



H U 0 0 0 2 2 1 1 9 8 B 1

(19) Országkód

HU**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG****MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL****SZABADALMI
LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

221 198 B1

(21) A bejelentés ügyszáma: P 94 02702

(22) A bejelentés napja: 1994. 09. 20.

(30) Elsőbbségi adatok:

234 538/93 1993. 09. 21. JP

(51) Int. Cl.⁷**C 07 D 471/04**

C 07 D 233/58

A 61 K 31/437

A 61 K 31/4178

A 61 P 11/06

(40) A közzététel napja: 1995. 05. 29.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2002. 08. 28.

(72) Feltalálók:

Hasegawa, Takashi, Ibaraki (JP)
Ishibashi, Keiji, Ibaraki (JP)
Kabasawa, Yasuhiro, Ibaraki (JP)
Katayama, Satoshi, Ibaraki (JP)
Moriya, Katsuhiro, Ibaraki (JP)
Ogawa, Toshiaki, Tokió (JP)
Oinuma, Hitoshi, Ibaraki (JP)
Ozaki, Fumihiko, Ibaraki (JP)
Shirato, Manabu, Ibaraki (JP)
Souda, Shigeru, Ibaraki (JP)

(73) Szabadalmas:

Eisai Co. Ltd., Tokió (JP)

(74) Képviselő:

Molnár Imre, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy
Iroda Kft., Budapest

(54)

**Helyettesített imidazo[1,2-a]piridinil- vagy
imidazolil-ciklohexán-karbonsavamid-származékok
és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények****KIVONAT**

A találmány új (I) általános képletű ciklohexánszármazékokra és gyógyászatilag elfogadható sóikra vonatkozik. Az (I) általános képletben

R² alkilcsoportot jelent;

R³ jelentése alkil- vagy trifluor-metil-csoporttal szénatomon adott esetben helyettesített imidazo[1,2-a]piridinil- vagy alkilcsoporttal szénatomon helyettesített imidazolilcsoport;

Y jelentése

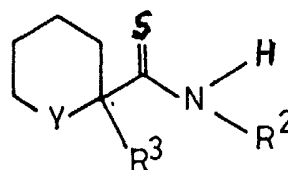
- (i) =CH-O-CO-(CHR⁰)_s-NR⁶-SO₂R⁵ általános képletű csoport [ebben a képletben s értéke 0 és 6 közötti egész szám, R⁵ jelentése furil-, tienil-, naftil-, az 1-helyzetben alkilcsoporttal helyettesített pirazolil-, kinolinil-, izokinolinil-, fenil-alkil- vagy olyan fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő helyettesítővel, és pedig halogénatomok, ciano-, trifluor-metil-, alkanoil-amino-, alkanoil-oxi-, alkil-tio- és nitrocsoportok közül megválasztott helyettesítővel helyettesített, R⁶ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport, R⁰

jelentése hidrogénatom vagy alkil-, fenil-alkoxi-karbonil-alkil-, hidroxi-alkil- vagy karboxi-alkilcsoport, és ha s értéke 0, akkor -NR⁶- együtt pirrolidin-diil-csoportot alkot];

(ii) naftil-SO₂-NH-(CH₂)₁₋₄-O-NH-CH= csoport;

(iii) 2,3-dihidro-1,1-dioxo-benz[d]izotiazolil-CO-O-CH= csoport;

(iv) =CH-O-CO-(CH₂)₁₋₄-NH-COR⁷ általános képletű csoport [a képletben R⁷ jelentése naftil-,



(I)

fenil-alkil- vagy olyan fenilcsoport, amely adott esetben ciano-, vagy alkil-szulfonil-imino-csoporttal helyettesített]; vagy

- (v) $=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{NR}^6-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{NHSO}_2$ -fenil általános képletű csoport (a képletben R^6 jelentése a korábban megadott).

A találmány új, gyógyászatilag hatékony ciklohexánszármazékokra, közelebről a káliumcsatornát megnyitó hatású ciklohexánszármazékokra vonatkozik.

