil-acetáttal).

1/3. példa

4-[*N'*-Metil-*N'*-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-*N*-(1-metil-3-trifluor-acetil-indol-5-il)-amid

Fehér kristályok, 138–140 °C olvadásponttal.

2. példa

4-[*N'*-Metil-*N'*-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-*N*-(2-metoxi-benzil)-amid

Ez megfelel az 1. példa szerinti vegyületnek, és a következő szintézismódszerrel is előállítható: 0,493 g 4-[*N'*-metil-*N'*-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav, 0,137 g 2-metoxi-benzil-amin, 0,21 g *N*-etil-*N'*-(dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidroklorid, 0,134 g 4-dimetil-amino-piridin és 10 ml metilén-klorid elegyét szobahőmérsékleten argonatmoszférában 16 órán át keverjük, majd bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószer elegyét használva, így a cím szerinti vegyületet színtelen, amorf szilárd anyagként kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$, 200 MHz, CDCl_3 , delta (ppm): 7,3–7,0 (m, 4H); 6,95–6,7 (m, 5H); 6,0 (s, 1H); 5,77 (d, 1H); 5,0 (b, 1H), 4,5 (d, 2H); 3,85 (s, 3H); 2,9–2,6 (m, 5H); 1,3 (széles s, 9H).

A kiindulási anyagokat a következőképpen állíthatjuk elő:

a) 4-[*N'*-Metil-*N'*-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav

20 g 4-[*N'*-metil-*N'*-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-etil-észter és 15 g lítium-hidroxid-monohidrát 100 ml 3:3:1 térfogatarányú tetrahydrofuran/metanol/víz eleggyel készített oldatát 4 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd 200 ml vizet és 1 N sósavoldatot adunk hozzá (a pH-érték közelítőleg 2). Az elegyet etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és telített

nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet színtelen olajként kapjuk, amelyet a továbbiakban tisztítás nélkül használhatunk fel.

b) 4-[*N'*-Metil-*N'*-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-etil-észter

22 g 3,5-bisz-trifluor-metil-benzoil-kloridot, 16 g trietil-amin és 1 g 4-dimetil-amino-piridint adunk argonatmoszférában, 0 °C hőmérsékleten 30 g 4-(*N'*-metil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-etil-észter-trifluor-acetát 250 ml metilén-kloriddal készített oldatához. A reakcióelegyet 18 órán át keverjük 0 °C hőmérsékleten, majd vízbe öntjük. A szerves fázist elkülönítjük, és a vizes fázist kétszer extraháljuk metilén-kloriddal. A szerves fázisokat, 0,01 N sósavoldattal, vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így módon a cím szerinti vegyületet színtelen olajként kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$, 400 MHz, DMSO, 120°, delta (ppm): 8,01 (s, 1H); 7,59 (s, 2H); 7,30 (td, 2H), 7,22 (d, 2H); 6,96 (dd, 1H); 6,05 (d, 1H); 5,0 (b, 1H); 4,20 (q, 2H); 3,1 (m, 2H); 2,81 (s, 3H); 2,35 (m, 2H); 1,25 (t, 3H).

c) 4-(*N'*-Metil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-etil-észter-trifluor-acetát

60 ml trifluor-ecetsavat cseppenként adunk 50 g 4-(*N'*-metil-*N'*-terc-butil-oxi-karbonil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-etil-észter 200 ml metilén-kloriddal készített oldatához. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd bepárlással betöményítjük. A maradékot feloldjuk 300 ml toluolban, majd bepárlással ismét betöményítjük. Ezt a lépést még kétszer megismételjük. Az így kapott nyers-terméket további tisztítás nélkül használhatjuk fel a továbbiakban.

A 2. példában leírthoz hasonló módon állíthatjuk elő a következő vegyületeket, 2-metoxi-benzil-amin helyett a megfelelő aminokat használva:

2/1. példa

4-[*N'*-Metil-*N'*-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-*N*-(1-metil-indol-5-il)-amid

Fehér kristályok, 232–234 °C olvadásponttal.

2/2. példa

4-[*N'*-Metil-*N'*-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-*N*-(2-piridil-metil)-amid

Amorf, fehér szilárd anyag.

$^1\text{H-NMR}$, 500 MHz, DMSO, 140°, delta (ppm): 8,50 (d, 1H); 8,12 (széles s, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,58 (s, 2H); 7,3–7,21 (m, 6H); 6,76 (dd, 1H); 6,23 (dd, 1H); 4,9 (széles s, 1H); 4,49 (d, 2H); 3,08 (m, 2H); 2,85 (s, 3H).

2/3. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-[2-etoxi-karbonil-2-etil-butil]-amid

Amorf, fehér szilárd anyag.

2/4. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-(3-metoxi-benzil)-amid

Amorf, fehér szilárd anyag. $R_f=0,25$ (hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével).

3. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(2-metoxi-benzil)-amid

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírt eljárással kapjuk, kiindulási anyagként 4-(N'-metil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(2-metoxi-benzil)-amidot használva. A célterméket színtelen, amorf szilárd anyagként kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$, 400 MHz, DMSO, 150°, delta (ppm): 7,95 (s, 1H); 7,50 (s, 2H); 7,43 (s, 1H); 7,3–7,1 (m, 6H); 6,95 (d, 1H); 4,23 (d, 2H); 3,80 (s, 3H); 2,9–2,7 (m, 5H); 2,25 (m, 2H); 1,92 (m, 2H).

A kiindulási vegyületeket az alábbi módon lehet előállítani:

a) 4-(N'-Metil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(2-metoxi-benzil)-amid

A cím szerinti vegyületet az 1a) példában leírt módon állítjuk elő 4-(N'-metil-N'-terc-butil-oxi-karbonil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(2-metoxi-benzil)-amidból.

b) 4-(N'-Metil-N'-terc-butil-oxi-karbonil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(2-metoxi-benzil)-amid

A cím szerinti vegyületet az 1b) példában leírthoz hasonló módon kapjuk 4-(N'-metil-N'-terc-butil-oxi-karbonil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pentánsavból.

$^1\text{H-NMR}$, 200 MHz, CDCl_3 , delta (ppm): 7,25 (m, 4H); 7,05 (m, 2H); 6,87 (m, 2H); 4,40 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 2,68 és 2,55 (2 s, 3H); 2,65 (m, 2H); 2,2–1,7 (m, 4H); 1,35 és 1,22 (2 s, 9H).

c) 4-(N'-Metil-N'-terc-butil-oxi-karbonil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pentánsav

A cím szerinti vegyületet az 1c) példában leírthoz hasonló módon kapjuk 4-(N'-metil-N'-terc-butil-oxi-karbonil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-etil-észterből.

$^1\text{H-NMR}$, 400 MHz, DMSO, 120°, delta (ppm): 7,25 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 4,19 (m, 1H); 2,70 (2s, 2H); 2,58 (s, 3H); 2,11 (t, 2H); 1,72 (m, 2H); 1,28 (s, 9H).

d) 4-(N'-Metil-N'-terc-butil-oxi-karbonil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-etil-észter

1,0 g 4-(N'-metil-N'-terc-butil-oxi-karbonil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-etil-észter [lásd az 1d)

példát] 30 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát 0,5 órán át hidrogénezzük 0,1 g aktívszenes palládium és 0,2 g 1,2-diklór-benzol jelenlétében. Ezután a reakcióelegyet leszűrjük és bepárlással betöményfűjük.

5 Ilyen módon a cím szerinti vegyületet tiszta alakban kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$, 200 MHz, CDCl_3 , delta (ppm): 7,25 (d, 2H); 7,12 (d, 2H); 4,12 (q, 2H); 2,72 (m, 2H); 2,68 és 2,60 (2s, 3H); 2,26 (d, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,35 (m, 12H).

10

A 3. példában leírthoz hasonló módon előállíthatjuk a következő vegyületeket, a 3b) lépésben a megfelelő aminokat használva [a 3/3. példa szerinti eljárásban 2-metil-benzol-szulfonamidot használunk az amin helyett a 3/3. b) lépésben]:

15

3/1. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-(4-fenil-4-acetil-amino)-piperidinamid

$^1\text{H-NMR}$, 400 MHz, DMSO, 150°, delta (ppm): 7,98 (s, 1H); 7,50 (s, 2H); 7,41 (s, 1H); 7,38 (2s, 2H); 7,25 (m, 4H); 7,12 (m, 3H); 4,2 (b, 1H); 3,15 (t, 2H); 2,9 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,4 (m, 4H); 2,05 (m, 2H); 1,89 (s, 3H); 1,8 (m, 2H).

25

3/2. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-benzil-N-metil-amid

$^1\text{H-NMR}$, 400 MHz, DMSO, 150°, delta (ppm): 7,98 (s, 1H); 7,45 (s, 2H); 7,25–7,05 (m, 9H); 4,50 (s, 2H); 2,9 (m, 2H); 2,75 (s, 3H); 2,41 (m, 2H); 2,02 és 1,91 (2m, 2H).

35

3/3. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(2-metil-fenil-szulfon)-amid

$^1\text{H-NMR}$, 400 MHz, DMSO, 150°, delta (ppm): 7,99 (s, 1H); 7,45 (s, 2H); 7,25–7,08 (m, 9H); 4,46 (s, 2H); 2,9 (m, 2H); 2,50 (s, 3H); 2,3 (m, 2H); 1,9 és 1,78 (2 m, 2H).

45

3/4. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(4-kinolinil)-amid

$^1\text{H-NMR}$, 400 MHz, DMSO, 150°, delta (ppm): 8,74 (d, 1H); 8,24 (d, 1H); 7,99 (2d, 2H); 7,98 (s, 1H); 7,71 (t, 1H); 7,53 (t, 2H); 7,54 (s, 2H); 7,30 és 7,20 (2d, 4H); 4,5 (b, 1H); 2,9 (m, 2H); 2,82 (s, 3H); 2,65 (m, 2H); 2,10 (m, 2H).

55

3/5. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(4-etoxi-karbonil-fenil)-amid

Fehér kristályok, 159–160 °C olvadásponttal.

60

4. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(2-metoxi-benzil)-amid

Ez a vegyület megegyezik a 3. példa szerinti vegyülettel, és az alábbi szintézismódszerrel is előállítható: 0,495 g 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav, 0,137 g 2-metoxi-benzil-amin, 0,21 g N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidroklorid, 0,134 g 4-dimetil-amino-piridin és 10 ml metilén-klorid elegyét 16 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így a cím szerinti vegyületet színtelen, amorf szilárd anyagként kapjuk.

¹H-NMR, 400 MHz, DMSO, 150°, delta (ppm): 7,95 (s, 1H); 7,50 (s, 2H); 7,43 (s, 1H); 7,3–7,1 (m, 6H); 6,95 (d, 1H); 4,23 (d, 2H); 3,80 (s, 3H); 2,9–2,7 (m, 5H); 2,25 (m, 2H); 1,92 (m, 2H).

A kiindulási anyagokat az alábbi módon lehet előállítani:

a) 4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav

25 g 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-etil-észter és 18 g lítium-hidroxid-monohidrát 120 ml 3:3:1 térfogatarányú tetrahidrofurán/metanol/víz eleggyel készített oldatát 4 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd 200 ml vizet és 1 N sósavoldatot adunk hozzá (a pH-érték közelítőleg 2). Ezután az elegyet etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A maradékot dietil-éter és petroléter elegyből átkristályosítjuk. Így a cím szerinti vegyületet fehér kristályok alakjában kapjuk 125–127 °C olvadásponttal.

b) 4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-etil-észter

29 g 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-etil-észter [lásd a 2b) példát] 300 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát 0,5 órán át hidrogénezzük 3 g aktívszenes palládium (10% Pd) és 6 g 1,2-diklór-benzol jelenlétében. Ezután a reakcióelegyet leszűrjük és bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 3:1 térfogatarányú elegyét használva. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet színtelen olaj alakjában kapjuk.

¹H-NMR, 500 MHz, DMSO, 140°, delta (ppm): 7,99 (s, 1H); 7,51 (s, 2H); 7,30 (td, 2H); 7,18 (d, 2H); 4,5 (b, 1H); 4,06 (q, 2H); 2,9 (m, 1H); 2,8 (m, 4H); 2,35 (m, 2H); 2,02 (m, 1H); 1,90 (m, 1H); 1,19 (t, 3H).

A 4. példában leírthoz hasonló módon állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket, 2-metoxi-benzil-amin helyett a megfelelő aminokat használva:

4/1. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(1-metil-indol-5-il)-amid

5 Amorf, fehér szilárd anyag.

¹H-NMR, 500 MHz, DMSO, 140°, delta (ppm): 9,20 (széles s, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,51 (s, 2H); 7,3–7,15 (m, 7H); 6,32 (d, 1H); 3,73 (s, 3H); 2,99–2,76 (m, 5H); 2,40 (m, 2H); 2,10 (m, 1H); 1,99 (m, 1H).

5. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-izopropil-amid

15 13,2 mg trietil-amint adunk 50 mg 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-hidroxi-szukcinimid-észter és 5,6 mg izopropil-amin 1,5 ml metilén-kloriddal készített oldatához. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át állni hagyjuk, majd 0,5 ml 1 N kálium-karbonát-oldatot adunk hozzá, és az elegyet élénken rázzuk. A fázisok elkülönülése után a szerves fázist elkülönítjük és bepárlással betöményítjük. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet fehér hab alakjában kapjuk. R_f=0,36 (etil-acetáttal).

(a) 4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-hidroxi-szukcinimid-észter

30 5 g 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav, 1,255 g N-hidroxi-szukcinimid és 2,335 g N,N'-diciklohexil-karbodiimid 250 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát 18 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd leszűrjük, dietil-éterben felvesszük, ismét leszűrjük és bepárlással betöményítjük. Így a cím szerinti vegyületet színtelen, fehér hab alakjában kapjuk.

40 Az 5. példában leírthoz hasonló módon állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket is:

5/1. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N,N-dipropil-amid

45 R_f=0,29 (hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével).

5/2. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-allil-amid

50 R_f=0,15 (hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével).

5/3. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(2-N'',N''-dietil-amino-etil)-amid

55 R_f=0,1 (hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével).

- 5/4. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(2-hidroxi-etil)-amid
R_f=0,11 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 5/5. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav (piperidin-amid)
R_f=0,27 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 5/5. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-metil-N-(3-klór-benzil)-amid
R_f=0,8 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 5/6. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-metil-N-(2-klór-benzil)-amid
R_f=0,8 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 5/7. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(2-klór-benzil)-amid
R_f=0,26 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 5/8. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav (azokán-1-amid)
R_f=0,15 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 5/9. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(1,1-dimetil-2-hidroxi)-etil-amid
R_f=0,2 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 5/10. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(2-piridil-metil)-amid
R_f=0,15 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 5/11. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-(4-dimetil-amino-piperidin-amid)
R_f=0,05 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 5/12. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-[3-(morfolin-4-il)-propil]-amid
R_f=0,05 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 5/13. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-(4-fenil-piperazin-1-amid)
R_f=0,32 (etil-acetáttal)
- 5/14. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(3-dietil-amino-propil)-amid
R_f=0,05 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 5/15. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(3-metoxi-4-hidroxi-benzil)-amid
R_f=0,27 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 5/16. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-[2-(piperidin-1-il)-etil]-amid
R_f=0,08 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 5/17. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(4-hidroxi-ciklohexil)-amid
R_f=0,15 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 5/18. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-amid
R_f=0,4 (etil-acetát és metanol 5:1 térfogatarányú elegyével).
- 5/19. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(2-hidroxi-etil)-N-(1-metil-2-hidroxi-etil)-amid
R_f=0,35 (etil-acetát és metanol 5:1 térfogatarányú elegyével).
- 5/20. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-[2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil]-amid
R_f=0,25 (etil-acetáttal).

- 5/21. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-(4-[2-(4-klór-fenil)-etil]-piperazin-1-amid)
R_f=0,3 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 5/22. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-[2-(2-piridil)-etil]-amid
R_f=0,21 (etil-acetát és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 5/23. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(3-metoxi-benzil)-amid
R_f=0,25 (hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével).
Az anilinek reagáltatását 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsavval a megfelelő amidok kialakítása céljából például propán-foszfonsavanhidrid jelenlétében hajtjuk végre.
6. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(4-izopropil-fenil)-amid
41,6 mg 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav, 12,8 mg 4-izopropil-anilin, 36,65 mg propán-foszfonsavanhidrid, 37 mg trietil-amin és 1,5 ml metilén-klorid elegyét 18 órán át hagyjuk állni szobahőmérsékleten, majd 0,5 ml 1 N kálium-karbonát-oldatot adunk hozzá, és az elegyet élénken kirázzuk. A fázisok elkülönítése után a szerves fázist elkülönítjük, és bepárlással betöményítjük. Ily módon a cím szerinti vegyületet fehér hab alakjában kapjuk. R_f=0,26 (etil-acetáttal).
A 6. példában leírthoz hasonló módon állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket is:
- 6/1. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-etil-N-fenil-amid
R_f=0,66 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 6/2. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(3-metoxi-fenil)-amid
R_f=0,76 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 6/3. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(3-nitro-fenil)-amid
R_f=0,66 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 6/4. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(2-metoxi-4-nitro-fenil)-amid
R_f=0,60 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 6/5. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-(3-acetil-indol-1-amid)
R_f=0,40 (etil-acetáttal).
- 6/6. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(3-bróm-fenil)-amid
R_f=0,58 (etil-acetáttal).
7. példa
3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(1H-indol-3-il)-butánsav-N-ciklohexil-N-izopropil-amid
10,4 mg (1,2 ekvivalens) N-ciklohexil-izopropil-amint és 10,4 µl (1,2 ekvivalens) trietil-amint feloldunk 1 ml diklór-metánban, majd hozzáadunk 35 mg (0,06 mmol) 7(c) példa szerinti hidroxiszukcinimid-észtert. Az oldatot 2 napon át hagyjuk szobahőmérsékleten állni, majd 0,5 ml 1 N kálium-karbonát-oldattal mosuk és bepárlással betöményítjük.
R_f=0,68 (etil-acetát és metanol 1:1 térfogatarányú elegyével).
Az (1H-indol-3-il)-ecetsav átalakítását 4-(1H-indol-3-il)-3-metil-amino-butánsav-etil-észterre a 14(a) és (b) példákban írjuk le.
- (a) 3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoil)-N'-(metil-amino)-4-(1H-indol-3-il)-butánsav-etil-észter
24,2 g (93 mmol) 4-(1H-indol-3-il)-3-metil-amino-butánsav-etil-észtert diklór-metánban jégfürdőbe helyezünk, majd 16,7 ml (1,0 ekvivalens) 3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil-kloridot adunk hozzá. Az elegyet 2 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd 1 N sósavoldatot adunk hozzá, diklór-metánnal extraháljuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A maradékot hexánból kristályosítjuk. Így a cím szerinti vegyületet világosdrapp kristályok alakjában kapjuk. R_f=0,56 (etil-acetát és hexán 1:2 térfogatarányú elegyével).
- (b) 3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(1H-indol-3-il)-butánsav
A 7(a) példában kapott 48,2 g (96 mmol) észtert 600 ml tetrahidrofuranba és 440 ml vízbe tesszük, majd 160 ml (5 ekvivalens) 3 M lítium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Az elegyet 17 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd 1 n sósavoldatot adunk hozzá, és etil-acetáttal extraháljuk. Magnézium-szulfát fölött végzett szárítás és bepárlással végzett betöményítés után a cím szerinti vegyületet világosbarna, szilárd hab alakjában kapjuk. R_f=0,64 (etil-acetáttal).

c) 3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(1H-indol-3-il)-butánsav-(N-hidroxi-szukcinimid)-észter

A 7(b) példában kapott 45 g (95 mmol) savat, 2,33 g (0,2 ekvivalens) N,N-dimetil-amino-piridint és 20,1 g (1,1 ekvivalens) N-(3-dimetil-amino-propil)-N'-etil-karbodiimid-hidrokloridot diklór-metánba teszünk, és jégfürdőn 11,9 g (1,05 ekvivalens) N-hidroxi-szukcinimidet adunk hozzá. Az elegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, majd 5 tömeg%-os citromsavoldat és jég elegyére öntjük. Az elegyet diklór-metánnal extraháljuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. Így sárga olajat kapunk, amelyet szilikagélen kromatografálunk, eluálószerként hexán és etil-acetát 1:9 térfogatarányú elegyet használva. A cím szerinti vegyületet szilárd hab alakjában kapjuk, $R_f=0,54$ (etil-acetáttal).

Az alábbi vegyületeket a 7. példában leírthoz hasonló módon állítjuk elő:

7/1. példa

3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(1H-indol-3-il)-butánsav-[2-(2-hidroxi-etil)-piperidin-amid]

$R_f=0,50$ (etil-acetáttal).

7/2. példa

3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(1H-indol-3-il)-butánsav-N-(karbamoil-metil)-amid

$R_f=0,73$ (etil-acetát és metanol 1:1 térfogatarányú elegyével).

7/3. példa

3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(1H-indol-3-il)-butánsav-N-[3-(morfolin-4-il)-propil]-amid

$R_f=0,06$ (etil-acetát és metanol 1:1 térfogatarányú elegyével).

7/4. példa

3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(1H-indol-3-il)-butánsav-(4-dimetil-amino-piperidin-amid)

$R_f=0,02$ (etil-acetát és metanol 1:1 térfogatarányú elegyével).

7/5. példa

3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(1H-indol-3-il)-butánsav-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-amid]

$R_f=0,39$ (etil-acetát és metanol 1:1 térfogatarányú elegyével).

7/6. példa

3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(1H-indol-3-il)-butánsav-(2-metil-aziridin-amid)

$R_f=0,71$ (etil-acetáttal).

7/7. példa

3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(1H-indol-3-il)-butánsav-N-(1-fenil-etil)-amid

5 $R_f=0,86$ (etil-acetát és metanol 1:1 térfogatarányú elegyével).

8. példa

3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(1H-indol-3-il)-butánsav-N-fenil-amid

10 8,3 mg (1,2 ekvivalens) anilint 0,5 ml diklór-metánba teszünk, és 52 μ l (5 ekvivalens) trietil-amint és a 7b) példa szerinti 35 mg (0,07 mmol) 3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(1H-indol-3-il)-butánsavat adunk hozzá. 31,6 mg (4 ekvivalens) propán-foszfonsavanhidridet adunk hozzá 0,5 ml etil-acetát/diklór-metán elegyben, és az elegyet 24 órán át állni hagyjuk szobahőmérsékleten. Az elegyet 0,5 ml 1 N kálium-karbonát-oldattal mossuk, majd az oldatot bepárlással betöményítjük. Az így kapott, cím szerinti vegyület R_f -értéke 0,69 (etil-acetáttal).

Az alábbi vegyületeket a 8. példában leírthoz hasonló módon állíthatjuk elő:

8/1. példa

3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(1H-indol-3-il)-butánsav-N-etil-N-fenil-amid

25 $R_f=0,58$ (etil-acetáttal).

8/2. példa

3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(1H-indol-3-il)-butánsav-N-(2-hidroxi-fenil)-amid

30 $R_f=0,41$ (etil-acetáttal).

9. példa

3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(4-klór-fenil)-butánsav-N-ciklohexil-N-izopropil-amid

40 10,5 mg (1,2 ekvivalens) N-ciklohexil-izopropil-amint és 10,4 μ l (1,2 ekvivalens) trietil-amint feloldunk 1 ml diklór-metánban, majd a 9(e) példa szerinti hidroxi-szukcinimid-észter 35 mg-ját (0,06 mmol) adjuk hozzá. Az oldatot 2 napon át hagyjuk állni szobahőmérsékleten, majd 0,5 ml 1 N kálium-karbonát-oldattal mossuk, és az oldatot bepárlással betöményítjük. $R_f=0,64$ (etil-acetát és metanol 1:1 térfogatarányú elegyével).

(a) 4-(4-Klór-fenil)-3-oxo-butánsav-etil-észter

50 34,1 g (0,2 mol) 4-klór-fenil-ecetsavat feloldunk 260 ml tetrahydrofuranban. Jégfürdőn 38,8 g (1,1 ekvivalens) karbonil-diimidazol, majd 100 ml tetrahydrofuránt adunk hozzá. A fehér szuszpenziót 2 órán át keverjük 0 °C hőmérsékleten. Az elegy hőmérsékletét hagyjuk szobahőmérsékletre emelkedni, majd 68,6 g (1,15 ekvivalens) bisz(malonsav-monoetil-észter)-magnéziumsót adunk hozzá. Az elegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószer egy részét lehajtjuk. Ezután 6 N sósavoldatot és dietil-étert

adunk hozzá, a szerves fázist nátrium-hidrogén-karbo-nát-oldattal és nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet sárga olaj alakjában kapjuk. $R_f=0,83$ (diklór-metán és metanol 19:1 térfogatarányú elegyével).

(b) 4-(4-Klór-fenil)-3-metil-amino-butánsav-etil-észter

A 9(a) példa szerinti keto-észtert 345 ml diklór-metánba tesszük, és 71 ml (5 ekvivalens) 27%-os etanolos metil-amint, 121 g (8 ekvivalens) vízmentes magnézium-szulfátot és 1,5 ml jégecetot adunk hozzá. A reakcióelegyet 40 °C-on 3 napon át keverjük, majd leszűrjük, és a maradékot diklór-metánnal mossuk. Az egyesített szűrleteket bepárlással betöményítjük. A maradékot 150 ml metanolban feloldjuk, és 100 ml 1 M metanolos nátrium-acetát/jégecet puffert adunk hozzá. Ezután 10,2 g (1,1 ekvivalens) 85%-os nátrium-ciano-bór-hidridet adunk az elegyhez, és 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. 450 ml 1 N sósavoldat hozzáadása után a reakcióelegyet betöményítjük, majd di-etil-étert adunk hozzá. Ezután 1 N sósavoldattal extrahálunk. A savas vizes fázist kálium-hidroxiddal meglúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A cím szerinti vegyületet sárga olaj alakjában kapjuk. $R_f=0,1$ (etil-acetáttal).

(c) 3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(4-klór-fenil)-butánsav-etil-észter

A 9(b) példában kapott 23,8 g (93 mmol) amint jég-fürdőn diklór-metánba tesszük, és 16,8 ml (1,0 ekvivalens) bisz-trifluor-benzoi-kloridot adunk hozzá. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 1 N sósavoldatot adunk hozzá. Az elegyet diklór-metánnal extraháljuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet sárga olaj alakjában kapjuk, amelyet a továbbiakban nyers alakban használunk fel. $R_f=0,59$ (etil-acetát/hexán 1:2 térfogatarányú elegyével).

(d) 3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(4-klór-fenil)-butánsav

A 9(c) példa szerinti észter 52,2 g-ját (0,1 mol) 600 ml tetrahidrofuranba és 430 ml vízbe helyezzük, majd 176 ml (5 ekvivalens) 3 M lítium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Az elegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, majd 1 N sósavoldatot adunk hozzá, és etil-acetáttal extraháljuk. Magnézium-szulfát fölött végzett szárítás után bepárlással betöményítjük. Így a cím szerinti vegyületet világossárga, szilárd habként kapjuk. $R_f=0,18$ (etil-acetáttal).

(e) 3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(4-klór-fenil)-butánsav-(N-hidroxi-szukcinimid)-észter

A 9(d) példában kapott savból 49 g-ot (105 mmol), 2,56 g (0,2 ekvivalens) N,N-dimetil-amino-piridint és 22,8 g (1,1 ekvivalens) N-(3-dimetil-amino-propil)-N'-etil-karbodiimid-hidrokloridot diklór-metánba teszünk,

és jégfürdőn 13,1 g (1,05 ekvivalens) N-hidroxi-szukcinimidet adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük, majd 5%-os citromsavas jégre öntjük. Az elegyet diklór-metánnal extraháljuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. Így sárga olajat kapunk, amelyet szilikagélen kromatografálunk, eluálószerként hexán és etil-acetát 1:9 térfogatarányú elegyét használva. A cím szerinti vegyületet szilárd hab alakjában kapjuk. $R_f=0,62$ (etil-acetáttal).

Az alábbi vegyületeket a 9. példában leírt módon állítjuk elő:

9/1. példa

3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(4-klór-fenil)-butánsav-[2-(2-hidroxi-etil)-piperidin]-amid

$R_f=0,06$ (etil-acetáttal).

9/2. példa

3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(4-klór-fenil)-butánsav-(N-karbamoil-metil)-amid

$R_f=0,67$ (etil-acetát és metanol 1:1 térfogatarányú elegyével).

9/3. példa

3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(4-klór-fenil)-butánsav-N-[3-(morfolin-4-il)-propil]-amid

$R_f=0,01$ (etil-acetát és metanol 1:1 térfogatarányú elegyével).

9/4. példa

3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(4-klór-fenil)-butánsav-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin]-amid

$R_f=0,13$ (etil-acetáttal).

9/5. példa

3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(4-klór-fenil)-butánsav-(2-metil-aziridin-amid)

$R_f=0,62$ (etil-acetáttal).

9/6. példa

3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(4-klór-fenil)-butánsav-N-(1-fenil-etil)-amid

$R_f=0,86$ (etil-acetát és metanol 1:1 térfogatarányú elegyével).

10. példa

3-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(4-klór-fenil)-butánsav-N-fenil-amid

8,4 mg (1,2 ekvivalens) anilint 0,5 ml diklór-metánba teszünk, majd 52 μ l (5 ekvivalens) trietil-amint és a 9(d) példa szerinti savból 35 mg-ot (0,07 mmol) adunk hozzá. Ezután 31,6 mg (4 ekvivalens) propán-foszfon-savanhidridet adunk hozzá 0,5 ml etil-acetát/diklór-me-

tán elegyben. A reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd 0,5 ml 1 N kálium-karbonát-oldattal mossuk, és az oldószert bepárlással betöményítjük. $R_f=0,52$ (etil-acetáttal).

Az alábbi vegyületeket a 10. példában leírthoz hasonló módon állítjuk elő:

10/1. példa

3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(4-klór-fenil)-butánsav-N-etil-N-fenil-amid $R_f=0,62$ (etil-acetáttal).

10/2. példa

3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(4-klór-fenil)-butánsav-N-(2-hidroxi-fenil)-amid $R_f=0,57$ (etil-acetáttal).

11. példa

3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-N-benzil-N-metil-amid 0,01 ml (0,0724 mmol) trietil-amin 0,4 ml metilén-kloriddal készített oldatát és 35 mg (0,0603 mmol) 3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-N-hidroxi-szukcinimid-észter 0,5 ml metilén-kloriddal készített oldatát egymást követően hozzáadjuk 8,8 mg (0,0724 mmol) benzil-metilaminhoz, és az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd 0,5 ml 1 N vizes kálium-karbonát-oldattal mossuk. A vizes fázist 1,1 ml metilén-kloriddal extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat vákuum-centrifugában végzett bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet fehér hab alakjában kapjuk. TLC metilén-klorid és acetone 7:3 térfogatarányú elegyével: $R_f=0,48$.

A kiindulási vegyületeket az alábbi módon állítjuk elő:

a) 3-Oxo-4-(2-naftil)-butánsav-etil-észter

16,8 g (103 mmol) karbonil-diimidazolt adunk egy részletben, 0 °C hőmérsékleten 17,5 g (94 mmol) naftil-ecetsav 180 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához. Habzás közben sűrű, fehér szuszpenzió képződik. 2 óra eltelte után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük, és 32,2 g (108 mmol) magnézium-bisz(monoetil-malonát)-ot [D. W. Brooks, L. D.-L. Lu és S. Masamune: Angew. Chem. 91, 76 (1979)] adunk hozzá. 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 150 ml jéghideg 6 N sósavoldatot, ezt követően dietil-étert adunk a reakcióelegyhez. A szerves fázist elkülönítjük, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és nátrium-klorid-oldattal mossuk. A cím szerinti vegyületet halványárga olaj alakjában kapjuk.

b) 3-Metil-amino-4-(2-naftil)-but-2-énsav-etil-észter

23,7 g (92,5 mmol) 3-oxo-4-naftil-butánsav-etil-észter 250 ml metilén-kloriddal készít 100 g magnézium-szulfátot és 1 ml ecetsavat adunk, majd az elegyet 18 órán át 40 °C hőmérsékleten keverjük. Az elegyet leszűrjük, és a szűrőn maradt maradékot 1,5 liter

95:5 térfogatarányú metilén-klorid/etanol eleggyel mossuk. A cím szerinti vegyületet nyerstermék alakjában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$, 200 MHz, CDCl_3 (E/Z vagy Z/E 1:3 térfogatarányú elegye) delta (ppm): 8,6 (b, 1H); 7,9–7,3 (m, 7H); 4,53, 4,42 (2s, 1H); 4,17, 4,11 (2q, 2H); 3,7 (s, 2H); 2,83, 2,68 (2d, 3H); 1,27 (t, 3H).

c) 3-Metil-amino-4-(2-naftil)-butánsav-etil-észter

2 ml (17,6 mmol) 27,3%-os etanos metil-aminoldatot és 5,5 ml ecetsavat adunk 24,9 g (92,5 mmol) 3-metil-amino-4-(2-naftil)-but-2-énsav-etil-észter 250 ml etanollal készített oldatához, majd a reakcióelegyet lehűtjük 0 °C-ra. 6,4 g (87 mmol) 85%-os nátrium-ciano-bór-hidridet és további 5,5 ml ecetsavat adunk a szuszpenzióhoz. A reakcióelegy hőmérsékletét keverés közben, 2 óra alatt hagyjuk szobahőmérsékletre emelkedni. Ezután a tiszta oldathoz további 0,64 g (8,7 mmol) nátrium-ciano-bór-hidridet adunk, és a keverést további 2 órán át szobahőmérsékleten folytatjuk. 400 ml 1 N sósavoldat hozzáadása után az elegyet 1 órán át keverjük, majd az etanolt rotációs bepárlón lehajtjuk. A vizes fázist dietil-éterrel kétszer mossuk, és a dietil-éteres fázisokat 1 N sósavoldattal mossuk. Az egyesített vizes fázisokhoz etil-acetátot adunk, és az elegyet szilárd kálium-karbonáttal meglúgosítjuk. A szerves fázist elkülönítjük és nátrium-klorid-oldattal mossuk. A cím szerinti vegyületet világosbarna olaj alakjában kapjuk.

IR: 1725 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$, 200 MHz, CDCl_3 , delta (ppm): 7,86–7,32 (m, 7H); 4,12 (q, 2H); 3,26 (kvint, 1H), 3,05–2,82 (ABxd, 2H), 2,53–2,33 (ABxd, 2H), 2,44 (s, 3H); 1,25 (t, 3H).

d) 3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav

25,3 g (91,4 mmol) 3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi-kloridot, majd 13,3 ml (95,6 mmol) trietil-amint adunk cseppenként, 5 perc alatt 22,5 g (83,1 mmol) 3-metil-amino-4-(2-naftil)butánsav-etil-észter 500 ml terc-butil-metil-éterrel készített oldatához. Az elegyet 12 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd 10 perc alatt 150 ml metanolban feloldva 16,6 g (415 mol) nátrium-hidroxidot adunk hozzá, és az elegyet 5 órán át keverjük. Ezután 0 °C hőmérsékleten 275 ml 2 N sósavoldatot adunk hozzá, és az elegyet 300 ml etil-acetáttal mossuk. Forgó bepárlón végzett betöményítés után a cím szerinti vegyület terc-butil-metil-éter és hexán elegyből fehér tűk alakjában kristályosodik ki. Olvadáspont: 128–130 °C.

IR: 3400–2500 (b), 1710, 1635 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$, 200 MHz, CDCl_3 , delta (ppm): 7,9–6,93 (m, 10H); 5,01, 4,30 (2m, rotamer, 1H), 3,9–2,6 (m, 4H); 3,18–2,68 (2s, rotamer, 3H).

e) 3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-N-hidroxi-szukcinimid-észter

3,75 g (32,6 mmol) N-hidroxi-szukcinimidet és 0,76 g (6,2 mmol) 4-dimetil-amino-piridint adunk 15 g

(31 mmol) 3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav 100 ml metilén-kloriddal készített oldatához, és az elegyet lehűtjük 0 °C-ra. Ezután 6,54 g (34,1 mmol) N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloridot adunk hozzá, és az elegyet 10 percen át keverjük 0 °C-on, majd 3,5 órán át szobahőmérsékleten. Ezután az elegyet 5 tömeg%-os citromsavoldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és forgóbepárlón betöményítjük. A cím szerinti vegyület dietil-éterből fehér kristályok alakjában kristályosodik ki. Olvadáspont: 131 °C.

FD-MS: M⁺=580;

¹H-NMR, 200 MHz, CDCl₃, delta (ppm): 7,9–6,95 (m, 10H); 4,89, 4,36 (2m, rotamer, 1H); 3,6–2,7 (m, 8H); 2,84, 2,69 (2s, rotamer, 3H).

12. példa

3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-N-(4-klór-2-metil-fenil)-amid

10,3 mg (0,0943 mmol) 4-klór-2-metil-anilinhez egymást követően hozzáadjuk 0,055 ml (0,393 mmol) trietil-amin és 38 mg (0,0786 mmol) 3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav 0,5 ml metilén-kloriddal készített oldatát, majd 33,3 mg 1-propán-foszorsavanhidrid 0,4 ml metilén-kloriddal készített oldatát. Az elegyet egy éjjelen át (>16 óra) szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd 0,5 ml 1 N vizes kálium-karbonát-oldattal mossuk. A vizes fázist további 0,8 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vákuumcentrifugában végzett bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet fehér hab alakjában kapjuk.

TLC: R_f=0,48 (metilén-klorid és acetón 7:3 térfogatarányú elegyével).

13. példa

A 11. és a 12. példában leírthoz hasonló eljárással állítjuk elő a következő vegyületeket is:

13/1. példa

3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav (azokán-1-amid)

TLC: R_f=0,37 (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).

13/2. példa

3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-(4,4-dihidroxipiperidin-amid)

TLC: R_f=0,06 (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).

13/3. példa

3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-N-(karbamoil-metil)-amid

TLC: R_f=0,11 (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).

13/4. példa

3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-N-(3-klór-benzil)-amid

5 TLC: R_f=0,30 (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).

13/5. példa

3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-(2-metil-piperidin-amid)

10 TLC: R_f=0,32 (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).

13/6. példa

3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-N-(2-fenil-2-hidroxietil)-amid

15 TLC: R_f=0,10 (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).

13/7. példa

3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-N,N-bisz(2-hidroxietil)-amid

20 TLC: R_f=0,48 (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).

13/8. példa

3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-N-benzil-N-izopropilamid

25 TLC: R_f=0,26 (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).

13/9. példa

3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-(2-metil-aziridin-amid)

30 TLC: R_f=0,35 (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).

13/10. példa

3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-(4-metil-piperidin-amid)

35 TLC: R_f=0,38 (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).

13/11. példa

3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-N-[2-(3,4-dihidroxifenil)-etil]-amid

40 TLC: R_f=0,59 (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).

13/12. példa

3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-N-(2,5-dimetoxi-4-nitro-fenil)-amid

45

- 13/13. példa
3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-N-(4-metil-pirimidin-2-il)-amid
TLC: $R_f=0,30$ (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).
- 13/14. példa
3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-(2-metil-merkaptobenzimidazol-1-il)-amid
TLC: $R_f=0,67$ (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).
- 13/15. példa
3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-(2-ciano-metil-benzimidazol-1-il)-amid
TLC: $R_f=0,74$ (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).
- 13/16. példa
3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-N-(4-klór-6-metil-pirimidin-2-il)-amid
TLC: $R_f=0,77$ (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).
- 13/17. példa
3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-N-(2-etil-fenil)-amid
TLC: $R_f=0,33$ (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).
- 13/18. példa
3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-N-(2,4-dihidroxi-fenil)-amid
TLC: $R_f=0,80$ (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).
- 13/19. példa
3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-N-(4-dietil-amino-fenil)-amid
TLC: $R_f=0,25$ (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).
- 13/20. példa
3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-(2-metil-indol-1-il)-amid
TLC: $R_f=0,89$ (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).
- 13/21. példa
3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-N-(2-klór-5-nitro-fenil)-amid
TLC: $R_f=0,22$ (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).
- 13/22. példa
3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-N-(pirazin-2-il)-amid
TLC: $R_f=0,41$ (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).
- 13/23. példa
3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(2-naftil)-butánsav-N-(4-dimetil-amino-fenil)-amid
TLC: $R_f=0,16$ (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).
14. példa
5-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-6-(1H-indol-3-il)-hexánsav-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-amid]
80 mg (0,134 mmol) 5-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-6-(1H-indol-3-il)-hexánsav-N-hidroxi-szukcinimidil-észtert feloldunk 5 ml metilén-kloridban, majd egymást követően 68 ml (0,48 mmol) trietil-amin és 42,5 mg (0,16 mmol) 1-(4-metoxi-fenil)-piperazin-dihidrokloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük, majd vizes kálium-karbonát-oldattal kétszer mossuk. A vizes fázist kétszer extraháljuk metilén-kloriddal, majd a szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen etil-acetáttal kromatografáljuk. A cím szerinti vegyületet fehér hab alakjában kapjuk.
MS (EI): 674 (M⁺), 544, 403, 241, 213, 130. TLC: $R_f=0,25$ (etil-acetáttal).
- (a) 4-(1H-Indol-3-il)-3-oxo-butánsav-etil-észter
24,5 g (140 mmol) 3-indolil-ecetsav 250 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 0 °C hőmérsékleten 24,95 g (154 mmol) karbonil-diimidazolt adunk, majd az elegyet 0 °C hőmérsékleten 30 percen át keverjük. Ezután 46 g (161 mmol) bisz(malonsav-monoetil-észter)-magnéziumsót adunk hozzá, és az elegyet 16 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd bepárlással betöményítjük, és jéghideg 6 N sósavdatot adunk hozzá. Dietil-éter hozzáadása után a szerves fázist elkülönítjük, 10 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet narancssárga olaj alakjában kapjuk.
¹H-NMR (200 MHz): 8,22 (széles s, 1H), 7,53 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,28–7,10 (m, 3H); 4,23 (q, 2H); 3,93 (s, 2H); 3,46 (s, 2H); 1,22 (t, 3H).
- b) 4-(1H-indol-3-il)-3-metil-amino-butánsav-etil-észter
75 ml (680 mmol) közel 30 tömeg%-os etanolos metil-amin-oldatot, 132 g (1,1 mol) magnézium-szulfát-monohidrátot és 1,5 ml ecetsavat adunk 33,4 g (136 mmol) 4-(1H-indol-3-il)-3-oxobutánsav-etil-észter 350 ml metilén-kloriddal készített oldatához. Az elegyet 66 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd leszűrjük, és a szűrőn maradt maradékot 1,1 liter metilén-

kloriddal mossuk. A szűrletet bepárlással betöményítjük. A barna olajként kapott maradékhoz 250 ml metanol, 22,33 g (272 mmol) nátrium-acetátot, 7,8 ml (136 mmol) ecetsavat és 12,08 g (163 mmol, 85% olajban) nátrium-ciano-bór-hidridet adunk, majd az elegyet 16 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután bepárlással betöményítjük, 1 N sósavoldatot adunk hozzá és kétszer mossuk dietil-éterrel. A dietil-éteres fázisokat háromszor extraháljuk 1 N sósavoldattal. Az egyesített vizes fázisokat lehűtjük és 50 tömeg%-os nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, majd etil-acetátot adunk hozzá. A szerves fázist elkülönítjük, konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet barna olaj alakjában kapjuk.

¹H-NMR (200 MHz): 8,21 (széles s, 1H), 7,64 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,28–7,04 (m, 3H); 4,12 (q, 2H); 3,28 (m, 1H); 2,95 (d, 2H); 2,48 (m, 5H); 1,27 (t, 3H).

(c) 3-(N-Benzil-oxi-karbonil-N-metil)-amino-4-(1H-indol-3-il)-butánsav-etil-észter

6,7 ml (48 mmol) trietil-amint és 235 mg (1,92 mmol) 4-dimetil-amino-piridint adunk 0 °C hőmérsékleten 5 g (19,2 mmol) 4-(1H-indol-3-il)-3-metil-amino-butánsav-etil-észter 100 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához. 10 perc eltelté után cseppenként 96 ml (42,3 mmol) klór-hangyasav-benzil-észtert adunk hozzá 20 perc alatt, majd az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, ezután leszűrjük, és a szűrletet bepárlással betöményítjük. A maradékhoz dietil-étert adunk, és az elegyet szilikagélen leszűrjük. A szűrletet bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet barna olaj alakjában kapjuk.

MS (EI): 394 (M⁺), 229, 220, 130, 91.

TLC: R_f=0,41 (etil-acetát és petroléter 1:1 térfogatarányú elegyével).

(d) 3-(N-Benzil-oxi-karbonil-N-metil)-amino-4-(1H-indol-3-il)-bután

34,8 ml (41,6 mmol) diizobutil-alumínium-hidrid 20 tömeg%-os toluolos oldatát adjuk cseppenként –70 °C-on, 1 óra alatt 8,8 g (19,2 mmol) 3-(N-benzil-oxi-karbonil-N-metil)-amino-4-(1H-indol-3-il)-3-metil-amino-butánsav-etil-észter 100 ml toluollal készített oldatához. 2 órán át keverjük –70 °C-on, majd cseppenként lassan 6 ml metanol adunk hozzá. Ezután 0 °C-on 1 óra alatt cseppenként hozzáadjuk 51 g kálium-nátrium-tartarát 200 ml vízzel készített oldatát. Az elegyet 0 °C-on 18 órán át keverjük, majd dietil-éterrel hígítjuk. A szerves fázist elkülönítjük, vízzel és konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet barna olaj alakjában kapjuk.

MS (EI): 350 (M⁺), 185, 176, 130, 91. TLC: R_f=0,32 (etil-acetát és petroléter 1:1 térfogatarányú elegyével).

(e) 5-(N-Benzil-oxi-karbonil-N-metil)-amino-6-(1H-indol-3-il)-hex-2-énsav-etil-észter

684 mg (15,7 mmol) nátrium-hidridet adunk 55 tömeg%-os olajként négy részletben, 0 °C hőmérsékle-

ten 3,76 ml (18,8 mmol) foszfon-ecetsav-trietil-észter 50 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához. 30 perc eltelté után cseppenként, 0 °C-on 1 óra alatt hozzáadjuk 7,6 g (19,21 mmol) 3-(N-benzil-oxi-karbonil-N-metil)-amino-4-(1H-indol-3-il)-butanal 50 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. 1 óra eltelté után az elegyet jégre öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist jeges vízzel és konyhasóoldattal mossuk, majd bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen etil-acetát és petroléter 1:2 térfogatarányú, majd 1:1 térfogatarányú elegyével kromatografáljuk. A cím szerinti vegyületet sárgás olaj alakjában kapjuk.

MS (EI): 420 (M⁺), 290, 246, 130, 91. TLC: R_f=0,67 (etil-acetát és petroléter 1:1 térfogatarányú elegyével).

(f) 6-(1H-Indol-3-il)-5-metil-amino-hexánsav-etil-észter-trifluor-ecetsav

1,0 g (2,38 mmol) 5-(N-benzil-oxi-karbonil-N-metil)-amino-6-(1H-indol-3-il)-hex-2-énsav-etil-észter 20 ml etanollal készített oldatát és 0,38 ml (5 mmol) trifluor-ecetsavat hidrogénezünk 22 °C hőmérsékleten, 9,8·10⁴ Pa nyomáson hidrogénben 200 mg 5 tömeg%-os csontszén palládiummal. Három óra eltelté után a szuszpenziót hiflón leszűrjük, etanollal mossuk, és a szűrletet bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet sárga olaj alakjában kapjuk.

MS (EI): 243 (M⁺ -EtO), 173, 158, 130, 112, 70. TLC: R_f=0,11 (etil-acetáttal).

(g) 5-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N-metil-amino]-6-(1H-indol-3-il)-hexánsav-etil-észter

0,49 ml (2,61 mmol) 3,5-bisz-trifluor-metil-benzoi-klorid 10 ml tetrahidrofuránnal készített 97 tömeg%-os oldatához 0 °C hőmérsékleten, 30 perc alatt cseppenként hozzáadjuk 947 mg (2,38 mmol) 6-(1H-indol-3-il)-5-metil-amino-hexánsav-etil-észter-trifluor-ecetsavas sójának 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát és 1,16 ml (8,32 mmol) trietil-amint. Az elegyet 18 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd leszűrjük és 10 ml tetrahidrofuránnal mossuk. A szűrletet bepárlással betöményítjük, majd dietil-étert adunk hozzá. Ezután az elegyet szilikagélen át szűrjük, és a szűrletet bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet barna olaj alakjában kapjuk.

MS-(EI): 528 (M⁺), 483, 398, 257, 241, 130. TLC: R_f=0,66 (etil-acetáttal).

(h) 5-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N-metil-amino]-6-(1H-indol-3-il)-hexánsav

108 mg (1,93 mmol) kálium-hidroxid 1 ml vízzel készített oldatát szobahőmérsékleten hozzáadjuk 970 mg (1,84 mmol) 5-[(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N-metil-amino]-6-(1H-indol-3-il)-hexánsav-etil-észter 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához. Az elegyet 18 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd 10 ml vizet és 20 ml dietil-étert adunk hozzá. A vizes fázist elkülönítjük és 6 N sósavoldattal megsavanyítjuk. Ezután etil-acetátot adunk hozzá, és a terméket extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat konyhasóoldattal mossuk,

magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyület dietil-éter és hexán elegyéből fehér kristályok alakjában kristályosodik ki. Olvadáspont: 152–157 °C.

MS (EI): 500 (M⁺), 370, 241, 229, 130; TLC: R_F=0,49 (etil-acetát és ecetsav 99:1 térfogatarányú elegyével).

(i) 5-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-6-(1H-indol-3-il)-hexánsav-N-hidroxi-szukcinimidil-észter

19 mg (0,15 mmol) 4-dimetil-amino-piridint és 92 mg (0,798 mmol) N-hidroxi-szukcinimidet adunk 380 mg (0,759 mmol) 5-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N-metil-amino]-6-(1H-indol-3-il)-hexánsavhoz 5 ml metilén-kloridban. Az elegyet lehűtjük 0 °C-ra, majd 160 mg (0,835 mmol) N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet 15 percen át keverjük 0 °C hőmérsékleten, majd 20 órán át szobahőmérsékleten. Az elegyet 10 tömeg%-os citromsavoldattal és konyhasóoldattal mosuk. A szerves fázist magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyület dietil-éter és hexán elegyéből fehér kristályok alakjában kristályosodik ki. Olvadáspont: 159–160 °C.

MS (EI): 597 (M⁺), 483, 467, 326, 241, 130, 44. TLC: R_F=0,57 (etil-acetáttal).