Az asztma meglehetősen régóta ismert megbetegedés, amely rohamokban jelentkező nehézlégzéssel (a légutak reverzibilis szerkezete következtében) és sípoló légzéssel mint fő jelekkel jár együtt, az asztma oka azonban még napjainkban sem teljesen ismeretes.

Az asztmát általában a megbetegedés típusától függően atopiás asztma, fertőzőes asztma és kombinált asztma (amely fertőzéssel súlyosbított atopikus asztma) típusokba sorolják. Az asztmának ezek a típusai azonban csak kevésbé különböznek egymástól a szimptomákat és a roham során jelentkező pneumo-fiziológiai változásokat illetően, továbbá az asztmás roham terápiáját illetően, ugyanakkor a légutak hiperszenzitivitása és az allergia együttes jelentkezése túl gyakori ahhoz, hogy ezt a jelenséget véletlenszerűnek lehessen tekinteni, így az asztma kezelésével foglalkozó orvosok és kutatók általában feltételezik, hogy az asztma különböző típusai egyetlen megbetegedést eredményeznek.

Az asztma fentiekben említett típusainak kezelésére vonatkozó módszereket durván háromféle csoportba sorolhatjuk. Az egyik ilyen csoport az úgynevezett érzékenységsökkentéses terápia, amelyet manapság ugyan a legjobbnak tekintenek, hátránya azonban, hogy általában hatástalan fertőzőes asztma esetén.

A másik ilyen csoport nem specifikus terápia. Jellegzetes példaként megemlíthetjük az arany-sók, gammaglobulin vagy vakcinálás alkalmazását. A legtöbb ilyen terápiás módszer azonban hátrányos olyan szempontból, hogy hatásmechanizmusa nem ismeretes.

A harmadik csoportba tartozik a tüneti terápia, amely – bár mindegyik gyógyszer alkalmazásán alapul – különböző módszereket foglal magába. Az ilyen célra alkalmazható hatóanyagokra példaképpen megemlíthetünk béta-stimulánsokat, például az isoproterenol és salbutamol nevűeket; a fehérvérsejt-membrán stabilizálására alkalmas vegyületeket, például a dinátrium-cromoglicat-t; xantinkészítményeket, például a teofillint és az aminofillint; és szteroidkészítményeket. A béta-stimulánsok azonban olyan mellékhatásokat okoznak, mint az aritmia, magas vérnyomás és fejfájás; a xantinkészítmények mellékhatásai közül megemlíthetjük a gasztrointesztinális megbetegedéseket és a neuropátiát; és a szteroidkészítmények jelentős mellékhatásai közé tartozik a diabétesz mellitusz és az oszteoporózis. Ezért az említett hatóanyagok alkalmazása során igen gondosan kell eljárni. A fehérvérsejt-membránok stabilizálására alkalmas vegyületek további hátránya, hogy csak

A találmány szerinti vegyületek elsősorban olyan megbetegedések kezelésére és gyógyítására alkalmazhatók, amelyek esetében a káliumcsatornát megnyitó hatással eredményes kezelés érhető el, mint például az asztma. A találmány kiterjed az e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

15

inhalálással adhatók be, ezért gyermekeknek és idősebbeknek beadásuk nehéz; további ezek a vegyületek nem hatásosak súlyos állapotú asztmás betegségek esetén, minthogy hatásuk nem elég gyors, ezért csak preventív módon alkalmazhatók. További hátrányuk, hogy adagolásuk nem szabályozható, bár jelentős mellékhatásuk nincsen. Nyugodtan állíthatjuk tehát, hogy az ilyen stabilizáló vegyületek vonatkozásában továbbfejlesztésre van szükség, elsősorban az adagolás megkönnyítése szempontjából.

20

Ilyen körülmények között szakember számára érthető, hogy változatlanul fennáll az igény az asztma kezelésére és megelőzésére alkalmas olyan hatóanyagok kidolgozására, amelyek új hatásmechanizmuson alapulnak, továbbá alkalmazásuk biztonságos és könnyű.