Az alábbi vegyületeket is a 14. példában leírthoz hasonló módon állítjuk elő:

14/1. példa

5-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-6-(1H-indol-3-il)-hexánsav-N-butil-N-(2-hidroxi-etil)-amid

14/2. példa

5-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-6-(1H-indol-3-il)-hexánsav-N,N-bisz(2-ciano-etil)-amid

14/3. példa

5-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-6-(1H-indol-3-il)-hexánsav-(4-morfolin-amid)

14/4. példa

5-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-6-(1H-indol-3-il)-hexánsav-(1,2,4-triazol-1-amid)

14/5. példa

5-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-6-(1H-indol-3-il)-hexánsav-N-metil-amid

15. példa

5-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-6-(1H-indol-3-il)-hexánsav-N-(2-klór-4-metil-fenil)-amid

160 mg (0,268 mmol) 5-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N-metil-amino]-6-(1H-indol-3-il)-hexánsavat

feloldunk 10 ml metilén-kloridban, majd 222 ml (1,34 mmol) trietil-amint, 48 ml (0,382 mmol) 2-klór-4-metil-anilint és 271 ml 50 tömeg%-os etil-acetátos propil-foszfoszavanhidrid-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet 20 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd kétszer mossuk vizes kálium-karbonát-oldattal. A vizes fázist kétszer extraháljuk metilén-kloriddal, és a szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként először 1:2 térfogatarányú, majd 3:1 térfogatarányú etil-acetát/petroléter elegyet használva. A cím szerinti vegyületet fehér kristályok alakjában kapjuk.

MS (EI): 352, 241, 222, 213, 130. TLC: R_F=0,59 (etil-acetáttal).

A következő vegyületeket is a 15. példa szerinti módon állítjuk elő:

15/1. példa

5-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-6-(1H-indol-3-il)-hexánsav-N-(2,5-diklórfenil)-amid

15/2. példa

5-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-6-(1H-indol-3-il)-hexánsav-(3-acetil-indol-1-amid)

15/3. példa

5-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-6-(1H-indol-3-il)-hexánsav-N-(pirazin-2-il)-amid

16. példa

5-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N-metil-amino]-6-(4-klór-fenil)-hexánsav-N-propil-amid

35 0,51 g (1,03 mmol) 5-(N-(3,5)-bisz(trifluor-metil)-benzoil-N-metil)-amino-6-(4-klór-fenil)-hexánsav, 0,08 ml (0,98 mmol) propil-amin és 0,592 g (3,09 mmol) N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidroklorid 15 ml dimetil-formamiddal készített oldatát keverjük szobahőmérsékleten, argonatmoszférában 24 órán át. Ezután a reakcióelegyet etil-acetátban felvesszük, 1 N sósavoldattal, konyhasóoldattal, telített hidrogén-klorid-oldattal és ismét konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és forgóbepárlóval betöményítjük. A nyersterméket 50 g szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát és metanol 1:0, majd 1:1 térfogatarányú elegyét használva. A cím szerinti vegyületet tiszta olaj alakjában kapjuk. TLC: R_F=0,51 (etil-acetáttal).

50

(a) N-terc-Butil-oxi-karbonil-4-klór-fenil-aLanin

54,6 g (250 mmol) di-terc-butil-dikarbonát 250 ml n-butanollal készített oldatát hozzáadjuk 50 g (250 mmol) (R,S)-4-klór-fenil-alanin 750 ml 0,65 N nátrium-hidroxiid-oldattal készített oldatához, és az elegyet 19 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután az oldatot kétszer mossuk dietil-éterrel, pH-ját 2 N sósavoldattal 2-re állítjuk be, majd kétszer extraháljuk etil-acetáttal. A szerves fázisokat vízzel és konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepárlással be-

töményítjük. A nyerstermék hexánból kristályosodik. Olvadáspont: 145–146 °C.

(b) *N-terc-Butil-oxi-karbonil-N-metil-4-klór-fenil-alanin-metil-észter*

N-terc-Butil-oxi-karbonil-4-klór-fenil-alanin 150 ml dimetil-formamiddal készített oldatát 30 perc alatt cseppenként hozzáadjuk argonatmoszférában, 0–5 °C hőmérsékleten 6,9 g (273 mmol) nátrium-hidrid 100 ml toluollal készített 95%-os szuszpenziójához. Kismértékű habképződés lép fel. Az oldatot 0 °C hőmérsékleten 15 percen át, majd szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. Ezután cseppenként ugyanezen a hőmérsékleten 50 ml dimetil-formamidban oldott 22,8 ml (365 mmol) metil-jodidot adunk hozzá. A reakcióelegyet 16 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd a szuszpenziót szívvással leszűrjük és etil-acetáttal mossuk. A szerves fázisokat forgóbepárlóban betöményítjük. A maradékot etil-acetátban és kis mennyiségű metanolban felvesszük, vízzel és konyhasóoldattal mossuk, majd a szerves fázist forgóbepárlóban betöményítjük. A nyerstermékét szilikagélen leszűrjük, eluálószerként hexán és etil-acetát 9:1 térfogatarányú elegyét használva. A cím szerinti vegyületet tiszta olaj alakjában kapjuk. TLC: $R_f=0,42$ (hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyével).

(c) *2-(N-terc-Butil-oxi-karbonil-N-metil)-amino-3-(4-klór-fenil)-propionaldehid*

56 ml (67 mmol) 1,2 M toluolos diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot –70 °C hőmérsékleten 45 perc alatt cseppenként hozzáadjuk 11,0 g (33,5 mmol) N-terc-butyl-oxi-karbonil-N-metil-4-klór-fenil-alanin-metil-észter 220 ml toluollal készített oldatához, és az elegyet 40 percen át keverjük. A reakció befejeződése után lassan, cseppenként 7 ml metanolt adunk hozzá, majd az oldatot 0 °C-ra felmelegítjük. Ezután élénk keverés közben 55 g kálium-tartarát 200 ml vízzel készített oldatát adjuk hozzá. A szuszpenziót etil-acetátban felvesszük, vízzel és ötször konyhasóoldattal mossuk. A szerves fázisokat nátrium-szulfáttal megszáritjuk és forgóbepárlón betöményítjük. A terméket flash-kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 9:1 térfogatarányú elegyét használva. Így a cím szerinti vegyületet tiszta olaj alakjában kapjuk. TLC: $R_f=0,40$ (hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyével).

(d) *2-[4-(N-terc-Butil-oxi-karbonil-N-metil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pent-2-enil]-1,3-dioxán*

69,7 ml (108,9 mmol) butil-lítiumot (1,6 M) adunk –25 °C hőmérsékleten 49,8 g (108,9 mmol) 2-(1,3-dioxán-2-il)-etil-trifenil-foszfónium-bromid 330 ml tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához. Az oldatot –25 °C-on 30 percen át keverjük, majd lehűtjük –75 °C-ra, és cseppenként hozzáadjuk 16,6 g (55,7 mmol) 2-(N-terc-butyl-oxi-karbonil-N-metil)-amino-3-(4-klór-fenil)-propionaldehid 165 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet 30 percen át –75 °C-on tartjuk, majd körülbelül 1 óra alatt felmelegít-

jük szobahőmérsékletre, és ezen a hőmérsékleten keverjük további 2,5 órán keresztül. A narancsszínű oldathoz 200 ml vizet adunk, és az elegyet etil-acetátban felvesszük. A szerves fázist vízzel és konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfáttal megszáritjuk és forgóbepárlón betöményítjük. A nyerstermékét 600 g szilikagélen leszűrjük, eluálószerként hexán és etil-acetát 95:5 térfogatarányú elegyből 1 litert, majd 4:1 térfogatarányú elegyből is 1 litert használva. A cím szerinti vegyületet tiszta olaj alakjában kapjuk.

TLC: $R_f=0,32$ (hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyével).

(e) *2-[4-(N-terc-Butil-oxi-karbonil-N-metil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pentil]-1,3-dioxán*

11,0 g (27,8 mmol) 2-[4-(N-terc-butyl-oxi-karbonil-N-metil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pent-2-enil]-1,3-dioxán 250 ml etil-acetáttal készített oldatát 3 g Raney-nikkel-lel hidrogénezzük szobahőmérsékleten, rendes nyomás alatt. 2 óra eltelte után a szuszpenziót leszűrjük, és a szűrletet betöményítjük. A terméket tiszta olaj alakjában kapjuk.

TLC: $R_f=0,29$ (hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyével).

(f) *5-(N-terc-Butil-oxi-karbonil-N-metil)-amino-6-(4-klór-fenil)-hexánsav-3-hidroxi-propil-észter*

–75 °C hőmérsékleten 7,5 órán át ózont vezetünk 17,2 g (43,2 mmol) 2-[4-(N-terc-butyl-oxi-karbonil-N-metil)-amino-5-(4-klór-fenil)-pentil]-1,3-dioxán 320 ml etil-acetáttal készített oldatába. A reakció befejeződése után az ózon feleslegét argonnal kifűjük. Az oldatot felmelegítjük szobahőmérsékletre, felvesszük etil-acetátban, telített hidrogén-klorid-oldattal extraháljuk, majd vízzel és konyhasóoldattal mossuk. A szerves fázisokat nátrium-szulfáttal szárítjuk és forgóbepárlón betöményítjük. A nyerstermékét szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 7:3 térfogatarányú elegyét használva. A cím szerinti vegyületet tiszta olaj alakjában kapjuk.

TLC: $R_f=0,30$ (hexán/etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével).

(g) *5-Metil-amino-6-(4-klór-fenil)-hexánsav-3-hidroxi-propil-észter*

11,2 g (27,1 mmol) 5-(N-terc-butyl-oxi-karbonil-N-metil)-amino-6-(4-klór-fenil)-hexánsav-3-hidroxi-propil-észtert feloldunk 60 ml metilén-kloridban, majd 60 ml trifluor-ecetsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd forgóbepárlón betöményítjük. Háromszor feloldjuk toluolban és betöményítjük forgóbepárlóban, majd a nyerstermékét tiszta olaj alakjában kapjuk, és további tisztítás nélkül használjuk fel.

(h) *5-[N-(3,5)-bisz(Trifluor-metil)-benzoi-N-metil]-amino-6-(4-klór-fenil)-hexánsav-3-hidroxi-propil-észter*

28,9 ml (208,5 mmol) trietil-amint és 0,618 g (5,1 mmol) 4-dimetil-amino-piridint adunk szobahőmér-

sékleten, argonatmoszférában 16,15 g (51,5 mmol) 5-metil-amino-6-(4-klór-fenil)-hexánsav-3-hidroxi-propil-észter 290 ml metilén-kloriddal készített oldatához, majd az oldatot lehűtjük 0 °C-ra. 17,54 g (63,4 mmol) (3,5)-bisz(trifluor-metil)-benzoil-klorid 23 ml metilén-kloriddal készített oldatának cseppenkénti hozzáadása után a reakcióelegyet 16 órán át keverjük 0 °C-on, majd etil-acetátot adunk hozzá, és az elegyet vízzel és konyhasóoldattal mossuk. A szerves fázisokat nátrium-szulfáttal szárítjuk és forgóbepárlón betöményítjük. A nyersterméket szilikagélen kromatografálhatjuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 7:3 térfogatarányú elegyét használva. A cím szerinti vegyületet tiszta olaj alakjában kapjuk.

TLC: $R_f=0,45$ (hexán és etil-acetát 3:7 térfogatarányú elegyével).

(i) 5-[N-(3,5)-bisz(Trifluor-metil)-benzoil-N-metil]-amino-6-(4-klór-fenil)-hexánsav

3,08 g kálium-hidroxid 6,25 ml vízzel készített oldatát adjuk 7,2 g (13,0 mmol) 5-[N-(3,5)-bisz(trifluor-metil)-benzoil-N-metil]-amino-6-(4-klór-fenil)-hexánsav-3-hidroxi-propil-észter 26,5 ml etanollal készített oldatához. A reakcióelegyet 45 percen át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd 0 °C hőmérsékleten 31,2 ml 2 N sósavoldatot adunk hozzá, és az oldatot etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és forgóbepárlón betöményítjük. A cím szerinti vegyületet sárgás hab alakjában kapjuk.

TLC: $R_f=0,49$ (etil-acetáttal).

A 16. példában leírthoz hasonló módon állítjuk elő az alábbi vegyületeket is:

16/1. példa

5-[N-(3,5)-bisz(Trifluor-metil)-benzoil-N-metil]-amino-6-(4-klór-fenil)-hexánsav-N-(ciklohexil-metil)-amid

TLC: $R_f=0,39$ (hexán és etil-acetát 3:7 térfogatarányú elegyével).

16/2. példa

5-[N-(3,5)-bisz(Trifluor-metil)-benzoil-N-metil]-amino-6-(4-klór-fenil)-hexánsav-N-[2-(2-piridil)-etil]-amid

TLC: $R_f=0,47$ (etil-acetát és metanol 9:1 térfogatarányú elegyével).

16/3. példa

5-[N-(3,5)-bisz(Trifluor-metil)-benzoil-N-metil]-amino-6-(4-klór-fenil)-hexánsav-N-(2-metoxi-benzil)-amid

TLC: $R_f=0,34$ (hexán és etil-acetát 3:7 térfogatarányú elegyével).

16/4. példa

5-[N-(3,5)-bisz(Trifluor-metil)-benzoil-N-metil]-amino-6-(4-klór-fenil)-hexánsav-N-(2-piridil-metil)-amid

TLC: $R_f=0,50$ (etil-acetát és metanol 9:1 térfogatarányú elegyével).

16/5. példa

5-[N-(3,5)-bisz(Trifluor-metil)-benzoil-N-metil]-amino-6-(4-klór-fenil)-hexánsav-(piperidin-amid)

TLC: $R_f=0,23$ (hexán és etil-acetát 3:7 térfogatarányú elegyével).

17. példa

5-[N-(3,5)-bisz(Trifluor-metil)-benzoil-N-metil]-amino-6-(4-klór-fenil)-hexánsav-N,N-diallil-amid

12,6 ml (0,18 mmol) trietil-amin 0,4 ml metilén-kloriddal készített oldatát és 45 mg (0,076 mmol) 5-(N-(3,5)-bisz(trifluor-metil)-benzoil-N-metil)-amino-6-(4-klór-fenil)-hexánsav-N-hidroxi-szukcinimid-észter oldatát szobahőmérsékleten egymást követően hozzáadjuk 8,85 mg (0,091 mmol) diallil-aminhoz, és az elegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át (>16 óra) állni hagyjuk. Ezután 0,5 ml 1 N kálium-karbonát-oldatot adunk az elegyhez, majd az elegyet kirázzuk és rövid ideig centrifugáljuk a fázisok elkülönítése céljából.

A szerves fázist betöményítjük. A cím szerinti vegyületet tiszta olaj alakjában kapjuk.

TLC: $R_f=0,70$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).

(a) 5-[N-(3,5)-bisz(Trifluor-metil)-benzoil-N-metil]-amino-6-(4-klór-fenil)-hexánsav-N-hidroxi-szukcinimid-észter

10,41 g (21 mmol) 5-[N-(3,5)-bisz(trifluor-metil)-benzoil-N-metil]-amino-6-(4-klór-fenil)-hexánsav, 2,53 g (22 mmol) N-hidroxi-szukcinimid és 4,72 g (23 mmol) N,N'-diciklohexil-karbodiimid 500 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát argonatmoszférában 16 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet leszűrjük és forgóbepárlón betöményítjük. A maradékot dietil-éterrel kétszer kezeljük, leszűrjük és forgóbepárlón betöményítjük. A nyersterméket erős vákuumban megszáritjuk. A cím szerinti vegyületet sárgás hab alakjában kapjuk.

TLC: $R_f=0,54$ (hexán és etil-acetát 2:3 térfogatarányú elegyével).

A 17. példában leírthoz hasonló módon állítjuk elő az alábbi vegyületeket is:

17/1. példa

5-[N-(3,5)-bisz(Trifluor-metil)-benzoil-N-metil]-amino-6-(4-klór-fenil)-hexánsav-N-(ciklohexil)-amid

TLC: $R_f=0,70$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).

17/2. példa

5-[N-(3,5)-bisz(Trifluor-metil)-benzoil-N-metil]-amino-6-(4-klór-fenil)-hexánsav-N-(2-ciano-etil)-N-metil-amid

TLC: $R_f=0,70$ (etil-acetáttal).

18. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(3-klór-benzil)-amid

26,4 µl trietil-amint adunk 108,5 mg 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-

indol-3-il)-pentánsav-hidroxi-szukcinimid-észter és 27 mg 3-klór-benzil-amin 1 ml metilén-kloriddal készített oldatához. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át állni hagyjuk, majd bepárlással betöményítjük. A maradékot etil-acetátban felvesszük és egymást követően mossuk 2 N kálium-karbonát-oldattal, vízzel, 0,1 N sósavoldattal és konyhasóoldattal, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással ismét betöményítjük. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet szintelen hab alakjában kapjuk. $R_f=0,40$ (etil-acetáttal).

A kiindulási anyagokat az alábbi módon állíthatjuk elő:

(a) 4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-hidroxi-szukcinimid-észter

13,49 g 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav, 3,23 g N-hidroxi-szukcinimid és 6,05 g N,N'-diciklohexil-karbondiimid 500 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát 18 órán át keverjük szobahőmérsékleten. A reakcióoldatot ezután leszűrjük, és a szűrletet bepárlással betöményítjük. A maradékot dietil-éterben felvesszük, ismét leszűrjük és bepárlással betöményítjük. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet szintelen, fehér hab alakjában kapjuk. $R_f=0,15$ (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).

(b) 4-[N-Metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav

15 g 4-[N-metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-etil-észter és 1,78 g lítium-hidroxid 102,5 ml 2:2:1 térfogatarányú tetrahidrofurán/metanol/víz eleggyel készített oldatát 3 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd bepárlással betöményítjük. A maradékot feloldjuk 150 ml vízben, dietil-éterrel extraháljuk, 0,1 N sósavoldattal pH=2-re megsavanyítjuk, majd dietil-éterrel háromszor extraháljuk. A savas vizes fázis extrahálásával kapott szerves fázisokat egyesítjük, vízzel és telített konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet sárga hab alakjában kapjuk. $R_f=0,10$ (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).

c) 4-[N-Metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-etil-észter

16,82 g 4-[N-metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-etil-észter 170 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát 70 percen át hidrogénezzük 20 °C hőmérsékleten, 1,7 g 10%-os aktív szenes palládiumkatalizátor és 0,2 g 1,2-diklór-benzol jelenlétében. A reakcióelegyet ezután leszűrjük és bepárlással betöményítjük. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet barnászöld gyanta alakjában kapjuk. $R_f=0,265$ (etil-acetát és hexán 2:3 térfogatarányú elegyével).

(d) 4-[N-Metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-etil-észter

28,05 g 3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi-kloridot, 51,15 ml trietil-amint és 2,25 g 4-dimetil-amino-piridint adunk 0 °C hőmérsékleten, argonatmoszférában 26,74 g 4-(N-metil)-amino-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-etil-észter 320 ml metilén-kloriddal készített oldatához. A reakcióelegyet 18 órán át keverjük 20 °C hőmérsékleten, majd vízbe öntjük. A szerves fázist elkülönítjük, és a vizes fázist még háromszor extraháljuk etil-acetáttal. Az egyesített szerves fázisokat 0,01 N sósavoldattal, vízzel és telített nátrium-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 7:3 térfogatarányú elegyét használva. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet szintelen gyanta alakjában kapjuk, amely idővel barnás színűvé válik. $R_f=0,29$ (etil-acetát és hexán 2:3 térfogatarányú elegyével).

(e) 4-(N-Metil)-amino-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-etil-észter

106,7 ml trifluor-ecetsavat adunk cseppenként, 20 perc alatt 35,57 g 4-(N-metil-N-terc-butil-oxi-karbonil)-amino-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-etil-észter 284 ml metilén-kloriddal készített oldatához. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd bepárlással betöményítjük. A maradékot feloldjuk 300 ml toluolban, majd bepárlással ismét betöményítjük. Ezt a lépést még kétszer megismételjük. Az így kapott nyerstermék barnás olaj, amelyet további tisztítás nélkül használhatunk fel. $R_f=0,01$ (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).

(f) 4-(N-Metil-N-terc-butil-oxi-karbonil)-amino-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-etil-észter

5,71 g 100%-os nátrium-hidridet adunk részletekben, 0 °C hőmérsékleten 53,9 g foszfon-ecetsav-trietil-észter 686 ml abszolút tetrahidrofuránnal készített oldatához. Az elegyet ezen a hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd cseppenként, 70 perc alatt hozzáadjuk 44,6 g N-metil-N-terc-butil-oxi-karbonil-amino-3-(1-metil-indol-3-il)-propanal 686 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A cseppenkénti hozzáadás befejezése után az elegyet további 30 percen át keverjük 0 °C hőmérsékleten, majd vízbe öntjük és 3×300 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat háromszor vízzel és egyszer telített konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen végzett kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 3:1 térfogatarányú elegyét használva. Ily módon a cím szerinti vegyületet sárga olaj alakjában kapjuk. $R_f=0,405$ (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).

(g) N-Metil-N-terc-butil-oxi-karbonil-amino-3-(1-metil-indol-3-il)-propanal

44,24 g N-metil-N-terc-butil-oxi-karbonil-amino-3-(1-metil-indol-3-il)-propán-karbonsav-metil-észtert

1000 ml toluolban lehütünk $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre argonatmoszférában, majd ezen a hőmérsékleten lassan, cseppenként hozzáadunk 293,3 ml 20 tömeg%-os toluolos diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot. A hozzáadás befejezése után az elegyet ezen a hőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd ugyanezen a hőmérsékleten 42 ml metanolt, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten pedig 490 g kálium-nátrium-tartarát 1674 ml vizes oldatát adjuk a reakcióelegyhez. Az elegyet $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 2 órán át élénken keverjük, majd a fázisokat elkülönítjük, és a vizes fázist háromszor 1,5 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. Így a cím szerinti vegyületet sárga olaj alakjában kapjuk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel. $R_f=0,325$ (etil-acetát és hexán 1:2 térfogatarányú elegyével).

h) N-Metil-N-terc-butil-oxi-karbonil-amino-3-(1-metil-indol-3-il)-propánkarbonsav-metil-észter

303,1 g ezüst(I)-oxidot adunk keverés közben 77 g terc-butil-oxi-karbonil-D,L-triptofán 770 ml N,N-dimetilformamiddal készített oldatához. Ezután cseppenként 78,9 ml metil-jodidot adunk az elegyhez, amelynek a hőmérséklete $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra emelkedik. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 napon át keverjük, majd további 78 ml metil-jodidot adunk hozzá, és szobahőmérsékleten további 18 órán át keverjük. Az elegyet 800 ml etil-acetáttal hígítjuk, leszűrjük és bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen végzett kromatográfálással tisztítjuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 3:1 térfogatarányú elegyet használva. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet sárga olaj alakjában kapjuk. $R_f=0,31$ (etil-acetát és hexán 1:2 térfogatarányú elegyével).

A 18. példában leírthoz hasonló módon állíthatjuk elő az alábbi vegyületeket is:

18/1. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(3,4-diklór-benzil)-amid

$R_f=0,38$ (etil-acetáttal).

18/2. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(4-metoxi-benzil)-amid

$R_f=0,42$ (etil-acetáttal).

18/3. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-[2-(2-piridil)-etil]-amid

$R_f=0,07$ (etil-acetáttal).

18/4. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amid

$R_f=0,37$ (etil-acetáttal).

18/5. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(2-piridil-metil)-amid

5 $R_f=0,13$ (etil-acetáttal).

18/6. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-[3-(morfolin-4-il)-propil]-amid

10 $R_f=0,05$ (etil-acetáttal).

18/7. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-propil-amid

15 $R_f=0,315$ (etil-acetáttal).

18/8. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(5-hidroxi-pentil)-amid

20 $R_f=0,17$ (etil-acetáttal).

18/9. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(karbamoil-metil)-amid

25 $R_f=0,04$ (etil-acetáttal).

18/10. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(1-fenil-etil)-amid

30 $R_f=0,46$ (etil-acetáttal).

18/11. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-(2-metil-aziridin-amid)

40 $R_f=0,48$ (etil-acetáttal).

18/12. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amid

45 $R_f=0,57$ (etil-acetáttal).

18/13. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(benzoi)-amid

50 $R_f=0,39$ (etil-acetáttal) [felhasznált amin: fenacil-amin]

55

18/14. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-amid

60 $R_f=0,19$ (etil-acetáttal).

18/15. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(tiazol-2-il)-amid
R_F=0,46 (etil-acetáttal).

18/16. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(3-dimetil-amino-propil)-amid
R_F=0,04 (etil-acetáttal).

18/17. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-[2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil]-amid
R_F=0,37 (etil-acetáttal).

18/18. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(D,L-homocisztein-tiolakton)-amid
R_F=0,42 (etil-acetáttal) [felhasznált amin: D,L-homocisztein-tiolakton].

18/19. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(D,L-epszilon-kaprolaktám-3-il)-amid
R_F=0,11 (etil-acetáttal) [felhasznált amin: D,L-3-amino-epszilon-kaprolaktám=3-amino-aza-cikloheptán-2-on].

18/20. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(1-naftil-metil)-amid
R_F=0,48 (etil-acetáttal).

18/21. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(3-metil-izotiazol-5-il)-amid
R_F=0,33 (etil-acetáttal).

18/22. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-[2-(morfolin-4-il)-etil]-amid
R_F=0,06 (etil-acetáttal).

18/23. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(4-piridil-metil)-amid
R_F=0,09 (etil-acetáttal).

18/24. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(5-ciano-pentil)-amid
R_F=0,31 (etil-acetáttal).

18/25. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(4-metoxi-benzil)-amid
5 R_F=0,47 (etil-acetáttal).

18/26. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amid
10 R_F=0,43 (etil-acetáttal).

18/27. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(D-fenil-glicinol)-amid, {=4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]-amid}}
15 R_F=0,28 (etil-acetáttal).

19. példa
A 18. példában leírthoz hasonló eljárással, de 4-[N-metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-hidroxi-szukcinimid-észter használva állítjuk elő a 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(3,4-diklór-benzil)-amidot is.

A kiindulási anyagot az alábbi módon lehet előállítani:

(a) 4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-hidroxi-szukcinimid-észter
10,11 g 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav, 2,42 g N-hidroxi-szukcinimid és 4,54 g N,N'-diciklohexil-karboxilimid 375 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát 18 órán át keverjük szobahőmérsékleten. A reakcióoldatot ezután leszűrjük, és a szűrletet bepárlással betöményítjük. A maradékot dietil-éterben felvesszük, majd ismét leszűrjük és bepárlással betöményítjük. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet szintelen, fehér hab alakjában kapjuk. R_F=0,17 (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).

(b) 4-[N-Metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav
9,51 g 4-[N-metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-etil-észter és 1,14 g lítium-hidroxid 65 ml 2:2:1 térfogatarányú tetrahidrofurán/metanol/víz eleggyel készített oldatát 15 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd bepárlással betöményítjük. A maradékot 55 °C-ra való melegítéssel feloldjuk 150 ml vízben, 20 °C-on dietil-éterrel extraháljuk, 0,1 N sósavoldattal pH=2-re megsavanyítjuk és dietil-éterrel háromszor extraháljuk. A savas vízes fázis extrahálásából származó egyesített vízes fázisokat vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, 60 magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betö-

ményítjük. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet sárga hab alakjában kapjuk. $R_f=0,13$ (etil-acetáttal).

A 19. példában leírthoz hasonló módon állítjuk elő a következő vegyületeket is:

19/1. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(4-metoxi-benzil)-amid

19/2. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-[2-(2-piridil)-etil]-amid

TLC: $R_f=0,19$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).

19/3. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amid

19/4. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(2-piridil-metil)-amid

19/5. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-[3-(morfolin-4-il)-propil]-amid

TLC: $R_f=0,07$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).

19/6. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-propilamid

19/7. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(5-hidroxi-pentil)-amid

19/8. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(karbamoil-metil)-amid

20. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-(3-klór-benzil)-amid

11,7 μ l trietil-amint adunk 45,42 mg 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-hidroxi-szukcinimid-észter és 11,9 mg 3-klór-benzil-amin 1 ml metilén-kloriddal készített oldathoz. A reakcióelegyet 18 órán át állni hagyjuk szobahőmérsékleten, majd 0,5 ml 1 N kálium-karbonát-oldatot adunk hozzá. Az elegyet élénken kirázzuk. A fázis

sok elkülönülése után a szerves fázist elválasztjuk és bepárlással betöményítjük. Ily módon a cím szerinti vegyületet fehér hab alakjában kapjuk.

A kiindulási vegyületeket a következő módon lehet előállítani:

a) 4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-hidroxi-szukcinimid-észter

10 10,0 g 4-[N-metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav, 2,4 g N-hidroxi-szukcinimid és 4,52 g N,N'-diciklohexil-karbodiimid 400 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát 18 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióoldatot leszűrjük, és a szűrletet bepárlással betöményítjük. A maradékot dietil-éterben felvesszük és ismét leszűrjük, majd bepárlással betöményítjük. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet halványsárga, amorf szilárd anyag alakjában kapjuk. $R_f=0,52$ (hexán és etil-acetát 1:4 térfogatarányú elegyével).

IR (CH_2Cl_2): 3060, 2940, 2860, 1810, 1745, 1640, 1340, 1280, 1260, 1210, 1190, 1145, 1070 cm^{-1} .

b) 4-[N-Metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav

25 19,5 g 4-[N-metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-etil-észter és 7,8 g lítium-hidroxiid-monohidrát 212 ml metanollal készített oldatát, 148 ml tetrahidrofuránt és 60 ml vizet keverünk 30 75 percen át szobahőmérsékleten, majd bepárlással betöményítjük. A maradékot feloldjuk 150 ml vízben, 0,1 N sósavoldattal pH=2-re megsavanyítjuk és etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mosuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet sárga hab alakjában kapjuk. $R_f=0,50$ (hexán/etil-acetát 1:4 térfogatarányú elegyével).

IR (CH_2Cl_2): 3053, 1712, 1639, 1406, 1341, 1278, 1183, 1141, 1108, 904, 849, 821 cm^{-1} .

c) 4-[N-Metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-etil-észter

45 20,0 g 4-[N-metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-etil-észter 200 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát 20 °C hőmérsékleten 2 órán át hidrogénezzük 1,0 g 10%-os aktív szeszes palládiumkatalizátor jelenlétében. Ezután a reakcióelegyet leszűrjük és bepárlással betöményítjük. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet szintelen olaj alakjában kapjuk. $R_f=0,50$ (hexán/etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével).

IR (CH_2Cl_2) cm^{-1} : 2978, 1729, 1639, 1405, 1339, 1278, 1183, 1141, 903, 849, 820.

d) 4-[N-Metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-etil-észter

60 9,7 ml 3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil-kloridot, 27,2 ml trietil-amint és 1,2 g 4-dimetil-amino-piridint

adunk 0 °C hőmérsékleten, argonatmoszférában 13,8 g 4-(N-metil)-amino-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-etil-észter 170 ml metilén-kloriddal készített oldatához. A reakcióelegyet 20 °C-on 100 percig keverjük, majd vízbe öntjük. A szerves fázist elkülönítjük, és a vizes fázist metilén-kloriddal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 0,01 N sósavoldattal, vízzel és telített nátrium-kloridoldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagéllel végzett kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 7:3 térfogatarányú elegyét használva. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet sárgás olaj alakjában kapjuk. $R_f=0,16$ (metilén-klorid és metanol 9:1 térfogatarányú elegyével).

IR (CH_2Cl_2) cm^{-1} : 2979, 1717, 1644, 1446, 1403, 1369, 1311, 1277, 1183, 1141, 905, 849, 820.

e) 4-(N-Metil)-amino-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-etil-észter

24,1 ml trifluor-ecetsavat adunk 18,7 g 4-(N-metil-N-terc-butyl-oxi-karbonil)-amino-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-etil-észter 250 ml metilén-kloriddal készített oldatához. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1,5 órán át keverjük, majd bepárlással betöményítjük. A maradékot 300 ml éterben feloldjuk, 0,5 N nátrium-hidroxid-oldattal és konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással mindaddig betöményítjük, amíg a kristályosodás meg nem kezdődik. A csapadékot szívással leszűrjük és megszáritjuk. A cím szerinti vegyületet színtelen kristályok alakjában kapjuk 115–117 °C olvadásponttal. $R_f=0,53$ (metilén-klorid és metanol 5:1 térfogatarányú elegyével).

IR (CH_2Cl_2) cm^{-1} : 2973, 1722, 1677, 1435, 1369, 1276, 1203, 1079, 1041, 985, 819.

f) 4-(N-Metil-N-terc-butyl-oxi-karbonil)-amino-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-etil-észter

2,73 g nátrium-hidridet (80 tömeg% ásványolajban) adunk részletekben, 0 °C hőmérsékleten 18,2 ml foszfonoecetsav-trietil-észter 230 ml abszolút tetrahidrofuránnal készített oldatához, és a reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten keverjük 30 percen át. 16,8 g N-metil-N-terc-butyl-oxi-karbonil-amino-3-(naft-2-il)-propanal 230 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk hozzá cseppenként 60 perc alatt. A hozzáadás befejezése után az elegyet 90 percen át keverjük 0 °C hőmérsékleten, majd vízbe öntjük és 3×150 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat háromszor vízzel és egyszer telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen végzett kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyét használva. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet világossárga olaj alakjában kapjuk. $R_f=0,32$ (hexán/etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyével).

IR (CH_2Cl_2) cm^{-1} : 2976, 1714, 1686, 1478, 1447, 1391, 1367, 1309, 1169, 1044, 979, 856, 813.

g) N-Metil-N-terc-butyl-oxi-karbonil-amino-3-(naft-2-il)-propanal

5,0 g N-metil-N-terc-butyl-oxi-karbonil-amino-3-(naft-2-il)-propán-karbonsav-metil-észter 110 ml toluollal készített oldatát argonatmoszférában lehűtjük -78 °C-ra, majd 45 perc alatt cseppenként hozzáadjuk diizobutil-alumínium-hidrid 17,5 ml 20 tömeg%-os toluolos oldatát. A hozzáadás befejezése után az elegyet ezen a hőmérsékleten 45 percig tovább keverjük, majd továbbra is ezen a hőmérsékleten 5 ml metanolt, 0 °C hőmérsékleten pedig 54 g kálium-nátrium-tartarát-tetrahidrát 180 ml vízzel készített oldatát adjuk hozzá. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 2 órán át erősen keverjük, majd a fázisokat elkülönítjük, és a vizes fázist metilén-kloriddal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet sárgászöld olaj alakjában kapjuk, és további tisztítás nélkül használjuk fel. $R_f=0,42$ (metilén-klorid és metanol 19:1 térfogatarányú elegyével).

IR (CH_2Cl_2) cm^{-1} : 2972, 1735, 1693, 1454, 1392, 1367, 1247, 1156, 858, 818.

h) N-Metil-N-terc-butyl-oxi-karbonil-amino-3-(naft-2-il)-propán-karbonsav-metil-észter

85,9 g ezüst(I)-oxidot adunk keverés közben 22,6 g N-terc-butyl-oxi-karbonil-amino-3-(naft-2-il)-propán-karbonsav 215 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatához. Ezután cseppenként 14 ml metil-jodidot adunk az elegyhez, amelynek a hőmérséklete 38 °C-ra emelkedik. Ezen a hőmérsékleten 2 napon át keverjük, majd 300 ml etil-acetáttal hígítjuk, leszűrjük és bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen végzett kromatográfiával tisztítjuk, eluensként hexán és etil-acetát 3:2 térfogatarányú elegyét használva. Ily módon a cím szerinti vegyületet sárga olaj alakjában kapjuk. $R_f=0,40$ (hexán és etil-acetát 3:2 térfogatarányú elegyével).

IR (CH_2Cl_2) cm^{-1} : 3052, 2973, 1741, 1689, 1601, 1508, 1479, 1436, 1392, 1367, 1327, 1226, 1154, 1082, 998, 964, 857, 816.

A következő vegyületeket is a 20. példában leírthoz hasonló módon állítjuk elő:

20/1. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-(3,4-diklór-benzil)-amid

TLC: $R_f=0,47$ (hexán és etil-acetát 1:4 térfogatarányú elegyével).

20/2. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-(4-metoxi-benzil)-amid

TLC: $R_f=0,51$ (hexán és etil-acetát 1:4 térfogatarányú elegyével).

- 20/3. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-([2-(2-piridil)-etil]-amid)
TLC: $R_f=0,40$ (hexán és etil-acetát 1:4 térfogatarányú elegyével).
- 20/4. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amid
TLC: $R_f=0,29$ (metilén-klorid és metanol 19:1 térfogatarányú elegyével).
- 20/5. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-(2-piridil-metil)-amid
TLC: $R_f=0,25$ (metilén-klorid és metanol 19:1 térfogatarányú elegyével).
- 20/6. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-[3-(morfolin-4-il)-propil]-amid
TLC: $R_f=0,50$ (metilén-klorid és metanol 19:1 térfogatarányú elegyével).
- 20/7. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-propil-amid
1 TLC: $R_f=0,23$ (hexán/etil-acetát 1:4 térfogatarányú elegyével).
- 20/8. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-(5-hidroxi-pentil)-amid
TLC: $R_f=0,27$ (metilén-klorid és metanol 19:1 térfogatarányú elegyével).
- 20/9. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-(karbamoi-metil)-amid
TLC: $R_f=0,16$ (metilén-klorid és metanol 19:1 térfogatarányú elegyével).
21. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-(1-etoxi-karbonil-ciklopent-1-il-metil)-amid
26,5 µl trietil-amint adunk 102,4 mg 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-hidroxi-szukcinimid-észter és 35,5 mg 1-amino-metil-ciklopent-1-il-karbonsav-etil-észter 1 ml metilén-kloriddal készített oldatához. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át állni hagyjuk, majd 0,5 ml 1 N kálium-karbonát-oldatot adunk hozzá, és az elegyet élénken összerázzuk. A fázisok szétválása után a szerves fázist elkülönítjük és bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen végzett kromato-
- grafálással tisztítjuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet sárga olaj alakjában kapjuk, amely hexán és terc-butil-metil-éter elegyből kikristályosítható. Olvadáspont: 136–138 °C.
A kiindulási vegyületeket az alábbi módon lehet előállítani:
- a) 4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-hidroxi-szukcinimid-észter
1,0 g 4-[N-metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav, 0,24 g N-hidroxi-szukcinimid és 0,45 g N,N'-diciklohexil-karbodiimid 40 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát 15 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet leszűrjük, és a szűrletet bepárlással betöményítjük. A maradékot dietil-éterben felvesszük, ismét leszűrjük és bepárlással betöményítjük. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet halványsárgás hab alakjában kapjuk. $R_f=0,23$ (hexán/etil-acetát=1:1).
IR (KBr) cm^{-1} : 2935, 1744, 1646, 1365, 1278, 1204, 1184, 1142, 1068, 905.
- b) 4-[N-Metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav
23,0 g 4-[N-metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-etil-észter [lásd a 20.d példát] és 9,23 g lítium-hidroxid-monohidrát 240 ml metanolal készített oldatát, 175 ml tetrahydrofuránt és 72 ml víz oldatát 120 percen át keverjük szobahőmérsékleten, majd bepárlással betöményítjük. A maradékot feloldjuk 200 ml vízben, 0,1 N sósavoldattal pH=2-re megsavanyítjuk és 3×200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és telített nátrium-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen leszűrjük, eluálószerként hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így a cím szerinti vegyületet sárga hab alakjában kapjuk. $R_f=0,41$ (metilén-klorid és metanol 19:1 térfogatarányú elegyével).
IR (CH_2Cl_2) cm^{-1} : 3050, 1709, 1644, 1402, 1337, 1277, 1183, 1142, 905, 849, 821.
Az alábbi vegyületeket is a 21. példában leírt módon állítjuk elő:
- 21/1. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-(3,4-diklór-benzil)-amid
- 21/2. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-(4-metoxi-benzil)-amid
- 21/3. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-[2-(2-piridil)-etil]-amid

- 21/4. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amid
- 21/5. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-(2-piridil-metil)-amid
- 21/6. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-[3-(morfolin-4-il)-propil]-amid
- 21/7. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-propil-amid
- 21/8. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-(5-hidroxi-pentil)-amid
- 21/9. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-(karbamoi-metil)-amid
22. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-propil-N-fenil-amid
100 mg 4-[N-metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsavból, 29,9 mg N-propil-anilinból, 85,3 mg propán-foszforsavanhidridből, 154 µl trietil-aminből és 2 ml metilén-kloridból álló elegyet 18 órán át hagyunk állni szobahőmérsékleten, majd 0,5 ml 1 N kálium-karbonát-oldatot adunk hozzá, és az elegyet élénken összerázzuk. A fázisok elkülönülése után a szerves fázist elválasztjuk és bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként metilén-klorid és metanol 19:1 térfogatarányú elegyét használva, így a cím szerinti vegyület sárga hab alakjában kapjuk. $R_f=0,63$ (metilén-klorid és metanol 19:1 térfogatarányú elegyével).
A következő vegyületeket is a 22. példában leírthoz hasonló módon állítjuk elő:
- 22/1. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-(4-klór-2-metil-fenil)-amid
 $R_f=0,70$ (metilén-klorid és metanol 19:1 térfogatarányú elegyével).
- 22/2. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-amid
 $R_f=0,63$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 22/3. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-(2,4-dihidroxi-fenil)-amid
TLC: $R_f=0,12$ (metilén-klorid és metanol 19:1 térfogatarányú elegyével).
- 22/4. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-etil-N-fenil-amid
TLC: $R_f=0,73$ (hexán és etil-acetát 1:4 térfogatarányú elegyével).
- 22/5. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-(2-metil-3-nitro-fenil)-amid
TLC: $R_f=0,63$ (hexán és etil-acetát 1:4 térfogatarányú elegyével).
- 22/6. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-(3-metil-6-metoxi-fenil)-amid
 $R_f=0,70$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 22/7. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-(4-metil-pirimidin-2-il)-amid
 $R_f=0,25$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 22/8. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-(pirimidin-2-il)-amid
 $R_f=0,23$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 22/9. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-(4-klór-6-metil-pirimidin-2-il)-amid
TLC: $R_f=0,13$ (metilén-klorid és metanol 19:1 térfogatarányú elegyével).
- 22/10. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-[4-(morfolin-4-il)-fenil]-amid
TLC: $R_f=0,31$ (hexán és etil-acetát 1:4 térfogatarányú elegyével).
23. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-(4-klór-2-metil-fenil)-amid
A cím szerinti vegyületet a 22. példával analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy 4-[N-metil-

N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsavat használunk.

A következő vegyületeket is a 23. példában leírthoz hasonló módon állítjuk elő:

23/1. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-amid

23/2. példa

[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-(2,4-dihidroxi-fenil)-amid

23/3. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-etil-N-fenil-amid

23/4. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-(2-metil-3-nitro-fenil)-amid

24. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-fenil-amid

43,2 mg 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsavból, 8,9 mg 36,65 mg propán-foszonsavanhidridből, 60 µl trietilaminből és 1,5 ml metilén-kloridból álló elegyet 16 órán át hagyunk állni szobahőmérsékleten, majd 0,5 ml 1 N kálium-karbonát-oldatot adunk hozzá, és az elegyet élénken összerázzuk. A fázisok szétválása után a szerves fázist elkülönítjük és bepárlással betöményítjük. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet fehér hab alakjában kapjuk. $R_f=0,547$ (etil-acetáttal).

A következő vegyületeket is a 24. példában leírthoz hasonló eljárással állítjuk elő:

24/1. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(4-klór-2-metil-fenil)-amid

$R_f=0,55$ (etil-acetáttal).

24/2. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-amid

$R_f=0,63$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).

24/3. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(2,4-dihidroxi-fenil)-amid

$R_f=0,37$ (etil-acetáttal).

24/4. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-etil-N-fenil-amid

5 $R_f=0,43$ (etil-acetáttal).

24/5. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(2-metil-3-nitro-fenil)-amid

10 $R_f=0,74$ (etil-acetáttal).

24/6. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(3-metil-6-metoxi-fenil)-amid

15 $R_f=0,70$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).

20

24/7. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(4-metil-pirimidin-2-il)-amid

25 $R_f=0,25$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).

24/8. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(pirimidin-2-il)-amid

30 $R_f=0,23$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).

24/9. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-[4-(morfolin-4-il)-fenil]-amid

35 $R_f=0,36$ (etil-acetáttal).

40

25. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(4-klór-2-metil-fenil)-amid

45 A 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(4-klór-2-metil-fenil)-amidot is az 5. példában leírthoz hasonló eljárással állítjuk elő, azonban kiindulási vegyületként 4-[N-metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsavat használunk.

A következő vegyületeket is a 25. példában leírthoz hasonló módon állítjuk elő:

55

25/1. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-amid

60 $R_f=0,21$ (hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével).

25/2. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(2,4-dihidroxi-fenil)-amid

R_F=0,14 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).

25/3. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-etil-N-fenil-amid

R_F=0,29 (hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével).

25/4. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(5-klór-2-metil-fenil)-amid

R_F=0,23 (hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével).

26. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pentánsav-N-(3-klór-benzil)-amid

27 µl trietil-amint adunk 106 mg 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pentánsav-hidroxi-szukcinimid-észter és 28 mg 3-klór-benzil-amin 1 ml metilén-kloriddal készített oldatához. A reakcióelegyet 18 órán át állni hagyjuk szobahőmérsékleten, majd bepárlással betöményítjük, és a maradékot etil-acetátban felvesszük, 2 N kálium-karbonát-oldattal, vízzel, 0,1 N sósavoldattal és konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással ismét betöményítjük. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet szintelen hab alakjában kapjuk.

A kiindulási anyagokat az alábbi módon lehet előállítani:

a) 4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pentánsav-hidroxi-szukcinimid-észter

27,0 g 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pentánsav, 6,5 g N-hidroxi-szukcinimid és 12,2 g N,N'-diciklohexil-karbodilimid 800 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát 18 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióoldatot leszűrjük, és a szűrletet bepárlással betöményítjük. A maradékot dietil-éterben felvesszük, ismét leszűrjük és bepárlással betöményítjük. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet szintelen, fehér hab alakjában kapjuk.

b) 4-[N-Metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fluor-metil-benzoil)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pentánsav

30 g 4-[N-metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pentánsav-etil-észter és 3,7 g lítium-hidroxid 210 ml 2:2:1 térfogatarányú tetrahidrofurán/metanol/víz eleggyel készített oldatát 3 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd bepárlással betöményítjük. A maradékot feloldjuk 300 ml vízben, dietil-

éterrel extraháljuk, 0,1 N sósavoldattal pH=2-re meg-savanyítjuk és dietil-éterrel háromszor extraháljuk. A savas vizes fázis extrahálásából származó szerves fázisokat egyesítjük, vízzel és telített nátrium-karbonát-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet sárga hab alakjában kapjuk.

c) 4-[N-Metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pentánsav-etil-észter

34,3 g 4-[N-metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-etil-észter 340 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát 20 °C hőmérsékleten 80 percen át hidrogénezzük 3,4 g 10 tömeg%-os aktív-szemes palládiumkatalizátor és 0,4 g 1,2-diklór-benzol jelenlétében. Ezután a reakcióelegyet leszűrjük és bepárlással betöményítjük. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet barnás gyanta alakjában kapjuk.

d) 4-[N-Metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-etil-észter

57,1 g 3,5-bisz-trifluor-metil-benzoil-kloridot, 104 ml trietil-amint és 5,2 g 4-dimetil-amino-piridint argon-atmoszférában 0 °C-on hozzáadunk 54,2 g 4-(N-metil)-amino-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-etil-észter 595 ml metilén-kloriddal készített oldatához. A reakcióelegyet 16 órán át keverjük 20 °C hőmérsékleten, majd vízbe öntjük. A szerves fázist elkülönítjük, és a vizes fázist etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 0,01 N sósavval, vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 7:4 térfogatarányú elegyét használva. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet szintelen gyanta alakjában kapjuk, amely idővel barnásra színeződik.

e) 4-(N-Metil)-amino-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-etil-észter

250 ml trifluor-ecetsavat adunk cseppenként, 20 perc alatt 72,1 g 4-(N-metil-N-terc-butil-oxi-karbonil)-amino-5-(1-terc-butil-oxi-karbonil-indol-3-il)-pent-2-énsav-etil-észter 550 ml metilén-kloriddal készített oldatához. A reakcióoldatot 18 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd bepárlással betöményítjük. A maradékot feloldjuk 300 ml toluolban, és bepárlással ismét betöményítjük. Ezt a lépést még kétszer megismételjük. A nyersterméket barnás olaj alakjában kapjuk és további tisztítás nélkül használhatjuk fel.

f) 4-(N-Metil-N-terc-butil-oxi-karbonil)-amino-5-(1-terc-butil-oxi-karbonil-indol-3-il)-pent-2-énsav-etil-észter

11,5 g 100%-os nátrium-hidridet adunk részletekben, 0 °C hőmérsékleten 108,2 g foszfonsav-trietil-észter 1200 ml abszolút tetrahidrofuránnal készített oldatához. Az elegyet 30 percen át ezen a hőmérsékleten keverjük, majd 91,2 g N-metil-N-terc-butil-oxi-karbonil-amino-3-(1-terc-butil-oxi-karbonil-indol-3-il)-propanal 1200 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát 90 perc

alatt cseppekben adjuk hozzá. A hozzáadás befejezése után az elegyet további 30 percen át 0 °C-on keverjük, majd vízbe öntjük és háromszor 500 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat háromszor vízzel és egyszer telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen végzett kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 3:2 térfogatarányú elegyét használva. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet sárga olaj alakjában kapjuk.

g) *N-Metil-N-terc-butil-oxi-karbonil-amino-3-(1-terc-butil-oxi-karbonil-indol-3-il)-propanal*

88,1 g N-metil-N-terc-butil-oxi-karbonil-amino-3-(1-terc-butil-oxi-karbonil-indol-3-il)-propán-karbonsav-metil-észter 1800 ml toluollal készített oldatát argonatmosfera-
moszférában lehűtjük -78 °C-ra, majd ezen a hőmérsékleten lassan, cseppenként hozzáadunk 585,2 ml 20 tömeg%-os toluolos diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot. A hozzáadás befejezése után az elegyet további 30 percen át ezen a hőmérsékleten keverjük, majd ugyanezen a hőmérsékleten 42 ml metanolt és 0 °C hőmérsékleten 910 g kálium-nátrium-tartarát 2900 ml vízzel készült oldatát adjuk hozzá. Az elegyet 0 °C hőmérsékleten 2 órán át élénken keverjük, majd a fázisokat elválasztjuk, és a vizes fázist 3×2 liter dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet sárga olaj alakjában kapjuk, és további tisztítás nélkül reagáltatjuk tovább.

h) *N-Metil-N-terc-butil-oxi-karbonil-amino-3-(1-terc-butil-oxi-karbonil-indol-3-il)-propán-karbonsav-metil-észter*

295 g ezüst(I)-oxidot adunk keverés közben 75 g N-terc-butil-oxi-karbonil-amino-3-(1-terc-butil-oxi-karbonil-indol-3-il)-propán-karbonsav-metil-észter 770 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatához. Ezután cseppenként 75 ml metil-jodidot adunk hozzá. A reakcióelegy hőmérséklete 40 °C-ra emelkedik, és ezen a hőmérsékleten 2 napon át keverjük, majd 800 ml etil-acetáttal hígítjuk, leszűrjük és bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen végzett kromatografálással tisztítjuk, eluálószerként hexán és etil-acetát 3:2 térfogatarányú elegyét használva. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet sárga olaj alakjában kapjuk.