25

Intenzív kísérleteket folytattunk ilyen típusú hatóanyagok kifejlesztésére. Kísérleteink során figyelmünk elsősorban az ATP-szenzitív káliumcsatornát megnyitó aktivitásra irányult, így ilyen aktivitású vegyületek kidolgozására törekedtünk.

30

Kísérleteink eredményeképpen sikerült olyan, a későbbiekben ismertetésre kerülő ciklohexánszármazékokat találnunk, amelyek az említett célkitűzést biztosítják. Így találmányunk ezen a felismerésen alapul.

35

Bár Japánban nem került piacra az asztma kezelésére és megelőzésére olyan hatóanyag, amely a káliumcsatornát megnyitó hatáson alapulna, a 4 200 640 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetésre kerül egy N-(hidroxi-alkil)-piridin-amid nitro-észtere, amely kereskedelmi forgalomba került mint antianginális hatóanyag, és amelynek hatása a káliumcsatornát megnyitó aktivitáson alapul. A következőkben ismertetésre kerülő találmány szerinti vegyületek szerkezetükben eltérőek ettől a nitro-észtertől.

40

Továbbá a JP-B 59150/1990, JP-A 63260/1991, 289543/1990, 286659/1990, 211566/1989, 273/1990, 308275/1989 és 258760/1990 számú japán szabadalmi publikációkban ismertetésre kerültek a káliumcsatornát megnyitó hatású vegyületek, ezek a vegyületek is azonban eltérő szerkezetűek a találmány szerinti vegyületektől.

45

A WO 91/10652 számú nemzetközi közrebocsátási iratban a találmány szerinti vegyületek szerkezetéhez hasonló ciklohexánszármazékokat ismertetnek, nem említik azonban, hogy ezeknek káliumcsatornát megnyitó hatása lenne.

50

A találmány szerinti vegyületek tehát (I) általános képletű ciklohexánszármazékok és gyógyászatilag elfogadható sóik. Az (I) általános képletben

55

R^2 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent;

R³ jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy trifluor-metil-csoporttal szénatomon adott esetben helyettesített imidazo[1,2-a]piridinil- vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal szénatomon helyettesített imidazolilcsoport;

Y jelentése

- (i) =CH–O–CO–(CHR⁰)_s–NR⁶–SO₂R⁵ általános képletű csoport [ebben a képletben s értéke 0 és 6 közötti egész szám, R⁵ jelentése furil-, tienil-, naftil-, az 1-helyzetben 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal helyettesített pirazolil-, kinolinil-, izokinolinil-, fenil-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkil- vagy olyan fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő helyettesítővel, és pedig halogénatomok, ciano-, trifluor-metil-, 2–5 szénatomot tartalmazó alkanoil-amino-, 2–5 szénatomot tartalmazó alkanoil-oxi-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-tio- és nitrocsoportok közül megválasztott helyettesítővel helyettesített, R⁶ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, R⁰ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, fenil-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-karbonil- (1–4 szénatomot tartalmazó)alkil-, hidroxi-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkil- vagy karboxi-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport, és ha s értéke 0, akkor –NR⁶– együtt pirrolidin-diil-csoportot alkot];
- (ii) naftil–SO₂–NH–(CH₂)_{1–4}–O–NH–CH= csoport;
- (iii) 2,3-dihidro-1,1-dioxo-benz[d]izotiazolil–CO–O–CH= csoport;
- (iv) =CH–O–CO–(CH₂)_{1–4}–NH–COR⁷ általános képletű csoport [a képletben R⁷ jelentése naftil-, fenil-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkil- vagy olyan fenilcsoport, amely adott esetben ciano- vagy (1–4 szénatomot tartalmazó) alkil-szulfonil-imino-csoporttal helyettesített]; vagy
- (v) =CH–O–CO–(CH₂)_{1–4}–NR⁶–CO–(CH₂)_{1–4}–NHSO₂-fenil általános képletű csoport (a képletben R⁶ jelentése a korábban megadott).