A következő vegyületeket is a 26. példában leírt eljárással állítjuk elő:

26/1. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pentánsav-N-(3,4-diklórbenzil)-amid

26/2. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pentánsav-N-(4-metoxibenzil)-amid

26/3. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pentánsav-N-[2-(2-piridil)etil]-amid

26/4. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pentánsav-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]-amid

26/5. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pentánsav-N-(2-piridilmetil)-amid

26/6. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pentánsav-N-[3-(morfolin-4-il)propil]-amid

20 $R_f=0,21$ (metilén-klorid és metanol 9:1 térfogatarányú elegyével).

26/7. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pentánsav-N-propilamid

26/8. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pentánsav-N-(5-hidroxipentil)-amid

26/9. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pentánsav-N-(karbamoilmetil)-amid

27. példa

40 A 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(3,4-diklórbenzil)-amidot is a 26. példában leírthoz hasonló módon állítjuk elő, de kiindulási vegyületként 4-[N-metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-hidroxi-szukcinimid-észtert használunk. A kiindulási vegyületeket az alábbi módon lehet előállítani:

a) *4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-hidroxi-szukcinimid-észter*

50 12,2 g 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav, 2,85 g N-hidroxi-szukcinimid és 5,12 g N,N-diciklohexil-karbohidimid 380 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát 55 16 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd az oldatot leszűrjük, és a szűrletet bepárlással betöményítjük. A maradékot dietil-éterrel felvesszük, ismét leszűrjük és bepárlással betöményítjük. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet színtelen, fehér hab alakjában 60 kapjuk.

b) 4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav
8,5 g 4-[N-metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-etil-észter és 1,2 g lítium-hidroxid 70 ml 2:2:1 térfogatarányú tetrahidrofuran/metanol/víz eleggyel készített oldatát 16 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd bepárlással betöményítjük. A maradékot 50 °C-ra való melegítéssel feloldjuk 150 ml vízben, 20 °C-on dietil-éterrel extraháljuk, 0,1 N sósavoldattal pH=2-re megsavanyítjuk és dietil-éterrel háromszor extraháljuk. A savas vízes fázis extrahálásából származó szerves fázisokat egyesítjük, vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mosuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet sárga hab alakjában kapjuk.

A következő vegyületeket is a 27. példában leírthoz hasonló módon állítjuk elő:

27/1. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(4-metoxi-benzil)-amid

27/2. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-[2-(2-piridil)-etil]-amid
R_f=0,083 (etil-acetáttal).

27/3. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amid

27/4. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(2-piridil-metil)-amid

27/5. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-[3-(morfolin-4-il)-propil]-amid
R_f=0,71 (metanol és víz 3:1 térfogatarányú eleggyével).

27/6. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-propil-amid

27/7. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(5-hidroxi-pentil)-amid

27/8. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(karbamoi-metil)-amid

27/9. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(1-fenil-etil)-amid

5 R_f=0,125 (metilén-klorid és metanol 19:1 térfogatarányú eleggyével).

28. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pentánsav-N-fenil-amid

10 42,9 mg 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pentánsavból, 8,9 mg anilinból, 36,65 mg propán-foszfonsavanhidridből, 60 µl trietil-aminből és 1,5 ml metilén-kloridból álló eleggyet 16 órán át állni hagyunk szobahőmérsékleten, majd 0,5 ml 1 N kálium-karbonát-oldatot adunk hozzá, és az eleggyet élénken rázzuk. A fázisok szétválása után a szerves fázist elkülönítjük és bepárlással betöményítjük. Ilyen módon a cím szerinti vegyületet fehér hab alakjában kapjuk. R_f=0,26 (etil-acetáttal).

15 A következő vegyületeket is a 28. példában leírthoz hasonló eljárással állítjuk elő:

20 28/1. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pentánsav-N-(4-klór-2-metil-fenil)-amid

30 28/2. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pentánsav-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-amid

35 28/3. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pentánsav-N-(2,4-dihidroxi-fenil)-amid

40 28/4. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pentánsav-N-etil-N-fenil-amid

45 28/5. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pentánsav-N-(2-metil-3-nitro-fenil)-amid

50 29. példa
A 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(4-klór-2-metil-fenil)-amidot is a 28. példában leírthoz hasonló módon állítjuk elő, de kiindulási vegyületként 4-[N-metil-N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsavat használunk.

60 A következő vegyületeket is a 29. példában leírthoz hasonló eljárással állítjuk elő.

29/1. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-amid

29/2. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(2,4-dihidroxi-fenil)-amid

29/3. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-etil-N-fenil-amid

29/4. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(2-metil-3-nitro-fenil)-amid

29/5. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(3-metil-6-metoxi-fenil)-amid

29/6. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(4-metil-pirimidin-2-il)-amid

29/7. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(pirimidin-2-il)-amid

29/8. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-fenil-amid

29/9. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(1H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-[4-(morfolin-4-il)-fenil]-amid

30. példa

(4S)-4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-fenil-pentánsav-N-(2-metoxi-benzil)-amid

A vegyületet az 1. és a 3. példában leírt eljárásokhoz hasonló módon állítjuk elő, de kiindulási vegyületként terc-butil-oxi-karbonil-D-fenil-alanint használunk. $R_f=0,35$ (hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével).

31. példa

(4S)-4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-fenil-pentánsav-N-(2-metoxi-benzil)-amid

A vegyületet az 1. és a 3. példában leírt eljárásokhoz hasonló módon állítjuk elő, de kiindulási vegyületként terc-butil-oxi-karbonil-D-fenil-alanint használunk.

$R_f=0,41$ (hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével).

32. példa

- 5 4-[N'-(3,5-bisz(Trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-ciklopropil-amid
43 mg (0,0693 mmol) 4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-hidroxi-szukcinimidil-észter adunk 5,0 mg (0,083 mmol) ciklopropil-amin és 11,6 ml (0,083 mmol) trietil-amin 1 ml metilén-kloriddal készített oldatához. Az elegyet 24 órán át állni hagyjuk szobahőmérsékleten, majd 0,5 ml 1 N vizes kálium-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist vákuumcentrifugával végzett bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet fehér hab alakjában kapjuk.

TLC: $R_f=0,62$ (etil-acetáttal).

A kiindulási vegyületeket az alábbi módon állítjuk elő:

20

(a) 2-(N-terc-Butoxi-karbonil-N-metil)-amino-3,3-difenil-propánsav-metil-észter

34,2 g (0,10 mol) 2-terc-butoxi-karbonil-amino-3,3-difenil-propánsav [J. Med. Chem. 35, 3364 (1992)]

- 25 250 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatához egymást követően 20 perc alatt hozzáadunk 121,9 g (0,52 mol) ezüst(I)-oxidot egy részletben és 26 ml (0,41 mol) metil-jodidot cseppekben. 26 órán át szobahőmérsékleten végzett keverés után az elegyet etil-acetáttal hígítjuk, az oxidot hiflón leszűrjük, majd etil-acetáttal mossuk. A szerves fázist bepárlással betöményítjük, először egy forgóbepárlóban, majd erős vákuumban. A maradékot etil-acetátban feloldjuk, háromszor vízzel és egyszer konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet drapp színű, szilárd anyag alakjában kapjuk.

TLC: $R_f=0,28$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével). R_t (HPLC)=20,8 perc.

- 40 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO, RT) δ 7,38–7,13 (m, 10H); 5,57/5,35 (d, 1H); 4,63 (d, 1H); 3,48/3,44 (s, 3H); 2,65/2,62 (s, 3H); 1,39/1,27 (s, 9H); FAB-MS (M+H) $^+$ =370.

45 (b) (1-Hidroxi-metil-2,2-difenil-etil)-metil-karbaminsav-terc-butil-észter

- 32,0 g (86,6 mmol) 2-(N-terc-butoxi-karbonil-N-metil)-amino-3,3-difenil-propánsav-metil-észter 400 ml di-etil-éterrel készített oldatához egymást követően hozzáadunk részletekben 3,0 g (130,0 mmol) lítium-bór-hidridet és cseppekben 5,3 ml (130 mmol) metanolt (habképződés). A reakcióelegyet 3 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd jégfürdőn lehűtjük. 40 ml 0,5 N sósavoldatot adunk hozzá (habképződés). Vízzel végzett további hígítás után az elegyet metilén-kloriddal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet fehér hab alakjában kapjuk.

TLC: $R_f=0,46$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével); R_t (HPLC)=18,0 perc.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , RT) δ 7,38–7,14 (m, 10H); 4,93 (széles, 1H), 4,19/4,02 (d, 1H); 3,62 (m, 2H); 2,70/2,60 (s, 3H); 2,08 (széles, 1H); 1,50/1,38 (s, 9H);

FAB-MS (M+H) $^+$ =342.

(c) (1-Formil-2,2-difenil-etil)-metil-karbaminsav-terc-butil-észter

17,8 ml (127 mmol) trietil-amin és 22,8 g (127 mmol) kén-trioxid-piridin komplexet 100 ml dimetil-szulfoxidban egymást követően hozzáadunk 14,5 g (42,5 mmol) (1-hidroxi-metil-2,2-difenil-etil)-metil-karbaminsav-terc-butil-észter 80 ml dimetil-szulfoxiddal készített oldatához. 45 perc eltelté után a reakcióelegyet vizes jégre öntjük és dietil-éterrel teljesen extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat kétszer 1 N kálium-hidrogén-szulfát-oldattal, kétszer vízzel és egyszer 1 M nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet sárga olaj alakjában kapjuk.

TLC: $R_f=0,88$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével). R_t (HPLC)=20,1 perc.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , RT) δ 9,53 (s, 1H); 7,42–7,16 (m, 10H); 5,35/5,00 (d, 1H); 4,57/4,55 (d, 1H); 2,62/2,54 (s, 3H); 1,50/1,40 (s, 9H).

(d) 4-(N-terc-Butoxi-karbonil-N-metil)-amino-5,5-difenil-pent-2-énsav-etil-észter

14 ml (68 mmol) foszfonoecetsav-trietil-észter 130 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát 0 °C-on hozzáadjuk 3,7 g (84 mmol) nátrium-hidrid 130 ml tetrahydrofuránnal készített, 55–65 tömeg%-os diszperziójához (pentánnal háromszor mosva). Egy óra eltelté után cseppekben hozzáadjuk 13,6 g (40 mmol) (1-formil-2,2-difenil-etil)-metil-karbaminsav-terc-butyl-észter 130 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát. 4 óra eltelté után a reakcióelegyet 1 M kálium-hidrogén-szulfát-oldattal semlegesítjük, majd vízzel és etil-acetáttal hígítjuk. A szerves fázist vízzel háromszor mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen metilén-klorid és metanol 99:1 térfogatarányú, majd 98:2 térfogatarányú elegyével kromatografáljuk. A cím szerinti vegyületet sárga olaj alakjában kapjuk.

TLC: $R_f=0,45$ (metilén-klorid és metanol 98:2 térfogatarányú elegyével); R_t (HPLC)=21,8 perc.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , RT) δ 7,38–7,16 (m, 10H); 6,77 (m, 1H); 5,77 (m, 1H); 5,78/5,49 (m, 1H); 4,13 (q, 2H); 4,13 (m, 1H); 2,64/2,55 (s, 3H); 1,50/1,36 (s, 9H); 1,24 (m, 3H).

(e) 4-Metil-amino-5,5-difenil-pent-2-énsav-etil-észter

22 ml (0,28 mol) trifluor-ecetsavat adunk cseppeként 14,2 g (34,7 mmol) 4-(terc-butoxi-karbonil-metil-amino)-5,5-difenil-pent-2-énsav-etil-észter 100 ml metilén-kloriddal készített oldatához. 5 óra eltelté után a reakcióelegyet bepárlással betöményítjük, majd kétszer toluolt adunk hozzá, és az elegyet bepárlással be-

töményítjük. A maradékot metilén-kloridban feloldjuk, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással ismét betöményítjük. A cím szerinti vegyületet sárga olaj alakjában kapjuk.

TLC: $R_f=0,26$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével); R_t (HPLC)=12,5 perc.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , RT) δ 7,38–7,15 (m, 10H); 6,66 (dd, 1H); 5,84 (d, 1H); 4,12 (q, 2H); 3,97 (d, 1H); 3,81 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 1,33 (széles, 1H); 1,24 (t, 3H).

(f) 4-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N-metil-amino]-5,5-difenil-pent-2-énsav-etil-észter

10,6 g (34,3 mmol) 4-metil-amino-5,5-difenil-pent-2-énsav-etil-észter 110 ml metilén-kloriddal készített oldatát egy kanulón keresztül hozzáadjuk 6,7 ml (36,0 mmol) 3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi-klorid 110 ml metilén-kloriddal készített oldatához. Ezután 5,8 ml (41,1 mmol) trietil-amin és 0,4 g (3,4 mmol) 4-dimetil-amino-piridint adunk hozzá. 1 óra múlva a reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, vízzel kétszer és konyhasóoldattal egyszer mossuk, majd a vizes fázisokat etil-acetáttal egyszer visszaextraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat ezután magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként metilén-klorid és metanol 100:0, majd 98:2 térfogatarányú elegyet használva. A cím szerinti vegyületet világossárga hab alakjában kapjuk.

TLC: $R_f=0,38$ (metilén-klorid és metanol 98:2 térfogatarányú elegyével); R_t (HPLC)=22,4 perc.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d^6 -DMSO, 120 °C) δ 8,00 (széles, 1H); 7,47–7,29 (m, 10H); 7,26–7,20 (m, 2H); 6,83 (dd, 1H); 5,96 (d, 1H); 5,89 (széles, 1H); 4,65 (d, 1H); 4,10 (q, 2H); 2,68 (s, 3H); 1,18 (t, 3H);

FAB-MS (M+H) $^+$ =550.

(g) 4-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-etil-észter

15,0 g (27,3 mmol) 4-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N-metil-amino]-5,5-difenil-pent-2-énsav-etil-észter 400 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát 1,5 g 10 tömeg%-os aktívzenes palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezzük $9,8 \cdot 10^4$ Pa hidrogénnyomás alatt. 4 óra eltelté után a szuszpenziót hiflón leszűrjük, tetrahydrofuránnal mossuk, és a szűrletet bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet sárga olaj alakjában kapjuk.

TLC: $R_f=0,50$ (etil-acetát és hexán 1:2 térfogatarányú elegyével); R_t (HPLC)=22,4 perc.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d^6 -DMSO, 120 °C) δ 7,96 (széles, 1H); 7,48–7,18 (m, 12H); 5,44 (széles, 1H); 4,31 (d, 1H); 4,05 (q, 2H); 2,56 (széles s, 3 H), 2,44–2,27 (m, 2H); 1,93 (m, 1H); 1,76 (m, 1H); 1,17 (t, 3H);

FAB-MS (M+H) $^+$ =552.

(h) 4-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav

45 ml 1 N nátrium-hidroxid-oldatot adunk 15,2 g (27,6 mmol) 4-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N-

metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-etil-észter 160 ml 2:1 térfogatarányú tetrahidrofuran/metanol eleggyel készített oldatához. 2 óra eltelte után a reakcióelegyet bepárlással betöményítjük, vízzel hígítjuk és 2 N sósavoldattal megsavanyítjuk. A fehér csapadékot leszűrjük, majd vízzel mossuk és erős vákuumban 50 °C hőmérsékleten megszáritjuk. A cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyag alakjában kapjuk.

TLC: $R_f=0,21$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével); R_t (HPLC)=18,5 perc.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d^6 -DMSO, 120 °C) δ 7,96 (széles, 1H); 7,48–7,18 (m, 12H); 5,43 (széles, 1H); 4,31 (d, 1H); 2,55 (széles s, 3 H), 2,36–2,19 (m, 2H); 1,91 (m, 1H); 1,73 (m, 1H).

FAB-MS (M+H) $^+$ =524.

(i) 4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-hidroxi-szukcinimidil-észter

143 mg (1,2 mmol) N-hidroxi-szukcinimidet és 28 mg (0,23 mmol) 4-dimetil-amino-piridint adunk 600 mg (1,15 mmol) 4-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav 9 ml metilén-kloriddal készített oldatához, majd az elegyet lehűtjük 0 °C-ra. 247 mg (1,26 mmol) N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloridot adunk hozzá, és a reakcióelegyet 10 percen át 0 °C-on, majd 22 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet 5 tömeg%-os jéghideg citromsavoldatba öntjük, és a vizes fázist háromszor extraháljuk metilén-kloriddal. Az egyesített szerves fázisokat konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet világossárga, szilárd anyagként kapjuk.

TLC: $R_f=0,83$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével); R_t (HPLC)=20,8 perc.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d^6 -DMSO, RT) δ 8,08 (széles, 1H); 7,54–7,12 (m, 12H); 5,58 (m, 1H); 4,32 (széles d, 1H); 2,95–2,65 (m, 2H); 2,77 (s, 4H); 2,52 (széles s, 3 H), 1,95 (m, 1H); 1,67 (m, 1H).

FAB-MS (M+H) $^+$ =621.

A következő vegyületeket is a 32. példában leírthoz hasonló módon állítjuk elő:

32/1. példa

4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-(prop-2-inil)-amid

TLC: $R_f=0,72$ (etil-acetáttal).

32/2. példa

4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amid

TLC: $R_f=0,54$ (etil-acetáttal).

32/3. példa

4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-[2-(piperidin-1-il)-etil]-amid

TLC: $R_f=0,11$ (etil-acetáttal).

32/4. példa

4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-(3,4-diklór-benzil)-amid

5 TLC: $R_f=0,69$ (etil-acetáttal).

32/5. példa

4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-{4-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)-etil]-piperazin-1-amid}

10 TLC: $R_f=0,11$ (etil-acetáttal).

33. példa

4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-(benzo-triazol-1-amid)

15

0,05 ml (0,362 mmol) trietil-amin és 38 mg (0,0726 mmol) 4-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav [32(h) példa] 0,5 ml metilén-kloriddal készített oldatát és 30,6 mg (0,289 mmol) 1-propán-foszfonsavanhidrid 0,5 ml metilén-kloriddal készített oldatát egymást követően hozzáadjuk 10,4 mg (0,087 mmol) 1H-benzo-triazolhoz, és az elegyet 24 órán át hagyjuk állni szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet 0,5 ml 1 N vizes kálium-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist vákuum-centrifugában végzett bepárlással betöményítjük. Így a cím szerinti vegyületet fehér hab alakjában kapjuk.

TLC: $R_f=0,80$ (etil-acetáttal).

30 A következő vegyületeket is a 33. példában leírthoz hasonló módon állítjuk elő.

33/1. példa

4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-(4-metil-fenil)-amid

35

TLC: $R_f=0,74$ (etil-acetáttal).

33/2. példa

4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-(3-dimetil-amino-metil-indol-1-amid)

40

TLC: $R_f=0,57$ (etil-acetáttal).

33/3. példa

4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-(2-hidroxi-naft-1-il)-amid

45

TLC: $R_f=0,80$ (etil-acetáttal).

50

34. példa

3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4,4-difenil-butánsav-N-butil-amid

55

42 mg (0,0693 mmol) 3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-4,4-difenil-butánsav-N-hidroxi-szukcinimidil-észtert [34(g) példa] adunk 6,1 mg (0,083 mmol) butil-amin és 11,6 ml (0,083 mmol) trietil-amin 1 ml metilén-kloriddal készített oldatához, majd az elegyet 24 órán át hagyjuk állni szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet 0,5 ml 1 N vizes kálium-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist vákuum-

60

centrifugával végzett bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet fehér hab alakjában kapjuk.

TLC: $R_f=0,24$ (metilén-klorid és metanol 98:2 térfogatarányú elegyével).

A kiindulási vegyületet az alábbi módon állítjuk elő:

(a) *Metánszulfonsav-2-(N-terc-butoxi-karbonil-N-metil)-amino-3,3-difenil-propil-észter*

3,6 ml (46,1 mmol) metánszulfonil-klorid 20 ml metilén-kloriddal készített oldatát egy kanülön keresztül hozzáadjuk 0 °C-on 14,9 g (43,7 mmol) (1-hidroxi-metil-2,2-difenil-etil)-metil-karbaminsav-terc-butil-észter és 7,3 ml (52,1 mmol) trietil-amin 80 ml metilén-kloriddal készített oldatához. A reakcióelegyet 0 °C-on 80 percig, majd szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük. Az elegyet etil-acetáttal hígítjuk és jeges vízbe öntjük. A szerves fázist 1 N vizes citromsavoldattal kétszer és konyhasóoldattal egyszer mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet sárga, szilárd anyag alakjában kapjuk.

TLC: $R_f=0,77$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével); $R_t(\text{HPLC})=19,4$ perc.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , RT) δ 7,39–7,15 (m, 10H); 5,59–5,21 (m, 1H); 4,16 (m, 3H); 2,90 (s, 3H); 2,71=2,62 (s, 3H); 1,52/1,38 (s, 9H).

(b) *(1-Ciano-metil-2,2-difenil-etil)-metil-karbaminsav-terc-butil-észter*

18,3 g (43,7 mmol) metánszulfonsav-2-(N-terc-butoxi-karbonil-N-metil)-amino-3,3-difenil-propil-észter 140 ml acetonitrillel készített oldatát egy kanülön keresztül hozzáadjuk 8,6 g (52,3 mmol) tetraetil-ammónium-cianid 50 ml acetonitrillel készített oldatához. 84 óra eltelté után további 4,3 g (26,1 mmol) tetraetil-ammónium-cianidot adunk hozzá. Összesen 10 nap eltelté után a reakcióelegyet bepárlással betöményítjük, és a maradékot etil-acetát és hexán 1:4 térfogatarányú elegyével hígítjuk, majd a kapott szilárd anyagot leszűrjük. A szűrletet bepárlással ismét betöményítjük, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluálószerként etil-acetát és hexán 1:4 térfogatarányú elegyét használva. A cím szerinti vegyületet fehér hab alakjában kapjuk.

TLC: $R_f=0,35$; $R_t(\text{HPLC})=19,8$ perc.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , RT) δ 7,39–7,17 (m, 10H); 5,60–5,15 (m, 1H); 4,36–3,96 (m, 1H); 2,73/2,68 (s, 3H); 2,05 (m, 2H); 1,55/1,41 (s, 9H).

A 34(b) példa szerinti közbenső terméket az alábbi módon is elő lehet állítani:

(b1) *(1-Ciano-metil-2,2-difenil-etil)-metil-karbaminsav-terc-butil-észter*

5,2 ml (82,9 mmol) metil-jodidot adunk 18,5 g (54,9 mmol) (1-ciano-metil-2,2-difenil-etil)-karbaminsav-terc-butil-észter 100 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatához, és az elegyet lehűtjük 0 °C-ra. Ezután több részletben 2,6 g (60,6 mmol) 55 tömeg%-os nátrium-hidridet adunk hozzá. 1 óra eltelté után az elegyet szobahőmérsékletre felmelegítjük, és 75 ml N,N-

dimetil-formamid hozzáadásával tovább hígítjuk. Összesen 3,5 óra eltelté után a reakcióelegyet vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet narancssárgás-barna massa alakjában kapjuk.

TLC: $R_f=0,35$ (etil-acetát és hexán 1:4 térfogatarányú elegyével); $R_t(\text{HPLC})=20$ perc.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , RT) δ 7,39–7,17 (m, 10H); 5,60–5,15 (m, 1H); 4,36–3,96 (m, 1H); 2,73/2,68 (s, 3H); 2,05 (m, 2H); 1,55/1,41 (s, 9H).

A megfelelő kiindulási anyagokat az alábbi módon állítjuk elő:

(b11) *Metánszulfonsav-2-N-terc-butoxi-karbonil-amino-3,3-difenil-propil-észter*

4,6 ml (58,9 mmol) metánszulfonil-klorid 25 ml metilén-kloriddal készített oldatát 0 °C-on egy kanülön keresztül hozzáadjuk 18,2 g (55,5 mmol) (1-hidroxi-metil-2,2-difenil-etil)-karbaminsav-terc-butil-észter (lásd a WO-A-94/03429 számú nemzetközi közrebecsítési iratot) és 9,3 ml (66,4 mmol) trietil-amin 80 ml metilén-kloriddal készített oldatához. 3,5 óra eltelté után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten etil-acetáttal hígítjuk és jeges vízbe öntjük. A szerves fázist kétszer jég-hideg 1 M citromsavoldattal és egyszer konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet drapp színű szilárd anyagként kapjuk.

TLC: $R_f=0,77$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével); $R_t(\text{HPLC})=18,3$ perc.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , RT) δ 7,34–7,19 (m, 10H); 4,78–4,56 (m, 2H); 4,32 (m, 1H); 4,14 (d, 1H); 4,01 (dd, 1H); 2,91 (s, 3H); 1,34 (s, 9H).