Előnyösek azok az (I) általános képletű ciklohexánszármazékok, amelyeknél R³ jelentése imidazo-piridil-csoport. Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyeknél R² jelentése etilcsoport és R³ jelentése imidazo-piridil-csoport. Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyeknél R² jelentése etilcsoport, R³ jelentése imidazo-piridil-csoport és Y jelentése =CH–O–COCH₂–NH–SO₂-naftilcsoport. A leginkább előnyösek a (II) általános képletű izomer vegyületek.

A találmány továbbá olyan gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek farmakológiailag hatásos mennyiségben valamely (I) általános képletű ciklohexánszármazékot vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazzák, a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt. A találmány szerinti gyógyászati készítmények felhasználhatók olyan megbetegedések kezelésére vagy megelőzésére, amelyeknél a káliumcsatornát megnyitó ha-

tás eredményes. Az ilyen betegségben szenvedőknek a találmány szerinti gyógyászati készítményeket hatásos mennyiségekben adjuk be.

- Visszatérve az (I) általános képlet helyettesítőire, R⁰, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ és R⁷ vonatkozásában az egyenes vagy elágazó láncú, 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokra például a következő csoportok valamelyikét említhetjük: metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- vagy terc-butil-csoport, előnyösen metil-, etil-, n-propil- és izopropilcsoport.

- A találmány szerinti vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói közé tartoznak szerves savakkal képzett sók, például hidrogén-kloridok, hidrogén-bromidok, szulfátok és foszfátok; szerves savakkal képzett sók, például acetátok, maleátok, tartarátok, metán-szulfonátok, benzol-szulfonátok és toluol-szulfonátok; és aminosavakkal képzett sók, például arginátok, aszpartátok és glutamátok.

- A találmány szerinti vegyületek fémsókat is képezhetnek, például nátrium-, kálium-, kalcium- vagy magnéziumsókat. A találmány szerinti vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói közé tartoznak ezek a fémsók is.

- Miként szerkezetükből látható, a találmány szerinti vegyületek különböző optikai izomerek formájában lehetnek. Továbbá a találmány szerinti vegyületek a szubsztituens jellegétől függően különböző geometriai izomerek formájában is lehetnek. Szakember számára érthető, hogy mindezeket az izomereket a találmány optikai körébe tartozóknak tekintjük.

- A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek közül különösen előnyös optikai izomerek a (II) általános képlettel jellemzett vegyületek. A (II) általános képletben R², R³, és Y jelentése a korábban megadott.

- A találmány szerinti vegyületek előállítására szolgáló eljárások közül a főbb eljárásokat a következőkben ismertetjük.

1. előállítási eljárás

- Az Y helyén >CH–O–CO– molekulareszt tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet egy megfelelő karbonsavval vagy az utóbbi valamelyik reakcióképes származékával kondenzálunk szokásos módon.

- Ezekre a reakcióképes származékokra példaképpen megemlíthetünk savhalogenideket és szimmetrikus savanhidrideket. Ha a megfelelő karbonsavat szabad formában használjuk, akkor a kondenzálást rendszerint kondenzálószer jelenlétében hajtjuk végre.

- Bár ehhez a reakcióhoz bármely ismert kondenzálószer használható, előnyös példaként megemlíthetjük a difenil-foszforil-amidot, etil klór-formiátot, metán-szulfonil-kloridot, 1,3-diciklohexil-karbodiimidet, 1,1-karbonil-diimidazolt, dietil-azo-dikarboxilátot és a dipiridil-diszulfidot.

- A reagáltatáshoz egyes esetekben előnyös lehet egy bázis alkalmazása. Bár e célra tetszőleges bázis felhasználható, előnyös példaként említhetünk szerves bázisokat, például a diizopropil-etil-amint, trietil-amint, piridint, pikolint, lutidint, N,N-dimetil-anilint és a 4-(dimetil-amino)-piridint; és szerves bázisokat, például a kálium-karbonátot és nátrium-hidroxidot.