(b12) *(1-Ciano-metil-2,2-difenil-etil)-karbaminsav-terc-butil-észter*

22,5 g (55,5 mmol) metánszulfonsav-2-N-terc-butoxi-karbonil-amino-3,3-difenil-propil-észter 150 ml acetonitrillel készített oldatát kanülön keresztül hozzáadjuk 14,1 g (85,5 mmol) tetraetil-ammónium-cianid 50 ml acetonitrillel készített oldatához. 5 nap eltelté után a reakcióelegyet bepárlással betöményítjük, és a maradékot etil-acetáttal hígítjuk, majd kétszer vízzel és egyszer konyhasóoldattal mossuk. A vizes fázisokat etil-acetáttal egyszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet drapp színű hab alakjában kapjuk.

TLC: $R_f=0,79$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével). $R_t(\text{HPLC})=18,9$ perc.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , RT) δ 7,35–7,19 (m, 10H); 4,65 (széles, 2H), 4,15 (d, 1H); 2,82 (széles d, 1H); 2,31 (dd, 1H); 1,34 (s, 9H).

(c) *3-Metil-amino-4,4-difenil-butánsav-hidroklorid*

7,2 g (20,4 mmol) (1-ciano-metil-2,2-difenil-etil)-metil-karbaminsav-terc-butil-észter 80 ml 6 N sósavoldattal készített szuszpenzióját 14 órán át forraljuk vissza-

folyató hűtő alatt keverés közben. A reakcióelegyet bepárlással betöményítjük, majd kétszer toluolt adunk hozzá, és az elegyet bepárlással ismét betöményítjük. A cím szerinti vegyületet drapp színű szilárd anyagként kapjuk.

R_f (HPLC)=10,1 perc.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , RT) d 8,62 (széles, 2H), 7,57–7,19 (m, 10H); 4,53 (d, 1H); 4,36 (m, 1H); 2,94–2,72 (m, 2H); 2,37 (széles s, 3H).

(d) 3-Metil-amino-4,4-difenil-butánsav-metil-észter-hidroklorid

3 ml (40,9 mmol) tionil-kloridot adunk cseppenként, 0 °C hőmérsékleten 6,2 g (20,4 mmol) 3-metil-amino-4,4-difenil-vajsav-hidroklorid 70 ml metanollal készített finom szuszpenziójához. A reakcióelegyet összesen 88 órán át tartjuk szobahőmérsékleten, majd bepárlással betöményítjük, és dietil-étert adunk hozzá. A drapp színű csapadékot leszűrjük, majd dietil-éterrel mossuk és erős vákuumban megszáritjuk. A cím szerinti vegyületet drapp színű szilárd anyagként kapjuk.

R_f (HPLC)=11,2 perc.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$, RT) d 9,41 (széles, 1H); 8,56 (széles, 1H); 7,59–7,18 (m, 10H); 4,56 (m, 1H); 4,43 (d, 1H); 3,46 (s, 3H); 2,87 (dd, 1H); 2,64 (dd, 1H); 2,40 (s, 3H).

(e) 3-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N-metil-amino]-4,4-difenil-butánsav-metil-észter

6,8 g (21 mmol) 3-metil-amino-4,4-difenil-butánsav-metil-észter-hidroklorid 100 ml metilén-kloriddal készített oldatát hozzáadjuk 4,2 ml (22 mmol) 3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil-klorid 100 ml metilén-kloriddal készített oldatához. Ezután 0 °C-on 6,6 ml (46 mmol) trietil-amint és 0,26 g (2,1 mmol) 4-dimetil-amino-piridint adunk az elegyhez, amelyet 6 óra eltelté után etil-acetáttal hígítunk, majd kétszer vízzel és egyszer konyhasóoldattal mosunk. A szerves fázist nátrium-szulfát fölért szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk metilén-klorid és metanol 99:1, majd 95:5 térfogatarányú elegyeivel. A cím szerinti vegyületet világossárga, szilárd anyagként kapjuk.

TLC: R_f =0,88 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével); R_f (HPLC)=21,4 perc.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$, 150 °C) d 7,97 (széles, 1H); 7,45–7,19 (m, 12H); 5,46 (széles, 1H); 4,46 (d, 1H); 3,54 (s, 3H); 2,87 (dd, 1H); 2,72 (s, 3H); 2,47 (dd, 1H).

FAB-MS (M+H)⁺=524.

(f) 3-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N-metil-amino]-4,4-difenil-butánsav

25 ml 1 N nátrium-hidroxid-oldatot adunk 7,8 g (15 mmol) 3-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N-metil-amino]-4,4-difenil-butánsav-metil-észter 100 ml 2:1 térfogatarányú tetrahydrofuran/metanol eleggyel készített oldatához. 5 óra eltelté után a reakcióelegyet bepárlással betöményítjük, vízzel hígítjuk és hideg 2 N sósavoldattal megsavanyítjuk. A fehér csapadékot le-

szűrjük, majd vízzel mossuk és erős vákuumban 50 °C-on szárítjuk. A cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyagként kapjuk.

TLC: R_f =0,14 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével); R_f (HPLC)=19,2 perc.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$, 150 °C) d 7,96 (széles, 1H); 7,42–7,19 (m, 12H); 5,42 (széles, 1H); 4,45 (d, 1H); 2,79 (dd, 1H); 2,72 (s, 3H); 2,37 (dd, 1H).

FAB-MS (M+H)⁺=510.

10

(g) 3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4,4-difenil-butánsav-N-hidroxi-szukcinimidil-észter

147 mg (1,05 mmol) N-hidroxi-szukcinimidet és 29 mg (0,24 mmol) 4-dimetil-amino-piridint adunk 600 mg (1,15 mmol) 3-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N-metil-amino]-4,4-difenil-butánsav 9 ml metilén-kloriddal készített oldatához, és az elegyet lehűtjük 0 °C-ra. Ezután 253 mg (1,30 mmol) N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloridot adunk hozzá, és az elegyet 0 °C-on 10 percen át, majd szobahőmérsékleten 22 órán át keverjük, jéghideg 5 tömeg%-os citromsavoldatba öntjük, majd a vizes fázist metilén-kloriddal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfát fölért szárítjuk és bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyag formájában kapjuk.

TLC: R_f =0,85 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével). R_f (HPLC)=20,6 perc.

A következő vegyületeket is a 34. példában leírthoz hasonló módon állítjuk elő:

34/1. példa

3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4,4-difenil-butánsav-N,N-bisz(2-hidroxi-etil)-amid

TLC: R_f =0,32 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).

34/2. példa

3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4,4-difenil-butánsav-N-benzil-N-metil-amid

45 TLC: R_f =0,38 (metilén-klorid és metanol 98:2 térfogatarányú elegyével).

34/3. példa

3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4,4-difenil-butánsav-N-[2-(2-piridil)-etil]-amid

50 TLC: R_f =0,32 (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).

34/4. példa

3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4,4-difenil-butánsav-N-(karbamoil-metil)-amid

60 TLC: R_f =0,48 (metilén-klorid és metanol 9:1 térfogatarányú elegyével).

- 34/5. példa
3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4,4-difenil-butánsav-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-amid]
TLC: $R_f=0,28$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 34/6. példa
3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4,4-difenil-butánsav-N-ciano-metil-N-metil-amid
TLC: $R_f=0,44$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
35. példa
3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4,4-difenil-butánsav-N-(4-ciklohexil-fenil)-amid
0,05 ml (0,362 mmol) trietil-amin és 37 mg (0,0726 mmol) 3-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N-metil-amino]-4,4-difenil-butánsav 0,5 ml metilén-kloriddal készített oldatát és 30,6 mg (0,289 mmol) 1-propán-foszfonsavanhidrid 0,5 ml metilén-kloriddal készített oldatát egymást követően hozzáadjuk 15,2 mg (0,087 mmol) 4-ciklohexil-anilinhez, és az elegyet 24 órán át állni hagyjuk szobahőmérsékleten, majd mossuk 0,5 ml 1 N vizes kálium-karbonát-oldattal. A szerves fázist vákuumcentrifugában végzett bepárlással betöményítjük. A cím szerinti vegyületet fehér hab alakjában kapjuk.
TLC: $R_f=0,44$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 35/1. példa
3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4,4-difenil-butánsav-(5-benzil-oxi-indol)-1-amid
TLC: $R_f=0,85$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 35/2. példa
3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4,4-difenil-butánsav-(4-metil-imidazol-1-amid)
TLC: $R_f=0,50$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
36. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-(1(S)-hidroxi-metil-3-metil-butil)-amid [=4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-(L-leucin)-amid]
120 mg (0,23 mmol) 4-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav [32(h) példa] és 45 μ l (0,32 mmol) trietil-amin 4 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatát 0 °C hőmérsékleten 36 μ l (0,28 mmol) (S)-leuccinnal, majd 45 μ l (0,28 mmol) dietil-ciano-foszfonáttal kezeljük. 4 órán át szobahőmérsékleten végzett keverés után a reakcióelegyet be-
- töményítjük, etil-acetáttal hígítjuk, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A vizes réteget etil-acetáttal háromszor tovább extraháljuk. A szerves rétegeket egyesítjük, nátrium-szulfáttal szárítjuk és betöményítjük. A maradékot ezután flash-kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként metilén-klorid és metanol 98:2, majd 95:5 térfogatarányú elegyeit használva. Így a cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyagként kapjuk (diasztereomerek elegye).
- TLC: $R_f=0,22, 0,19$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
A következő vegyületeket hasonló módon szintetizáljuk.
- 36/1. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-propil-amid
TLC: $R_f=0,31$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 36/2. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-butil-amid
TLC: $R_f=0,31$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 36/3. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-(2-hidroxi-etil)-amid
TLC: $R_f=0,16$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 36/4. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-(1-hidroxi-metil-2-metil-propil)-amid
TLC: $R_f=0,19, 0,16$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 36/5. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-ciklohexil-amid
TLC: $R_f=0,36$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 36/6. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amid
TLC: $R_f=0,19$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 36/7. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-(2-piridil-metil)-amid
TLC: $R_f=0,23$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).

- 36/8. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-[3-(morfolin-4-il)-propil]-amid
TLC: $R_f=0,23$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 36/9. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-(D,L-epszilon-kaprolaktám-3-il)-amid
TLC: $R_f=0,20$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 36/10. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-[(1-etoxi-karbonil-ciklopentil)-metil]-amid
TLC: $R_f=0,50$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével); kiindulási amin: 1-amino-metil-ciklopentán-karbonsav-etil-észter (EP-A-443983).
- 36/11. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-(4-acetil-amino)-4-fenil-piperidin-amid
TLC: $R_f=0,31$ (metilén-klorid és metanol 9:1 térfogatarányú elegyével); kiindulási amin: 4-acetil-amino-4-fenil-piperidin hidrokloridsója (EP-A-474561).
- 36/12. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-[4(R)-fenil-szulfonil-metil-4-metoxi-piperidin-amid]
TLC: $R_f=0,26$ (metilén-klorid és metanol 9:1 térfogatarányú elegyével); kiindulási amin: 4(R)-benzolszulfonil-metil-4-metoxi-piperidin p-toluolszulfonsavsója [Bioorg. Med. Chem. Lett. 4, 1951 (1994)].
- 36/13. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-[(1-etoxi-karbonil-ciklohexil)-metil]-amid
TLC: $R_f=0,44$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével); kiindulási amin: 1-amino-metil-ciklohexán-karbonsav-etil-észter (EP-A-443 983).
- 36/14. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-[1-metil-spiro(indol-2-on-3,4'-piperidin)-amid]
TLC: $R_f=0,43$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével); kiindulási amin: 1-metil-spiro(indol-2-on-3,4'-piperidin) (WO-A-94/29 309).
37. példa
4(R)- vagy 4(S)-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-butylamid
100 mg (0,19 mmol) 4(R)- vagy 4(S)-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav (az alábbi 1. enantiomerből származik) és 37 ml (0,27 mmol) trietil-amin 3 ml N,N-dimetilformamiddal készített oldatát 0 °C-on 23 ml (0,23 mmol) butil-aminnal, majd 37 ml (0,23 mmol) di-etil-ciano-foszfónáttal kezeljük. 2 órán át szobahőmérsékleten végzett keverés után a reakcióelegyet betöményítjük, etil-acetáttal hígítjuk, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A vizes réteget etil-acetáttal háromszor tovább extraháljuk. A szerves rétegeket egyesítjük, nátrium-szulfáttal szárítjuk és betöményítjük. Ezután a maradékot flash-kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként metilén-klorid és metanol 98:2, majd 95:5 térfogatarányú elegyét használva. Így a cím szerinti vegyületet színtelen olajként kapjuk, amely állás közben lassan megszilárdul.
TLC: $R_f=0,27$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével);
[α]_D = -20,5 (c=1, metanol).
A kiindulási anyagot az alábbi módon állítjuk elő:
(a) 4(R)- vagy 4(S)-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-etil-észter
4,0 g (7,2 mmol) 4(R,S)-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-etil-észtert kromatografahmk 50×5 cm méretű Chiralcel® OD-prep. oszlopon, eluálószerként 980:20 térfogatarányú hexán/izopropanol elegyet+0,1 tömeg%-os trifluor-ecetsavat használva. Betöményítés után a cím szerinti vegyület két tiszta enantiomerjét (>99% ee) kapjuk sűrű, arany színű olajként.
HPLC (Chiralcel® OD – 250×4,6 mm): R_t (1. enantiomer)=8,63 perc, R_t (2. enantiomer) 9,36 perc (hexán és izopropanol 980:20 térfogatarányú elegyével).
(b) 4(R) vagy 4(S)-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav
6 ml 1 N nátrium-hidroxid-oldatot adunk szobahőmérsékleten 2,0 g (3,6 mmol) 4(R)- vagy 4(S)-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-etil-észter (1. enantiomer) 21 ml 2:1 térfogatarányú tetrahidrofurán/metanol eleggyel készített oldatához. 4 órán át végzett keverés után a reakcióelegyet betöményítjük, vízzel hígítjuk, majd jég hideg 2 N sósav-oldattal megsavanyítjuk. A kapott csapadékot leszűrjük, vízzel és kis mennyiségű hexánokkal mossuk, majd egy éjjelen át vákuumban 50 °C-on szárítjuk. Így a cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyagként kapjuk.
TLC: $R_f=0,11$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével); [α]_D = -31,1 (c=1, metanol).
A következő vegyületeket hasonló módon szintetizáljuk:
37/1. példa
4(R)- vagy 4(S)-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-[1(S)-hidroxil-metil-2-metil-propil]-amid
TLC: $R_f=0,34$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével); kiindulási amin: 2(S)-amino-3-metil-1-butanol.

- 37/2. példa
4(R)- vagy 4(S)-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pentánsav-N-[1(R)-hidroxi-metil-2-metil-propil]-amid
TLC: $R_f=0,24$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével); kiindulási amin: 2(R)-amino-3-metil-1-butanol.
38. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pent-2-énsav-N-butil-amid
100 mg (0,19 mmol) 4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N-metil-amino]-5,5-difenil-pent-2-énsav és 37 μ l (0,27 mmol) trietil-amin 3 ml N,N-dimetil-formamiddal készített oldatát 0 °C hőmérsékleten 23 μ l (0,23 mmol) butil-aminnal, majd 38 μ l (0,23 mmol) di-etil-ciano-foszfónáttal kezeljük. 4 órán át szobahőmérsékleten végzett keverés után a reakcióelegyet betöményítjük, etil-acetáttal hígítjuk, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A vizes réteget etil-acetáttal háromszor tovább extraháljuk. A szerves rétegeket egyesítjük, nátrium-szulfáttal szárítjuk és betöményítjük. A maradékot ezután flash-kromatográfiával tisztítjuk, eluálószerként metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyét használva. Így a cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyagként kapjuk.
TLC: $R_f=0,23$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
A kiindulási anyagot az alábbi módon állítjuk elő:
- (a) 4-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N-metil-amino]-5,5-difenil-pent-2-énsav
15 ml 1 N nátrium-hidroxid-oldatot adunk szobahőmérsékleten 5,0 g (9,1 mmol) 4-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N-metil-amino]-5,5-difenil-pent-2-énsav-etil-észter 60 ml 2:1 térfogatarányú tetrahidrofurán/metanol eleggyel készített oldatához. 5 órán át végzett keverés után a reakcióelegyet betöményítjük, vízzel hígítjuk, majd jéghideg 2 N sósavoldattal megsavanyítjuk. A kapott csapadékot leszűrjük, vízzel és kis mennyiségű hexánnal mossuk, majd egy éjjelen át vákuumban 50 °C-on szárítjuk, így a cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyagként kapjuk.
TLC: $R_f=0,08$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
A következő vegyületeket hasonló módon szintetizáljuk:
- 38/1. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pent-2-énsav-N-allil-amid
TLC: $R_f=0,31$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 38/2. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pent-2-énsav-N-[1(S)-hidroxi-metil-3-metil-butil]-amid {=4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pent-2-énsav-N-(L-leucin)-amid}
- TLC: $R_f=0,50$ (metilén-klorid és metanol 9:1 térfogatarányú elegyével).
- 38/3. példa
4-[N-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pent-2-énsav-N-(5-hidroxi-pentil)-amid
TLC: $R_f=0,39$ (metilén-klorid és metanol 9:1 térfogatarányú elegyével).
- 38/4. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pent-2-énsav-N-[2-(morfolin-4-il)-etil]-amid
TLC: $R_f=0,38$ (metilén-klorid és metanol 9:1 térfogatarányú elegyével).
- 38/5. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pent-2-énsav-N-(2-piridil-metil)-amid
TLC: $R_f=0,42$ (metilén-klorid és metanol 9:1 térfogatarányú elegyével).
- 38/6. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pent-2-énsav-N-[2-(2-piridil)-etil]-amid
TLC: $R_f=0,42$ (metilén-klorid és metanol 9:1 térfogatarányú elegyével).
- 38/7. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pent-2-énsav-N-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amid
TLC: $R_f=0,40$ (metilén-klorid és metanol 9:1 térfogatarányú elegyével).
- 38/8. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pent-2-énsav-N-[3-(morfolin-4-il)-propil]-amid
TLC: $R_f=0,37$ (metilén-klorid és metanol 9:1 térfogatarányú elegyével).
- 38/9. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pent-2-énsav-N-(D,L-epszilon-kaprolaktám-3-il)-amid
TLC: $R_f=0,33$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
- 38/10. példa
4-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-5,5-difenil-pent-2-énsav-N-ciklohexil-amid
TLC: $R_f=0,40$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével).
1. példa (folytatás)
A következő példák szerinti vegyületeket az 1. példában leírthoz hasonló módon szintetizáltuk:

- 1/4. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-[2-(3-piridil)-etil]-amid
TLC: $R_f=0,08$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével). 5
- 1/5. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-[2-(4-piridil)-etil]-amid
TLC: $R_f=0,09$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével). 10
- 1/6. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-(4-kinolinil-metil)-amid
TLC: $R_f=0,35$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével). 20
- 1/7. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-[2-(4-kinolinil)-etil]-amid
TLC: $R_f=0,38$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével). 25
- 1/8. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-(D,L-epszilon-kaprolaktám-3-il)-amid
TLC: $R_f=0,16$ (etil-acetáttal). 30
- 1/9. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-[1,3,4,5-tetrahidrobenzo-azepin-2-on-3-il]-amid
TLC: $R_f=0,44$ (etil-acetáttal), (a kiindulási amin, a 3-amino-1,3,4,5-tetrahidrobenzo-azepin-2-on leírása megtalálható például a Chem. Abstr. 99:53621d P szakirodalmi helyen). 40
- 1/10. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-(4-acetil-amino-4-fenil-piperidin-amid)
TLC: $R_f=0,14$ (etil-acetáttal) [a kiindulási amin, a 4-fenil-4-acetil-amino-piperidin [=N-(4-fenil-piperidin-4-il)-acetamid] leírása megtalálható például a Chem. Abstr. 117:26590d P szakirodalmi helyen]. 50
- 1/11. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-(4-karbamoil-4-fenil-piperidin-amid)
TLC: $R_f=0,14$ (etil-acetáttal) [a kiindulási amin, a 4-fenil-4-karbamoil-piperidin (=4-fenil-piperidin-4-karbonsavamid) leírása megtalálható például a Chem. Abstr. 84: 180165y szakirodalmi helyen]. 60
- 1/12. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-(4-fenil-szulfinil-metil-4-metoxi-piperidin-amid)
TLC: $R_f=0,14$ (etil-acetáttal), [a kiindulási amin, a 4-benzolszulfinil-metil-4-metoxi-piperidin leírása megtalálható a Biorg. Med. Chem. Lett. 4, 1951 (1994) szakirodalmi helyen].
- 1/13. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-[3-(2-piridil)-propil]-amid
TLC: $R_f=0,1$ (etil-acetáttal). 15
- 1/14. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-amid
TLC: $R_f=0,44$ (etil-acetáttal). 25
- 1/15. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-ciklohexil-amid
TLC: $R_f=0,6$ (etil-acetáttal). 30
- 1/16. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-cikloheptil-amid
TLC: $R_f=0,6$ (etil-acetáttal). 35
- 1/17. példa
A (4R)- és (4S)-4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-[2-(2-piridil)-etil]-amidot úgy állítjuk elő, hogy racém 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-[2-(2-piridil)-etil]-amidot (lásd az 1/2. példát) Chiracel® OD-prep. oszlopon (50×5 cm) kromatográfálunk, eluálószerként hexán és etanol 95:5 térfogatarányú elegyét használva. Betöményítés után a két tiszta enantiomert (ee>99%) színtelen olajokként kapjuk.
HPLC (Chiracel® OD-250×4,6 mm, hexán/etanol 95:5, áramlás 1 ml/perc, 3·10⁶ Pa): R_t (1. enantiomer)=30,26 perc, R_t (2. enantiomer)=38,09 perc. 40
5. példa (folytatás)
A következő példák szerinti vegyületeket az 5. példában leírthoz hasonló módon szintetizáltuk:
- 5/24. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(5-hidroxi-pentil)-amid
TLC: $R_f=0,1$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogatarányú elegyével). 50

- 5/25. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(4-metoxi-benzil)-amid
TLC: $R_f=0,34$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogat-arányú elegyével).
- 5/26. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(2-metil-allil)-amid
TLC: $R_f=0,3$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogat-arányú elegyével).
- 5/27. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-[2-(4-amino-fenil)-etil]-amid
TLC: $R_f=0,2$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogat-arányú elegyével).
- 5/28. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-[1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidropirazol-3-on-4-il]-amid
TLC: $R_f=0,08$ (etil-acetáttal).
A kiindulási vegyületként használt amin: 4-amino-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidropirazol-3-on (=4-amino-antipirin, például Fluka).
- 5/29. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-N-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(5-ciano-pentil)-amid
TLC: $R_f=0,17$ (etil-acetáttal).
- 5/30. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(D,L-epszilon-kaprolaktám-3-il)-amid
TLC: $R_f=0,16$ (etil-acetáttal).
- 5/31. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-[1-metil-2-(2-piridil)-etil]-amid
TLC: $R_f=0,1$ (etil-acetáttal).
- 5/32. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-[1-izopropil-2-(2-piridil)-etil]-amid
TLC: $R_f=0,2$ (etil-acetáttal).
4. példa (folytatás)
A következő példák szerinti vegyületeket a 4. példában leírthoz hasonló módon szintetizáltuk:
- 4/2. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-[4-(etoxi-karbonil)-fenil-szulfon]-amid
TLC: $R_f=0,45$ (etil-acetáttal).
- 4/3. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-[2-(metoxi-karbonil)-benzil-szulfon]-amid
TLC: $R_f=0,62$ (etil-acetáttal).
- 4/4. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(metil-szulfon)-amid
TLC: $R_f=0,35$ (etil-acetáttal).
- 4/5. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(2-metoxi-fenil-szulfon)-amid
TLC: $R_f=0,16$ (hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével).
- 4/6. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-(2-fenil-oxi-3-piridil-szulfon)-amid
TLC: $R_f=0,25$ (hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú elegyével).
- 4/7. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-[2-(2-klór-fenil)-etenil-szulfon]-amid
TLC: $R_f=0,27$ (metilén-klorid és metanol 95:5 térfogat-arányú elegyével).
- 4/8. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-[4-(N''-metil-karbamoil)-fenil-szulfon]-amid
0,1 g 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-[4-karboxi-fenil-szulfon]-amid, 0,01 g metil-amin-hidroklorid, 0,038 g N',N'-3-dimetil-amino-propil-N-etil-karbodiimid-hidroklorid és 0,048 g 4-dimetil-amino-piridin 8 ml metilén-kloriddal készített oldatát 18 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd a reakcióelegyet vákuumban betöményítjük és szilikagélen végzett kromatográfálással tisztítjuk, eluálószerként etil-acetátot használva. Így a cím szerinti vegyületet amorf, fehér szilárd anyagként kapjuk.
TLC: $R_f=0,14$ (etil-acetáttal).
- (a) A kiindulási anyag előállítása
A 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-[4-karboxi-fenil-szulfon]-amidot úgy állítjuk elő, hogy 2,5 g 4-[N'-metil-

N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-[4-(etoxi-karbonil)-fenil-szulfon]-amid (ez a 4/2. példa szerinti vegyület) 60 ml 1:1 térfogatarányú tetrahidrofurán/metanol eleggyel képzett oldatát 2,2 g lítium-hidroxid 15 ml vízzel készített oldatával kezeljük 1 órán át szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet 200 ml 0,05 N sósavoldattal hígítjuk és etil-acetáttal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket vízzel, majd telített nátrium-karbonát-oldattal mossuk és magnézium-szulfát fölött szárítjuk. Az oldószerek lehajtása után a cím szerinti vegyületet fehér, amorf szilárd anyagként kapjuk.
TLC: $R_f=0,05$ (etil-acetáttal).

A 4/8. példában leírthoz hasonló módon kapjuk az alábbi vegyületeket, a 4/8(a) példa szerinti karbonsavat a megfelelő aminokkal reagáltatva:

4/9. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-[4-(N'',N''-dimetil-karbamoil)-fenil-szulfon]-amid

TLC: $R_f=0,12$ (etil-acetáttal).

4/10. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-[[4-(N''-[2-(2-piridil)-etil]-karbamoil)-fenil-szulfon]]-amid

TLC: $R_f=0,4$ (metilén-klorid és metanol 9:1 térfogatarányú eleggyével).

4/11. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-[4-(N''-benzil-N''-metil-karbamoil)-fenil-szulfon]-amid

TLC: $R_f=0,26$ (etil-acetáttal).

4/12. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pentánsav-N-[4-(N''-(2-metoxi-benzil)-karbamoil)-fenil-szulfon]-amid

TLC: $R_f=0,43$ (etil-acetáttal).

39. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pent-2-énsav-N-[2-(2-piridil)-etil]-amid

A cím szerinti vegyületet úgy állítjuk elő, hogy az 1/2. példában leírt módszert használjuk, kivéve az 1.d) lépést, amelyben foszfonoecetsav-trietil-észter helyett trietil-2-foszfono-propionátot használunk. A cím szerinti vegyületet amorf, fehér szilárd anyagként kapjuk.
TLC: $R_f=0,09$ (etil-acetáttal).

39/1. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pent-2-énsav-N-(D,L-epszilon-kaprolaktám-3-il)-amid

A cím szerinti vegyületet a 39. példában leírthoz hasonló módon állítjuk elő.
TLC: $R_f=0,16$ (etil-acetáttal).

39/2. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pent-2-énsav-N-ciklohexil-amid

5 A cím szerinti vegyületet a 39. példában leírthoz hasonló módon állítjuk elő.

TLC: $R_f=0,34$ (hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú eleggyével).

40. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pentánsav-N-[2-(2-piridil)-etil]-amid

10 A cím szerinti vegyületet az 1. és a 3. példában leírthoz hasonló módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy az 1.d) lépésben foszfonoecetsav-trietil-észter helyett trietil-2-foszfono-propionátot használunk. A cím szerinti vegyületet amorf, fehér szilárd anyagként kapjuk.
TLC: $R_f=0,07$ (etil-acetáttal).

20

1. példa (folytatás)

A következő példák szerinti vegyületeket az 1. példában leírthoz hasonló módon szintetizáltuk, de 3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil-klorid helyett a megfelelő benzoil-kloridot vagy piridin-karbonsav-kloridot használtuk.

25

1/18. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-diklór-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-(2-metoxi-benzil)-amid

30 Fehér kristályok, 189–191 °C olvadásponttal.

1/19. példa

4-[N'-Metil-N'-(3-metoxi-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-(2-metoxi-benzil)-amid

35 TLC: $R_f=0,39$ (etil-acetáttal).

1/20. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-dimetil-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-(2-metoxi-benzil)-amid

40 Fehér kristályok, 180–182 °C olvadásponttal.

1/21. példa

4-[N'-Metil-N'-(2,4-dimetil-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-(2-metoxi-benzil)-amid

45 TLC: $R_f=0,2$ (hexán és etil-acetát 1:1 térfogatarányú eleggyével).

1/22. példa

4-[N'-Metil-N'-(3-nitro-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-(2-metoxi-benzil)-amid

50 Fehér kristályok, 166–168 °C olvadásponttal.

1/23. példa

4-[N'-Metil-N'-(2-piridil-karbonil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-(2-metoxi-benzil)-amid

55 TLC: $R_f=0,16$ (etil-acetáttal).

18. példa (folytatás)

60 A következő példák szerinti vegyületeket a 18. példában leírthoz hasonló módon szintetizáltuk:

- 18/28. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(D-leucin)-amid
R_f=0,17 (etil-acetáttal); a felhasznált kiindulási amin: D-leucin [= (R)-2-amino-4-metil-1-pentanol].
- 18/29. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(2-fenil-etil)-amid
R_f=0,40 (etil-acetáttal).
- 18/30. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-[1,3,4,5-tetrahydroazepin-2-on-3-il]-amid
R_f=0,025 (etil-acetáttal).
19. példa (folytatás)
A következő példák szerinti vegyületeket a 19. példában leírthoz hasonló módon szintetizáltuk:
- 19/9. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-benzil-amid
R_f=0,46 (etil-acetát és hexán 3:1 térfogatarányú elegyével).
- 19/10. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(2-fenil-etil)-amid
R_f=0,38 (etil-acetáttal).
- 19/11. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-[1,3,4,5-tetrahydrobenzo-azepin-2-on-3-il]-amid
R_f=0,425 (etil-acetáttal).
- 19/12. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-benzoiil-metil-amid
R_f=0,38 (etil-acetáttal); a felhasznált kiindulási amin: fenacil-amin.
- 19/13. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(D,L-epszilon-kaprolaktám-3-il)-amid
R_f=0,29 (etil-acetáttal); a felhasznált kiindulási amin: D,L-3-amino-epszilon-kaprolaktám [= (R,S)-3-amino-hexahidroazepin-2-on].
- 19/14. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(1-naftil-metil)-amid
R_f=0,41 (etil-acetáttal).
- 19/15. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(2-metoxi-benzil)-amid
R_f=0,47 (etil-acetáttal).
- 19/16. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-ciklohexil-amid
R_f=0,39 (etil-acetáttal).
26. példa (folytatás)
A következő példák szerinti vegyületeket a 26. példában leírthoz hasonló módon szintetizáltuk:
- 26/10. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pentánsav-N-(D,L-epszilon-kaprolaktám-3-il)-amid {=4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pentánsav-N-(hexahidroazepin-2-on-3-il)-amid}
R_f=0,19 (etil-acetáttal).
- 26/11. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pentánsav-N-[1,3,4,5-tetrahydrobenzo-azepin-2-on-3-il]-amid
R_f=0,42 (etil-acetáttal).
- 26/12. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pentánsav-N-ciklohexil-amid
R_f=0,44 (etil-acetáttal).
- 26/13. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pentánsav-N-(D-leucin)-amid
R_f=0,26 (etil-acetáttal).
- 26/14. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pentánsav-N-(3-N'',N''-dimetil-amino-propil)-amid
R_f=0,025 (etil-acetáttal).
- 26/15. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pentánsav-N-(2-metoxi-benzil)-amid
R_f=0,48 (etil-acetáttal).
- 26/16. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pentánsav-N-benzil-amid
R_f=0,61 (etil-acetáttal).

- 26/17. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pentánsav-N-(2-fenil-etil)-amid
R_f=0,61 (etil-acetáttal).
- 26/18. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pentánsav-N-[1-(1-naftil)-etil]-amid
R_f=0,595 (etil-acetáttal); a felhasznált kiindulási amin:
1-(1-amino-etil)-naftalin.
- 26/19. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pentánsav-N,N-dimetil-amid
R_f=0,30 (etil-acetáttal).
27. példa (folytatás)
A következő példák szerinti vegyületeket a 27. példában leírthoz hasonló módon szintetizáltuk:
- 27/10. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(D,L-epszilon-kaprolaktám-3-il)-amid
R_f=0,29 (metilén-klorid és metanol 19:1 térfogatarányú elegyével).
- 27/11. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-[1,3,4,5-tetrahidrobenzo-azepin-2-on-3-il]-amid
R_f=0,33 (etil-acetáttal).
- 27/12. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-benzil-amid
R_f=0,45 (etil-acetáttal).
- 27/13. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(2-fenil-etil)-amid
R_f=0,52 (etil-acetáttal).
- 27/14. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(2-metoxi-benzil)-amid
R_f=0,51 (etil-acetáttal).
- 27/15. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-ciklohexil-amid
R_f=0,42 (etil-acetáttal).
- 27/16. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pent-2-énsav-(4-acetil-amino-4-fenil-piperidin-amid)
5 R_f=0,725 (metilén-klorid és metanol 5:1 térfogatarányú elegyével).
- 27/17. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(3-N'',N''-dimetil-amino-propil)-amid
10 R_f=0,015 (etil-acetáttal).
- 27/18. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(D-leucin)-amid
15 R_f=0,125 és 0,20 (diasztereomer) (etil-acetáttal).
- 27/19. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-(L-leucin)-amid
20 R_f=0,14 és 0,24 (diasztereomer) (etil-acetáttal).
- 27/20. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-etil-amid
25 R_f=0,29 (etil-acetáttal).
- 27/21. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-butyl-amid
30 R_f=0,35 (etil-acetáttal).
- 27/22. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N,N-dietil-amid
35 R_f=0,27 (etil-acetáttal).
- 27/23. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pent-2-énsav-(4-dimetil-amino-piperidin-amid)
40 R_f=0,015 (etil-acetáttal).
- 27/24. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-pent-2-énsav-N-[1-(1-naftil)-etil]-amid
45 R_f=0,49 és 0,56 (diasztereomerek) (etil-acetáttal).
20. példa (folytatás)
A következő példák szerinti vegyületeket a 20. példában leírthoz hasonló módon szintetizáltuk:
- 20/10. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoiil)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-[1,3,4,5-tetrahidrobenzoazepin-2-on-3-il]-amid
55 R_f=0,20 (metilén-klorid és metanol 15:1 térfogatarányú elegyével).
- 60
- 55

- 20/11. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-(D,L-epszilon-kaprolaktám-3-il)-amid
R_F=0,20 (metilén-klorid és metanol 19:1 térfogatarányú elegyével). 5
- 20/12. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-ciano-metil-amid
R_F=0,53 (metilén-klorid és metanol 15:1 térfogatarányú elegyével). 10
- 20/13. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-amid]
R_F=0,43 (etil-acetát és hexán 4:1 térfogatarányú elegyével). 15
- 20/14. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-(2-metoxi-benzil)-amid
R_F=0,16 (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével). 20
- 20/15. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-(4-fenil-szulfonil-metil-4-metoxi-piperidin-amid)
R_F=0,68 (metilén-klorid és metanol 15:1 térfogatarányú elegyével). 30
- 20/16. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-(1-benzil-4-metoxi-karbonil-piperidin-4-il)-amid
R_F=0,08 (metilén-klorid és metanol 15:1 térfogatarányú elegyével). 35
- 20/17. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-[2-(N''-metil-karbamoil)-propil]-amid
R_F=0,14 (metilén-klorid és metanol 15:1 térfogatarányú elegyével); a felhasznált kiindulási amin: 3-amino-2,N-dimetil-propionamid. 45
- 20/18. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-(1,1-dimetil-1-karbamoil-metil)-amid
R_F=0,15 (etil-acetáttal); a felhasznált kiindulási amin: 2-amino-2-metil-propionamid. 50
- 20/19. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-ciklohexil-amid
R_F=0,44 (metilén-klorid és metanol 19:1 térfogatarányú elegyével). 55
- 20/20. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-ciklopentil-amid
R_F=0,44 (metilén-klorid és metanol 19:1 térfogatarányú elegyével). 5
- 20/21. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-ciklopropil-amid
R_F=0,33 (metilén-klorid és metanol 19:1 térfogatarányú elegyével). 10
- 20/22. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pentánsav-N-(2-metil-fenil-szulfon)-amid
R_F=0,42 (metilén-klorid és metanol 15:1 térfogatarányú elegyével). 15
21. példa (folytatás)
A következő példák szerinti vegyületeket a 21. példában leírthoz hasonló módon szintetizáltuk: 20
- 21/10. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-[1,3,4,5-tetrahidrobenzo-azepin-2-on-3-il]-amid
R_F=0,18 (etil-acetát és hexán 4:1 térfogatarányú elegyével). 25
- 21/11. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-(D,L-epszilon-kaprolaktám-3-il)-amid
R_F=0,12 (etil-acetát és hexán 4:1 térfogatarányú elegyével). 35
- 21/12. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-ciklohexil-amid
R_F=0,30 (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével). 40
- 21/13. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-cikloheptil-amid
R_F=0,23 (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével). 45
- 21/14. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-ciklopentil-amid
R_F=0,125 (metilén-klorid és metanol 19:1 térfogatarányú elegyével). 50
- 21/15. példa
4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoi)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-ciklobutil-amid
R_F=0,40 (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével). 55

21/16. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-ciklopropil-amid
R_f=0,195 (metilén-klorid és metanol 19:1 térfogatarányú elegyével).

21/17. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-(kromon-3-il-metil)-amid
R_f=0,27 (metilén-klorid és metanol 15:1 térfogatarányú elegyével); a felhasznált kiindulási amin: 3-amino-metil-1-benzo-pirán-4-on.

21/18. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-[4-(2-pirimidil)-piperazin-amid]
R_f=0,44 (metilén-klorid és metanol 19:1 térfogatarányú elegyével).

41. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-2-metil-pent-2-énsav-N-(D,L-epszilon-kaprolaktám-3-il)-amid
A cím szerinti vegyületet pontosan a 19. példában leírthoz hasonló módon szintetizáltuk, azzal az eltéréssel, hogy a 18. példa (f) lépésében foszfonoecetsav-trietil-észter helyett trietil-2-foszfono-propionátot használtunk.
R_f=0,31 (etil-acetáttal).

42. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-2-metil-pent-2-énsav-N-ciklohexil-amid
A cím szerinti vegyületet pontosan a 19. példában leírt eljárással állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a 18. példa (f) lépésében foszfonoecetsav-trietil-észter helyett trietil-2-foszfono-propionátot használtunk.
R_f=0,45 (etil-acetáttal).

43. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-2-metil-pent-2-énsav-N-(D,L-epszilon-kaprolaktám-3-il)-amid
A cím szerinti vegyületet pontosan a 27. példában leírt eljárással állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a 26. példa (f) lépésében foszfonoecetsav-trietil-észter helyett trietil-2-foszfono-propionátot használtunk.

44. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-H-indol-3-il)-2-metil-pent-2-énsav-N-ciklohexil-amid
A cím szerinti vegyületet pontosan a 27. példában leírt eljárással állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a 26. példa (f) lépésében foszfonoecetsav-trietil-észter helyett trietil-2-foszfono-propionátot használtunk.
R_f=0,46 (etil-acetáttal).

45. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(naft-2-il)-2-metil-pent-2-énsav-N-(D,L-epszilon-kaprolaktám-3-il)-amid
5 A cím szerinti vegyületet pontosan a 21. példában leírt eljárással állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a 20. példa (f) lépésében foszfonoecetsav-trietil-észter helyett trietil-2-foszfono-propionátot használtunk.
R_f=0,15 (etil-acetát és hexán 4:1 térfogatarányú elegyével).

46. példa

4-[N'-Metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(naft-2-il)-2-metil-pent-2-énsav-N-ciklohexil-amid
15 A cím szerinti vegyületet pontosan a 21. példában leírt eljárással állítottuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a 20. példa (f) lépésében foszfonoecetsav-trietil-észter helyett trietil-2-foszfono-propionátot használtunk.
20 R_f=0,36 (etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyével).

A)–E) példák: gyógyászati kompozíciók

25 A) példa: 50 mg hatóanyag-tartalmú tabletták
Összetétel (10 000 tablettá)
Hatóanyag 500,0 g
Laktóz 500,0 g
Burgonyakeményítő 352,0 g
30 Zselatin 8,0 g
Talkum 60,0 g
Magnézium-sztearát 10,0 g
Szilícium-dioxid (nagy diszperzitású) 20,0 g
Etanol q.s.
35 A hatóanyagot összekeverjük a laktózzal és 292 g burgonyakeményítővel, majd a keveréket a zselatin etanolos oldatával megnedvesítjük és szitán átszemcsézzük. Száradás után a maradék burgonyakeményítőt, a magnézium-sztearátot, a talkumot és a szilícium-dioxidot hozzákeverjük, és a keveréket 145,0 mg súlyú olyan tablettákká sajtoljuk, amelyek 50,0 mg hatóanyagot tartalmaznak. Kívánt esetben a tablettákat el lehet látni osztóvájattal finomabb dózisdagoláshoz.

45 B) példa: 100 mg hatóanyag-tartalmú, filmbevonatú tabletták
Összetétel (1000 filmbevonatú tablettá)
Hatóanyag 100,0 g
Laktóz 100,0 g
50 Burgonyakeményítő 70,0 g
Talkum 8,5 g
Kalcium-sztearát 1,5 g
Hidroxi-propil-metil-cellulóz 2,36 g
Sellak 0,64 g
55 Víz q.s.
Diklór-metán q.s.

60 A hatóanyagot, a laktózt és 40 g kukoricakeményítőt összekeverünk, majd a keveréket 15 g kukoricakeményítőtől és vízből melegítéssel készített péppel megnedvesítjük, ezután pedig szemcsézzük. A szem-

cséket megszáritjuk, és a kukoricakeményítő maradékát, a talkumot és a kalcium-sztearátot a szemcsékkel összekeverjük. A keveréket 280 mg súlyú tablettákká sajtoljuk, amelyeket azután bevonunk a hidroxipropilmetil-cellulóz és a sellak diklór-metánnal készített oldatával. Így a filmbevonatú tabletták végleges súlya 283 mg.

C) példa: 100 mg hatóanyag-tartalmú keményszselatin-kapszulák

Összetétel (1000 kapszula)

Hatóanyag	100,0 g
Laktóz	250,0 g
Mikrokristályos cellulóz	30,0 g
Nátrium-lauril-szulfát	2,0 g
Magnézium-sztearát	8,0 g

A nátrium-lauril-szulfátot 0,2 mm lyukbőségű szitán keresztül hozzáadjuk a liofilizált hatóanyaghoz. A két komponenst, benseleg összekeverjük. Azután először a laktózt adjuk hozzá egy 0,6 mm lyukbőségű szitán keresztül, utána pedig a mikrokristályos cellulózt egy 0,9 mm lyukbőségű szitán keresztül, majd mind a négy komponenst 10 percen át benseleg elegyítjük. Végül a magnézium-sztearátot adjuk hozzá 0,8 mm lyukbőségű szitán keresztül. 3 percen át tartó további keverés után a kapott kompozícióból 390 mg-ot viszünk be 0 méretű keményszselatin-kapszulákba.

D) példa: Injekciós infúziós oldat, 2,5 ml-es ampullánként 5 mg hatóanyag-tartalommal

Összetétel (1000 ampulla)

Hatóanyag	5,0 g
Nátrium-klorid	22,5 g
Foszfátbufferoldat (pH: 7,4)	300,0 g
Ásványmentesített víz	ad 2500,0 ml

A hatóanyagot és a nátrium-kloridot feloldjuk 1000 ml ásványmentesített vízben, és az oldatot mikrofilteren átszűrjük. A foszfátbufferoldatot hozzáadjuk a szűrlethez, és az elegyet ásványmentesített vízzel 2500 ml-re feltöltjük. Egységdózisalakok előállításához az elegyből 2,5 ml térfogatú részeket viszünk üvegampullákba, amelyek így 5 mg hatóanyagot tartalmaznak.

E) példa: Inhalációs szuszpenzió, amely hajtóanyagot tartalmaz és 0,1 tömeg% hatóanyagot tartalmazó szilárd aeroszolt képez

Összetétel:	Tömeg%
Hatóanyag, mikronizálva	0,1
Szorbitán-trioleát	0,5
A) hajtóanyag (triklór-trifluor-etán)	4,4
B) hajtóanyag (diklór-difluor-metán) és 1,2-Diklór-tetrafluor-etán	15,0 80,0

A hatóanyagot nedvesség kizárása mellett szuszpendáljuk triklór-trifluor-etánban, hozzáadjuk a szorbitán-trioleátot, szokásos homogenizálóberendezést használva. A szuszpenziót bevisszük egy mérőszelappal felszerelt aeroszoltartályba. A tartályt lezárjuk és nyomás alatt feltöltjük a B) hajtóanyaggal.

Farmakológiai vizsgálatok

Az alábbi táblázatban felsorolt példákban leírt eljárással előállított találmány szerinti (I) képletű vegyületeknek a P anyag megkötésére gyakorolt hatását vizsgáltuk a következő módon. Meghatároztuk, hogy a találmány szerinti vegyületek milyen mértékben gátolják a H³-jelzett P anyag borjúretinához (bovine retina) való kötődését radioreceptoros vizsgálat során H. Bittiger, Ciba Foundation Symposium 91 (1982)-ben leírtak alapján. A vizsgálat eredményét IC₅₀-értékekkel fejeztük ki.

Példa	IC ₅₀ (μM)
1	0,025
1/2	0,027
1/8	0,00076
1/15	0,0085
13/3	0,065
19/13	0,0053
20/10	0,008
27/17	0,015
36/12	0,003
38/5	0,01

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben
 R₁ jelentése aril- vagy heteroarilcsoport;
 R₂ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil- vagy aril-(rövid szénláncú alkil)-csoport;
 R₃ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, aril- vagy heteroarilcsoport;
 R₄ jelentése aril- vagy heteroarilcsoport;
 X jelentése 1–7 szénatomos alkilén-, 2–7 szénatomos alkenilén- vagy 4–7 szénatomos alkandienilén-csoport;
 Am jelentése aminocsoport vagy –NR₅R₆ általános képletű csoport, ahol
 R₅ jelentése hidrogénatom, szubsztituálatlan vagy szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoport, szubsztituálatlan vagy szubsztituált rövid szénláncú alkenilcsoport, szubsztituálatlan vagy szubsztituált rövid szénláncú alkinilcsoport, szubsztituálatlan vagy szubsztituált cikloalkilcsoport, szubsztituálatlan vagy szubsztituált cikloalkil-(rövid szénláncú alkil)-csoport, szubsztituálatlan vagy szubsztituált (aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport, szubsztituálatlan vagy szubsztituált benzo-(aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport, arilcsoport, aril-(rövid szénláncú alkil)-csoport, részben hidratált heteroarilcsoport, heteroarilcsoport, heteroaril-(rövid szénláncú alkil)-csoport, részben hidratált heteroaril-(rövid szénláncú alkil)-csoport vagy (szubsztituálatlan vagy szubsztituált rövid szénláncú al-

kilsubstituálatlan vagy -szubsztituált rövid szénláncú alkenil-, aril- vagy heteroaril)-szulfonil-csoport;

R₆ jelentése hidrogénatom, szubsztituálatlan vagy szubsztituált rövid szénláncú alkil-, szubsztituálatlan vagy szubsztituált rövid szénláncú alkenil-, szubsztituálatlan vagy szubsztituált rövid szénláncú alkinil-, aril-, heteroaril- vagy acilcsoport; vagy

R₅ és R₆ jelentése az aminonitrogénnel együtt egy aza-(cikloalkil, cikloalkenil, cikloalkinil), részben hidratált heteroaril vagy heteroarilcsoport, mely egy gyűrű nitrogénatomon keresztül kapcsolódik, és az aminonitrogén mellett további heteroatomokat, így nitrogénatomot, oxigénatomot és kénatomot tartalmazhat, és szubsztituálatlan vagy szubsztituált;

ahol a fenti csoportoknál az

„arilcsoport” szubsztituálatlan vagy egy vagy több szubsztituenst tartalmazó fenil- vagy naftilcsoportot jelent, és ezek szubsztituensei az alábbi csoportba tartoznak: halogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, halogén-(rövid szénláncú alkilcsoport), (hidroxil vagy rövid szénláncú alkanol-oxi)-(rövid szénláncú alkil)-csoport, (rövid szénláncú alkoxi)-(rövid szénláncú alkil)-csoport, (amino vagy rövid szénláncú alkanol-amino)-(rövid szénláncú alkanol-amino)-(rövid szénláncú alkil)-csoport, (rövid szénláncú alkil-amino)-(rövid szénláncú alkil)-csoport, di(rövid szénláncú alkil-amino)-(rövid szénláncú alkil)-csoport, (piperidinil, morfolinil vagy tiomorfolinil)-(rövid szénláncú alkil)-csoport, (imidazolil vagy piridil)-(rövid szénláncú alkil)-csoport, merkaptó-(rövid szénláncú alkil)-csoport, (rövid szénláncú alkil)-(tio, szulfinil vagy szulfonil)-(rövid szénláncú alkil)-csoport, karboxi(rövid szénláncú alkil)-csoport, (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-(rövid szénláncú alkil)-csoport, karbamoil-(rövid szénláncú alkil)-csoport, (rövid szénláncú alkil)-karbamoil-(rövid szénláncú alkil)-csoport, di(rövid szénláncú alkil)-karbamoil-(rövid szénláncú alkil)-csoport, rövid szénláncú alkinilcsoport, cikloalkilcsoport, (hidroxil- vagy rövid szénláncú alkil)-cikloalkil-csoport, cikloalkil-(rövid szénláncú alkil)-csoport, fenilcsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxicsoport, fenil-(rövid szénláncú alkoxi)-csoport, (rövid szénláncú alkanol-oxi)-csoport, 1–3 szénatomos alkil-dioxi-csoport, fenil-(rövid szénláncú alkoxi)-csoport, karboxi-(rövid szénláncú alkoxi)-csoport, (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-(rövid szénláncú alkoxi)-csoport, karbamoil-(rövid szénláncú alkoxi)-csoport, (rövid szénláncú alkil)-karbamoil-(rövid szénláncú alkoxi)-csoport, di(rövid szénláncú alkil)-karbamoil-(rövid szénláncú alkoxi)-csoport, rövid szénláncú alkenil-oxi-csoport, aminocsoport, (rövid szénláncú alkil)-amino-csoport, di(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport, (rövid szénláncú alkanol)-amino-csoport, piperidinilcsoport, piperazinilcsoport, morfolinilcsoport, tiomorfolinilcsoport, merkaptocsoport, (rövid szénláncú alkil)-(tio-, szulfinil- vagy szulfonil)-csoport, karboxi-(rövid szénláncú alkil)-tio-csoport, (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-(rövid szénláncú alkil)-tio-cso-

port, fenil-tio-csoport, fenil-(rövid szénláncú alkil)-tio-csoport, karboxilcsoport, (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, (rövid szénláncú alkil)-karbamoil-csoport, di(rövid szénláncú alkil)-karbamoil-csoport, cianocsoport, nitrocsoport, rövid szénláncú alkanolcsoport, halogén-(rövid szénláncú alkanol)-csoport és benzilcsoport;