A reagáltatáshoz előnyösen alkalmazható oldósze-
rekre példaképpen megemlíthetünk alkoholo-
kat, például az etanolt; étereket, például a tetrahidrofuránt; szénhidro-
géneket, például a toluolt; halogénezett szénhidro-
géneket, például a diklór-metánt; poláris aprotikus oldó-
szereket, például az etil-acetátot, N,N-dimetil-forma-
midot és acetonitrilt; és a piridint.

A reagáltatást végrehajthatjuk $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és az alkal-
mazott oldószer forráspontjának megfelelő hőmérsék-
let közötti tartományba eső hőmérsékleten.

2. előállítási eljárás

Az Y helyén $>\text{CH}-\text{O}-\text{CO}-$ molekularészt tartal-
mazó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók az
A reakcióvázlatban bemutatott módon is. Az A reak-
cióvázlatban R^2 , R^3 , R^0 és R^6 jelentése a korábban meg-
adott; Q jelentése kilépőcsoport; Z jelentése szulfonil-
vagy karbonilcsoport; és R^{20} jelentése védőcsoport.

1. lépés

Ebben a lépésben (IX) általános képletű vegyülete-
ket állítunk elő úgy, hogy valamely (V) általános képle-
tű vegyületet valamely (VIII) általános képletű vegyü-
lettel vagy az utóbbi reakcióképes származékával rea-
gáltatunk szokásos módon.

A (VIII) általános képletű vegyületek reakcióképes
származékai közé tartoznak savhalogenidek és szimmet-
rikus savanhidridek. Ha a (VIII) általános képletű ve-
gyületet szabad formában használjuk, akkor a konden-
zálást rendszerint kondenzálószer jelenlétében hajtjuk
végre.

Az R^{20} védőcsoport előnyösen terc-butoxi-karbo-
nil-, benzil-oxi-karbonil-, acetyl-, benzoil-, ftaloil-, ben-
zil- vagy trimetil-szililcsoport, bár bármely hagyomá-
nyos védőcsoport hasznosítható.

A kondenzálószerre előnyös példaképpen megem-
líthetjük a difenil-foszforszulfonil-amidot, etil-klór-formiátot,
metán-szulfonil-kloridot, 1,3-diciklohexil-karbodi-
imidet, 1,1-karbonil-diimidazolt, dietil-azo-dikarboxilá-
tot és a dipiridil-diszulfidot.

Ennél az eljárásnál a kondenzálást egyes esetekben
segítheti bázis jelenléte. E célra bármely bázis használ-
ható, előnyösen használhatunk szerves bázisokat, pél-
dával diizopropil-etil-amint, trietil-amint, piridint, piko-
lint, lutidint, N,N-dimetil-anilint és 4- (dimetil-amino)-
piridint; illetve szervetlen bázisokat, például nátrium-
hidroxidot és kálium-karbonátot.

A reagáltatáshoz előnyösen alkalmazható oldósze-
rekre példaképpen megemlíthetünk alkoholo-
kat, például az etanolt; étereket, például a tetrahidrofuránt;
szénhidrogéneket, például a toluolt; halogénezett oldó-
szereket, például a diklór-metánt; poláris aprotikus oldó-
szereket, például az etil-acetátot, N,N-dimetil-forma-
midot és acetonitrilt; és a piridint.

A reagáltatást végrehajthatjuk $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és az alkal-
mazott oldószer forráspontjának megfelelő hőmérsék-
let közötti hőmérsékleten.

2. lépés

Ebben a lépésben a (IX) általános képletű vegyülete-
ket (X) általános képletű vegyületekké alakítjuk a
védőcsoportok eltávolítására szokásosan alkalmazott
módszerek valamelyikével.

Értelemszerűen az alkalmazott módszer az eltávolít-
tandó védőcsoport jellegétől függ. Így például egy terc-
butoxi-karbonilcsoport eltávolítható savas körülmények
között, például hidrogén-kloriddal, kénsavval vagy tri-
fluor-ecetsavval; a benzil-oxi-karbonil- és a benzilcso-
port eltávolítható a hidrogénezés körülményei között; to-
vábbá az acetyl-, benzoil- és ftaloilcsoport eltávolítható
savas körülmények között hidrogén-kloriddal, kénsav-
val vagy trifluor-ecetsavval, vagy pedig bázikus körü-
lmények között, például nátrium-hidroxiddal vagy hidra-
zinnal.

A védőcsoportok, illetve ezek lehasítására szolgáló
reakciók körét értelemszerűen nem korlátozzuk a fent-
iekben említett példákra, hanem az ismert védőcsoport-
ok és eltávolításukra szolgáló módszerek közül választ-
juk meg az adott körülményeknek megfelelően.

3. lépés

Ebben a lépésben (XII) általános képletű célvegyü-
leteket állítunk elő úgy, hogy valamely (X) általános
képletű vegyületet valamely (XI) általános képletű ve-
gyülettel vagy az utóbbi reakcióképes származékával
reagáltatunk ismert módon.

A (XI) általános képletű vegyületek reakcióképes
származékaira példaképpen megemlíthetünk savhaloge-
nideket és szimmetrikus savanhidrideket. Ha a (XI) álta-
lános képletű vegyületet szabad formában használjuk,
akkor a kondenzálást rendszerint kondenzálószer jelen-
létében hajtjuk végre.

A kondenzálószerre előnyös példaképpen megem-
líthetjük a difenil-foszforszulfonil-amidot, etil-klór-formiátot,
metán-szulfonil-kloridot, 1,3-diciklohexil-karbodi-
imidet, 1,1-karbonil-diimidazolt, dietil-azo-dikarboxilá-
tot és a dipiridil-diszulfidot.

Ennél az eljárásnál a kondenzálást egyes esetekben
segítheti bázis jelenléte. E célra bármely bázis használ-
ható, előnyösen használhatunk szerves bázisokat, pél-
dával diizopropil-etil-amint, trietil-amint, piridint, piko-
lint, lutidint, N,N-dimetil-anilint vagy 4- (dimetil-amino)-
piridint; illetve szervetlen bázisokat, például ná-
trium-hidroxidot és kálium-karbonátot.

A reagáltatáshoz előnyösen alkalmazható oldósze-
rekre példaképpen megemlíthetünk alkoholo-
kat, például az etanolt; étereket, például a tetrahidrofuránt; szénhidro-
géneket, például a toluolt; halogénezett szénhidro-
géneket, például a diklór-metánt; poláris aprotikus oldó-
szereket, például az etil-acetátot, N,N-dimetil-forma-
midot vagy acetonitrilt; és a piridint.

A reakcióhőmérséklet $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és az alkalmazott ol-
dószer forráspontjának megfelelő hőmérséklet közötti
lehet.

3. előállítási eljárás

Az Y helyén $>\text{C}=\text{N}-\text{O}-$ képletű molekularészt tar-
talmazó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók
úgy, hogy valamely (V) általános képletű vegyületet
egy megfelelő aminvegyülettel vagy az utóbbi savaddi-
ciós sójával reagáltatunk bázis jelenlétében.

Bázisként előnyösen piridint vagy nátrium-acetátot
használunk.

A reagáltatáshoz előnyösen alkalmazható oldósze-
rekre példaképpen megemlíthetünk alkoholo-
kat, például az etanolt; étereket, például a tetrahidrofuránt;
szénhidrogéneket, például a toluolt; halogénezett oldó-
szereket, például a diklór-metánt; poláris aprotikus oldó-
szereket, például az etil-acetátot, N,N-dimetil-forma-
midot és acetonitrilt; és a piridint.

dául a metanolt; a piridint vagy a vizet; bár használhatunk más, a reaktánsokkal szemben közömbös szerves oldószert is.

A reakcióhőmérséklet $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és az alkalmazott oldószert forráspontjának megfelelő hőmérséklet közötti lehet.

4. előállítási eljárás

Az Y helyén $>\text{C}=\text{N}-\text{O}-$ képletű molekularész tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá úgy is, hogy valamely (V) általános képletű vegyületet egy megfelelő aminvegyülettel vagy az utóbbi savaddíciós sójával kondenzálunk Lewis-sav jelenlétében.