„heteroarilcsoport” egy 5 vagy 6 tagú monociklusos aromás heterociklusos csoportot jelent, mely egy vagy több nitrogénatomot, oxigénatomot vagy kénatomot gyűrű-heteroatomként tartalmaz, vagy a heteroarilcsoport egy biciklusos csoportot jelent, mely a fenti 5 vagy 6 tagú heterociklusból és egy kondenzált benzolgyűrűből áll, és a heteroarilcsoport szubsztituálatlan vagy szubsztituált egy vagy több, az alábbi csoportból kiválasztott szubsztituenssel: rövid szénláncú alkilcsoport, halogén-(rövid szénláncú alkil)-csoport, halogénatom, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-csoport, aminocsoport, (rövid szénláncú alkil)-amino-csoport, di(rövid szénláncú alkil)-amino-csoport, nitrocsoport, rövid szénláncú alkanolcsoport, halogén-(rövid szénláncú alkanol)-csoport, karboxilcsoport, (rövid szénláncú alkoxi)-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, (rövid szénláncú alkil)-karbamoil-csoport, di(rövid szénláncú alkil)-karbamoil-csoport és cianocsoport; és a „rövid szénláncú” kifejezés a fenti csoportok mindegyikénél legfeljebb 7 szénatomot tartalmazó csoportot jelöl.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

R₁ jelentése fenilcsoport vagy piridilcsoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva vagy egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicsoporttal vagy nitrocsoporttal;

R₂ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport vagy fenil-(rövid szénláncú alkil)-csoport, ahol a fenilcsoport szubsztituálatlan vagy pedig szubsztituálva van egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxi-csoporttal;

R₃ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, fenilcsoport, naftilcsoport vagy indolilcsoport, amelyek szubsztituálatlanok, vagy pedig szubsztituálva vannak 1 vagy 2 rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxi-csoporttal;

R₄ jelentése fenilcsoport, naftilcsoport vagy indolilcsoport, amelyek szubsztituálatlanok, vagy pedig szubsztituálva vannak egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxicsoporttal;

X jelentése 1–7 szénatomos alkilencsoport, 2–7 szénatomos alkenilencsoport vagy 4–7 szénatomos alkándienilencsoport; és

Am jelentése –NR₅R₆ általános képletű csoport, amelyben

- R₅ jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van 1–3 rövid szénláncú alkilcsoporttal, halogén-rövid szénláncú alkilcsoporttal, cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicssoporttal, aminocsoporttal, rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, piperidinocsoporttal, morfolinocsoporttal, tiomorfolinocsoporttal, nitrocsoporttal, rövid szénláncú alkanoilcsoporttal, halogén-rövid szénláncú alkanoilcsoporttal, karboxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal, karbamoilcsoporttal, rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal, cianocsoporttal, N-rövid szénláncú alkil-N-fenil-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal; vagy (fenil vagy piridil)-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal, ahol a fenil- vagy piridilcsoport szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicssoporttal vagy halogénatommal;
- aril-rövid szénláncú alkilcsoport, amelyben az arilcsoport definíciója megegyezik az R₅ csoport aril jelentésével kapcsolatban adottal, és amely szubsztituálatlan, vagy pedig a rövid szénláncú alkilcsoporton szubsztituálva van;
- heteroarilgyök az alábbi csoportból kiválasztva: pirrolicsoport, pirazolicsoport, imidazolicsoport, triazolicsoport, tetrazolicsoport, furanicsoport, tienilcsoport, izoxazolicsoport, oxazolicsoport, oxadiazolicsoport, izotiazolicsoport, tiazolicsoport, tiadiazolicsoport, piridilcsoport, piridazinilcsoport, pirimidinilcsoport, pirazinilcsoport, triazinilcsoport, indolilcsoport, izoindolilcsoport, benzimidazolilcsoport, benzo-triazolil-csoport, benzo-furanil-csoport, benzo-tienil-csoport, benzoxazolicsoport, benzo-tiazolil-csoport, benzo-piranil-csoport, kinolinilcsoport és izokinolinilcsoport, amely heteroarilgyök szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van 1–3 gyökkel az alábbi csoportból kiválasztva: rövid szénláncú alkilcsoport, halogén-rövid szénláncú alkilcsoport, halogénatom, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxicssoport, aminocsoport, rövid szénláncú alkil-amino-csoport, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoport, nitrocsoport, rövid szénláncú alkanoilcsoport, halogén-rövid szénláncú alkanoilcsoport, karboxilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoport, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoport, cianocsoport, fenilcsoport, (rövid szénláncú alkilcsoport, trifluor-metil-csoport, halogénatom, hidroxilcsoport vagy rövid szénláncú alkoxi)-fenil-csoport vagy oxocsoport;
- heteroaril-rövid szénláncú alkilcsoport, ahol a heteroarilcsoport definíciója megegyezik az R₅ heteroarilcsoport kapcsán adott meghatározás szerintivel;
- részben hidrált heteroarilgyök az alábbi csoportból kiválasztva: dihidropirrolilcsoport, dihidropirazolilcsoport, dihidroimidazolilcsoport, dihidrofuranilcsoport, dihidro-
- tienilcsoport, dihidrooxazolilcsoport, dihidrotiazolilcsoport, dihidropiridilcsoport és dihidropirimidinilcsoport, amely részben hidrált heteroarilgyök szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva lehet 1–3 gyökkel az alábbi csoportból kiválasztva: rövid szénláncú alkilcsoport, halogén-rövid szénláncú alkilcsoport, halogénatom, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxicssoport, aminocsoport, rövid szénláncú alkil-amino-csoport, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoport, nitrocsoport, rövid szénláncú alkanoilcsoport, halogén-rövid szénláncú alkanoilcsoport, karboxilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoport, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoport, cianocsoport, fenilcsoport, (rövid szénláncú alkilcsoport, trifluor-metil-csoport, halogénatom, hidroxilcsoport vagy rövid szénláncú alkoxi)-fenil-csoport vagy oxocsoport;
- részben hidrált heteroaril-rövid szénláncú alkilcsoport, ahol a részben hidrált heteroarilcsoport meghatározása ugyanaz, mint az R₅ gyök részben hidratált heteroarilcsoportjáé;
- rövid szénláncú alkilcsoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van 1–3 gyökkel az alábbi csoportból kiválasztva: karboxilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoport, karbamoilcsoport, rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoport, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoport, cianocsoport, aminocsoport, rövid szénláncú alkil-amino-csoport, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoport, piperidinocsoport, morfolinocsoport, tiomorfolinocsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxicssoport, halogénatom, rövid szénláncú alkanoilcsoport vagy benzoilcsoport;
- 3–7 szénatomos alkenilcsoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van karboxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal;
- 3–7 szénatomos alkinilcsoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van karboxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal;
- cikloalkilcsoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, karboxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal;
- cikloalkil-rövid szénláncú alkilcsoport, ahol a cikloalkilcsoport meghatározása megegyezik az R₅ szubsztituens cikloalkilcsoportjának meghatározásával;
- (aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van oxocsoporttal, rövid szénláncú alkilcsoport, fenil-rövid szénláncú alkilcsoport, (rövid szénláncú alkil, trifluor-metil, halogén, hidroxil vagy rövid szénláncú alkoxi)-fenil-rövid szénláncú alkilcsoport, karboxilcsoport vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoport;
- benzo-(aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van a cikloalifás gyűrűn egy oxocsoporttal és szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van a benzolgyűrűn egy rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxicssoporttal;
- rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoport;

tuálatlan, vagy pedig szubsztituálva van 1–3 szubsztituenssel az alábbi csoportból kiválasztva: rövid szénláncú alkilcsoport, halogén-rövid szénláncú alkilcsoport, halogénatom, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxicssoport, aminocsoport, rövid szénláncú alkil-amino-csoport, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoport, piperidinocsoport, morfolinocsoport, tiomorfolinocsoport, nitrocsoport, rövid szénláncú alkanoilcsoport, halogén-rövid szénláncú alkanoilcsoport, karboxilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport, karbamoilcsoport, rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoport, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoport vagy cianocsoport;

aril-rövid szénláncú alkilcsoport, amelyben az arilcsoport meghatározása megegyezik az R_5 szubsztituens arilcsoport jelentésével kapcsolatban adottal, és amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van a rövid szénláncú alkilcsoporton hidroxilcsoporttal; heteroarilgyök az alábbi csoportból kiválasztva: pirrolcsoport, pirazolcsoport, imidazolcsoport, triazolcsoport, tetrazolcsoport, furanilcsoport, tienilcsoport, izoxazolcsoport, oxazolcsoport, oxadiazolcsoport, izotiazolcsoport, tiazolcsoport, tiadiazolcsoport, piridilcsoport, piridazinilcsoport, pirimidinilcsoport, pirazinilcsoport, triazinilcsoport, indolilcsoport, izoindolilcsoport, benzimidazolilcsoport, benzo-triazolil-csoport, benzo-furanil-csoport, benzo-tienil-csoport, benzoxazolilcsoport, benzo-tiazolil-csoport, kinolinilcsoport vagy izokinolinilcsoport, amely heteroarilgyök szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva lehet 1–3 rövid szénláncú alkilcsoporttal, halogén-rövid szénláncú alkilcsoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicssoporttal, aminocsoporttal, rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, nitrocsoporttal, rövid szénláncú alkanoilcsoporttal, halogén-rövid szénláncú alkanoilcsoporttal, karboxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal, karbamoilcsoporttal, rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal vagy cianocsoporttal;

heteroaril-rövid szénláncú alkilcsoport, ahol a heteroarilcsoport meghatározása megegyezik az R_5 szubsztituens heteroarilcsoport jelentésével kapcsolatban adottal;

rövid szénláncú alkilcsoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van 1–3 karboxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal, karbamoilcsoporttal, rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal, cianocsoporttal, aminocsoporttal, rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, piperidinocsoporttal, morfolinocsoporttal, tiomorfolinocsoporttal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicssoporttal, halogénatommal, rövid szénláncú alkanoilcsoporttal vagy benzoilcsoporttal;

3–7 szénatomos alkenilcsoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van karboxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal;

3–7 szénatomos alkinilcsoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van karboxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal;

5 cikloalkilcsoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, karboxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal;

10 cikloalkil-rövid szénláncú alkilcsoport, amelyben a cikloalkilcsoport meghatározása megegyezik az R_5 szubsztituens cikloalkilcsoport jelentésével kapcsolatban adottal;

(aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van egy oxocsoporttal; vagy

15 aril-szulfonil-csoport, ahol az arilcsoport meghatározása megegyezik az R_5 szubsztituens arilcsoport jelentésével kapcsolatban adottal;

R_6 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxil-rövid szénláncú alkilcsoport, (karboxi, rövid szénláncú alkoxi-karbonil, karbamoil, rövid szénláncú alkil-karbamoil, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil vagy ciano)-rövid szénláncú alkilcsoport, 3–7 szénatomos alkenilcsoport vagy

20 3–7 szénatomos alkinilcsoport;

25 vagy az $-NR_5R_6$ általános képletű csoport jelentése gyűrűs aminocsoport az alábbi csoportból kiválasztva:

30 aza-cikloalkán-1-il-csoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van 1 vagy 2 rövid szénláncú alkilcsoporttal, hidroxil-rövid szénláncú alkilcsoporttal, ciano-rövid szénláncú alkilcsoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, rövid szénláncú alkanoil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxi-csoporttal, fenilcsoporttal vagy

35 (rövid szénláncú alkil, trifluor-metil, halogén, hidroxil vagy rövid szénláncú alkoxi)-fenil-csoporttal, diaza-cikloalkán-1-il-csoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van fenilcsoporttal (rövid szénláncú alkil, trifluor-metil, halogén, hidroxil vagy rövid szénláncú alkoxi)-fenil-csoporttal (fenil, rövid szénláncú alkil-fenil, trifluor-metil-fenil, halo-fenil, hidroxil-fenil vagy rövid szénláncú alkoxi-fenil)-rövid szénláncú alkilcsoporttal, (karboxi, rövid szénláncú alkoxi-karbonil, karbamoil, rövid szénláncú alkil-karbamoil, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil vagy ciano)-rövid szénláncú alkilcsoporttal vagy (aza-cikloalkán-1-il)-karbonil-rövid szénláncú alkilcsoporttal;

40 morfolinocsoport;

45 tiomorfolinocsoport; és

50 aza-heteroaril-1-il-csoport, kiválasztva a következő csoportból: pirrol-1-il-csoport, pirazol-1-il-csoport, imidazol-1-il-csoport, triazol-1-il-csoport, tetrazol-1-il-csoport, indol-1-il-csoport, benzimidazol-1-il-csoport és

55 benzo-triazol-1-il-csoport, ahol az aza-heteroaril-1-il-csoport szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkilcsoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-rövid szénláncú alkilcsoporttal, ciano-rövid szénláncú alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicssoporttal, fenil-rövid szénláncú alkil-

oxi-csoporttal, rövid szénláncú alkil-tio-csoporttal, rövid szénláncú alkanoilcsoporttal vagy halogénatommal – és azok sói.

4. Az 1. igénypont szerinti, (I) általános képletű vegyületek – ahol a képletben

R₁ jelentése fenilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicssoporttal vagy nitrocssoporttal, vagy R₁ jelentése piridilcsoport;

R₂ jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, fenilcsoport vagy naftilcsoport, ahol a fenilcsoport és a naftilcsoport szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva lehet egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxicssoporttal;

R₄ jelentése fenilcsoport, naftilcsoport vagy indoilcsoport, amelyek szubsztituátlanok, vagy pedig szubsztituálva lehetnek egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal vagy rövid szénláncú alkoxicssoporttal;

X jelentése 1–4 szénatomos alkilén-csoport vagy 2–4 szénatomos alkenilén-csoport, és

Am jelentése –NR₅R₆ általános képletű aminocsoport, amelyben

R₅ jelentése arilgyök, amely fenilcsoport vagy naftilcsoport lehet, ahol az arilgyök szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van 1–3 rövid szénláncú alkilcsoporttal, cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicssoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, morfolinocsoporttal, nitrocssoporttal és/vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal;

aril-rövid szénláncú alkilcsoport, amelyben az arilcsoport fenilcsoport, naftilcsoport és indoilcsoport lehet, és amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van az arilcsoporton egy vagy két hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicssoporttal, halogénatommal vagy aminocsoporttal, ahol a rövid szénláncú alkilcsoport szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van hidroxilcsoporttal;

heteroarilcsoport, amely piridilcsoport, kinolinilcsoport, pirimidinilcsoport, tiazolilcsoport, tiadiazolilcsoport, izotiazolilcsoport és indoilcsoport lehet, amely heteroarilcsoport szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy vagy két rövid szénláncú alkilcsoporttal, halogénatommal és/vagy halogén-rövid szénláncú alkanoilcsoporttal;

dihidropirazolilcsoport, amely szubsztituálva van egy oxocsoporttal, és amely különben szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van

1, 2 vagy 3 rövid szénláncú alkilcsoporttal és/vagy fenilcsoporttal;

heteroaril-rövid szénláncú alkilcsoport, ahol a heteroarilcsoport piridilcsoport, kinolinilcsoport, pirimidinilcsoport, tiazolilcsoport, tiadiazolilcsoport, izotiazolilcsoport vagy indoilcsoport lehet; benzo-piranon-rövid szénláncú alkilcsoport;

rövid szénláncú alkilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal, karbamoil-csoporttal, rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal, cianocsoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, piperidinocsoporttal, morfolinocsoporttal, hidroxicssoporttal vagy benzoilcsoporttal;

3–7 szénatomos alkenilcsoport;

3–7 szénatomos alkinilcsoport;

cikloalkilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy hidroxilcsoporttal; cikloalkil-rövid szénláncú alkilcsoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van a cikloalkilcsoporton egy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal;

(aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van oxocsoporttal, rövid szénláncú alkilcsoporttal, fenil-rövid szénláncú-alkil-csoporttal vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal;

benzo-(aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy oxocsoporttal;

rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoport;

fenil-rövid szénláncú alkil-szulfonil-csoport, amelyben a fenilcsoport szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van egy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal;

rövid szénláncú alkenil-szulfonil-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van fenilcsoporttal vagy halogén-fenil-csoporttal;

fenil-szulfonil-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxicssoporttal,

rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal, karbamoilcsoporttal, rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal, di-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal, N-rövid szénláncú alkil-N-fenil-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal, (fenil- vagy rövid szénláncú alkoxi-fenil)-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal vagy piridil-rövid szénláncú alkil-karbamoil-csoporttal; vagy piridil-szulfonil-csoport, amely szubsztituátlan, vagy pedig szubsztituálva van fenil-oxi-csoporttal;

R₆ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxil-rövid szénláncú alkilcsoport, ciano-rövid szénláncú alkilcsoport vagy 3–7 szénatomos alkenilcsoport;

vagy az –NR₅R₆ általános képletű csoport egy gyűrűs aminocsoport az alábbi csoportból kiválasztva:

- piperidinocsoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van 1 vagy 2 rövid szénláncú alkanoil-amino-csoporttal, fenilcsoporttal, rövid szénláncú alkilcsoporttal, hidroxil-csoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxilcsoporttal, karbamoilcsoporttal, fenil-szulfonil-rövid szénláncú alkilcsoporttal vagy spiroindoloncsoporttal, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkilcsoporttal;
- azokánocsoport;
- aziridinocsoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van egy rövid szénláncú alkilcsoporttal;
- piperazinocsoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van fenilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxi-fenil-csoporttal, pirimidinilcsoporttal, halogén-fenil-rövid szénláncú alkilcsoporttal vagy (aza-cikloalkán-1-il)-karbonil-rövid szénláncú alkilcsoporttal;
- morfolinocsoport;
- indol-1-il-csoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkilcsoporttal, rövid szénláncú alkanoilcsoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-rövid szénláncú alkilcsoporttal vagy fenil-rövid szénláncú alkiloxi-csoporttal;
- benzimidazol-1-il-csoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkil-tio-csoporttal vagy ciano-rövid szénláncú alkilcsoporttal;
- imidazol-1-il-csoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van egy rövid szénláncú alkilcsoporttal,
- 1,2,4-triazol-1-il-csoport; és
- benzo-triazol-1-il-csoport –
- és azok gyógyszerilag elfogadható sói.
5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek – ahol a képletben
- R₁ jelentése fenilcsoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van 1 vagy 2 rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal és/vagy rövid szénláncú alkoxilcsoporttal;
- R₂ jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;
- R₃ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, fenilcsoport vagy naftilcsoport, ahol a fenilcsoport és a naftilcsoport szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van 1 vagy 2 rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal és/vagy rövid szénláncú alkoxilcsoporttal;
- R₄ jelentése fenilcsoport, naftilcsoport vagy indolilcsoport, amelyek szubsztituálatlanok, vagy pedig szubsztituálva vannak 1 vagy 2 rövid szénláncú alkilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal és/vagy rövid szénláncú alkoxilcsoporttal;
- X jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy 2–4 szénatomos alkenilcsoport, és
- Am jelentése –NR₅R₆ általános képletű aminocsoport, amelyben
- R₅ jelentése arilcsoport, amely fenilcsoport vagy naftilcsoport lehet, és az arilcsoport szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van 1–3 rövid szénláncú alkilcsoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxilcsoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, morfolinocsoporttal, nitrocsoporttal és/vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal;
- aril-rövid szénláncú alkilcsoport, amelyben az arilcsoport jelentése fenilcsoport, naftilcsoport vagy indolilcsoport lehet, és amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van az arilcsoporton 1 vagy 2 hidroxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxilcsoporttal és/vagy halogénatommal, és a rövid szénláncú alkilcsoport szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van egy hidroxilcsoporttal;
- heteroarilcsoport, amely piridilcsoport, kinolinilcsoport, pirimidinilcsoport, tiazolilcsoport, tiadiazolilcsoport, izotiazolilcsoport és indolilcsoport lehet, amely heteroarilcsoport szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van 1 vagy 2 rövid szénláncú alkilcsoporttal, halogénatommal és/vagy halogén-rövid szénláncú alkanoilcsoporttal;
- heteroaril-rövid szénláncú alkilcsoport, ahol a heteroarilcsoport piridilcsoport, kinolinilcsoport, pirimidinilcsoport, tiazolilcsoport, tiadiazolilcsoport, izotiazolilcsoport és indolilcsoport lehet;
- rövid szénláncú alkilcsoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal, karbamoilcsoporttal, cianocsoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal, piperidinocsoporttal, morfolinocsoporttal, hidroxilcsoporttal és/vagy benzoilcsoporttal;
- 3–7 szénatomos alkenilcsoport;
- 3–7 szénatomos alkinilcsoport;
- cikloalkilcsoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van egy hidroxilcsoporttal;
- cikloalkil-rövid szénláncú alkilcsoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig a cikloalkilgyűrűn szubsztituálva van egy rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal;
- (aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van egy oxocsoporttal; vagy
- (fenil vagy rövid szénláncú alkil-fenil)-szulfonilcsoport;
- R₆ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxil-rövid szénláncú alkilcsoport, ciano-rövid szénláncú alkilcsoport vagy 3–7 szénatomos alkenilcsoport;
- vagy az –NR₅R₆ általános képletű gyűrűs aminocsoport az alábbi csoportokból van kiválasztva:

piperidinocsoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van 1 vagy 2 rövid szénláncú alkanoil-amino-csoporttal, fenilcsoporttal, rövid szénláncú alkilcsoporttal, hidroxil-rövid szénláncú alkilcsoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-csoporttal és/vagy hidroxilcsoporttal; azokánocsoport;

aziridinocsoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van egy rövid szénláncú alkilcsoporttal; piperazinocsoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van egy fenilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxi-fenilcsoporttal, halogén-fenil-rövid szénláncú alkilcsoporttal vagy (aza-cikloalkán-1-il)-karbonil-rövid szénláncú alkilcsoporttal;

morfolinocsoport;

indol-1-il-csoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van egy rövid szénláncú alkilcsoporttal, rövid szénláncú alkanoilcsoporttal, di-rövid szénláncú alkil-amino-rövid szénláncú alkilcsoporttal vagy fenil-rövid szénláncú alkil-oxi-csoporttal;

benzimidazol-1-il-csoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van egy rövid szénláncú alkil-tio-csoporttal vagy ciano-rövid szénláncú alkilcsoporttal;

imidazol-1-il-csoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van egy rövid szénláncú alkilcsoporttal;

1,2,4-triazol-1-il-csoport; és benzo-triazol-1-il-csoport –

és azok gyógyászatilag elfogadható sói.

6. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek – ahol a képletben R_1 jelentése 3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil-csoport, R_2 jelentése metilcsoport, a $-CHR_3R_4$ csoport jelentése benzilcsoport, 4-klór-benzil-csoport, 2-naftil-metil-csoport, difenil-metil-csoport, 1H-indol-3-il-metil-csoport vagy 1-metil-indol-3-il-metil-csoport, X jelentése 1,2-etilencsoport vagy 1,2-etenilencsoport, és Am jelentése olyan $-NR_5R_6$ általános

5 képletű aminocsoport, amelyben R_5 jelentése piridil-1–4 szénatomos alkilcsoport; 1–7 szénatomos alkilcsoport, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van egy hidroxilcsoporttal; cikloalkilcsoport 5–7 gyűrűbeli szénatommal; (aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport a heteroatommal vagy heteroatomokkal együtt 5–7 gyűrűbeli atommal, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva lehet egy oxocsoporttal; benzo-(aza-, oxa- vagy tia)-cikloalkil-csoport, a heterociklusos gyűrűben a heteroatommal vagy heteroatomokkal együtt 5–7 gyűrűbeli atommal, amely szubsztituálatlan, vagy pedig szubsztituálva van egy oxocsoporttal; és R_6 jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport;

15 és azok gyógyászatilag elfogadható sói.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek az alábbi csoportból kiválasztva:

4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-(3-metoxi-benzil)-amid,

20 3-[N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-N'-metil-amino]-4-(1H-indol-3-il)-butánsav-N-ciklohexil-N-izopropil-amid,

4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-[2-(2-piridil)-etil]-amid,

25 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(1-metil-indol-3-il)-pentánsav-N-(1-naftil-metil)-amid,

4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-pent-2-énsav-N-(D,L-epszilonekaprolaktám-3-il)-amid,

30 4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(4-klór-fenil)-2-metil-pent-2-énsav-N-ciklohexil-amid, és

4-[N'-metil-N'-(3,5-bisz(trifluor-metil)-benzoil)-amino]-5-(naft-2-il)-pent-2-énsav-N-ciklohexil-amid,

valamint azok gyógyászatilag elfogadható sói.

35 8. Gyógyászati kompozíciók, amelyek az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és legalább egy gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaznak.

40 9. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyszerként való alkalmazásra.