A Lewis-savakra előnyös példaként említhetjük az alumínium-kloridot és a titán-tetrakloridot.

A kondenzáláshoz alkalmazott oldószert előnyösen halogéntartalmú, például diklór-metán, bár használhatunk bármely más, a reaktánsokkal szemben közömbös szerves oldószert is.

A reakcióhőmérséklet $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és az alkalmazott oldószert forráspontjának megfelelő hőmérséklet közötti lehet.

5. előállítási eljárás

Az Y helyén $>\text{CH}-\text{NH}-$ képletű molekularész tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy egy megfelelő, a 3. vagy 4. előállítási eljárás szerint előállítható vegyületet redukálunk.

A redukálást hagyományos módon végezhetjük, például fém-hidrid komplexet vagy katalitikus hidrogénezést alkalmazva.

A fém-hidrid komplexekre példaképpen megemlíthetjük a nátrium-ciano-hidroborátot és a nátrium-bór-hidridet. A reagáltatáshoz alkalmazható oldószert előnyösen egy éter, például tetrahydrofuran, vagy egy alkohol, például metanol. A reakcióhőmérséklet $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és az alkalmazott oldószert forráspontjának megfelelő hőmérséklet közötti lehet.

A katalitikus hidrogénezést szokásos katalizátorok, például szénhordozós palládiumkatalizátor, platina-oxid, Raney-nikkel vagy alumínium-oxid hordozóra felvitt ródiium segítségével hajthatjuk végre. Az ilyen célra alkalmazandó oldószert előnyösen egy alkohol, például metanol; szénhidrogén, például toluol; éter, például tetrahydrofuran; N,N-dimetil-formamid vagy etil-acetát lehet. A reakcióhőmérséklet előnyösen $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és az alkalmazott oldószert forráspontjának megfelelő hőmérséklet közötti lehet.

6. előállítási eljárás

Az Y helyén $>\text{CH}-\text{O}-\text{CO}-(\text{CHR}^0)_s-\text{NZR}^5$ általános képletű csoportot – a képletben R^0 , s, Z és R^5 jelentése a korábban megadott – hordozó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a B reakcióvázlatban bemutatott módon. Ebben a reakcióvázlatban R^2 , R^3 , R^5 , z, R^0 és s jelentése a korábban megadott; Q jelentése kilépő-csoport, például halogénatom vagy hidroxilcsoport; R^{21} jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport; $\text{R}^{21'}$ jelentése például hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport; és T jelentése halogénatom.

1. lépés

Ebben a lépésben (XX) általános képletű vegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely (V) általános képle-

tű vegyületet a szokásos Wittig-reakcióban valamely (XVIII) vagy (XIX) általános képletű vegyülettel reagáltatunk.

A reagáltatáshoz alkalmazható bázisokra előnyös példaképpen megemlíthetünk alkálifém-hidrideket, például a nátrium-hidridet; szerves lítiumvegyületeket, például n-butil-lítiumot; és alkálifém-alkoholátokat, például kálium-terc-butilatot.

A reagáltatáshoz alkalmazható oldószerekre előnyösen egy étert, például tetrahydrofuran, vagy pedig egy poláris aprotikus oldószert, például N,N-dimetil-formamidot említhetjük.

A reakcióhőmérséklet $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ és az alkalmazott oldószert forráspontjának megfelelő hőmérséklet közötti lehet.

2. lépés

Ebben a lépésben az 1. lépés szerint előállított (XX) általános képletű vegyületeket redukáljuk megfelelő (XXI) általános képletű vegyületekké.

A redukálást szokásos módon hajthatjuk végre, például úgy, hogy egy fém-hidrid komplexet vagy katalitikus hidrogénezést alkalmazunk.

A fém-hidrid komplexekre példaképpen megemlíthetjük a nátrium-ciano-hidroborátot, nátrium-bór-hidridet vagy alumínium-lítium-hidridet. A reagáltatáshoz alkalmazandó oldószerekre előnyös példaképpen említhetjük az étereket, például a tetrahydrofuran, vagy pedig az alkoholokat, például a metanolt. A reakcióhőmérséklet előnyösen $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és az alkalmazott oldószert forráspontjának megfelelő hőmérséklet közötti lehet.

A katalitikus hidrogénezést szokásos katalizátorok, például szénhordozós palládiumkatalizátor, platina-oxid, Raney-nikkel vagy alumínium-oxid hordozóra felvitt ródiiumkatalizátor jelenlétében hajthatjuk végre. A reagáltatáshoz alkalmazandó oldószere előnyös példaként említhetjük az alkoholokat, például a metanolt; szénhidrogéneket, például a toluolt; étereket, például tetrahydrofuran; N,N-dimetil-formamidot; vagy az etil-acetátot.

A reakcióhőmérséklet előnyösen $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és az alkalmazott oldószert forráspontjának megfelelő hőmérséklet közötti lehet.

3. lépés

Ebben a lépésben (XXIII) általános képletű célvegyületeket állítunk elő úgy, hogy valamely, a 2. lépésben ismertetett módon előállított (XXI) általános képletű vegyületet valamely (XXII) általános képletű vegyülettel vagy az utóbbi reakcióképes származékával kondenzálunk ismert módon.

A (XXII) általános képletű vegyületek reakcióképes származékaira példaképpen megemlíthetünk savhalogenideket és szimmetrikus savanhidrideket. Ha valamely (XXII) általános képletű vegyületet szabad formában használunk, akkor a kondenzálást rendszerint kondenzálószer jelenlétében hajthatjuk végre.

A kondenzálószerre előnyös példaképpen megemlíthetjük a difenil-foszforil-amidot, etil-klór-formiátot, metán-szulfonil-kloridot, 1,3-diciklohexil-karbodiimidet, 1,1-karbonil-diimidazol, dietil-azo-dikarboxilátot és a dipiridil-diszulfidot.

Ennél az eljárásnál a kondenzációt néha segítheti bázis jelenléte. E célra bármely bázis használható, előnyösen használhatunk szerves bázisokat, például diizopropil-etil-amint, trietil-amint, piridint, pikolint, lutidint, N,N-dimetil-anilint vagy 4-(dimetil-amino)-piridint, illetve szervetlen bázisokat, például a kálium-karbonátot vagy nátrium-hidroxidot.

A reagáltatáshoz előnyösen alkalmazható oldószerre példaképpen megemlíthetünk alkoholokat, például az etanolt; étereket, például a tetrahydrofuránt; szénhidrogéneket, például a toluolt; halogénezett szénhidrogéneket, például a diklór-metánt; poláris aprotikus oldószereket, például az etil-acetátot, N,N-dimetil-formamidot vagy acetonitrilt; és a piridint.

A reakcióhőmérséklet előnyösen $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és az alkalmazott oldószer forráspontjának megfelelő hőmérséklet közötti lehet.

7. előállítási eljárás

Optikai izomer formájában a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket a következőképpen állítjuk elő.

Eljárhatunk például úgy, hogy a kiindulási anyagot vagy az 1–6. előállítási eljárások során alkalmazott köztermékek valamelyikét szokásos módon optikai rezolválásnak vetjük alá, majd az így kapott optikailag aktív kiindulási anyagot vagy közterméket alkalmazzuk a továbbiakban.

Alternatív módon egy kívánt optikai izomert előállíthatunk úgy is, hogy valamely (I) általános képletű végterméket vetünk alá szokásos módon optikai rezolválásnak.

Az optikai rezolválást hagyományos módon hajthatjuk végre, például egy optikailag aktív savat, így például borkósavat, dibenzoil-borkósavat vagy mandulასavat alkalmazva, vagy pedig segédanyagként egy hidrazinszármazékot hasznosítva, vagy pedig az optikai rezolválás céljából nagy felbontóképességű folyadékromatográfiát végezve oszlopon.

A fentiekben ismertetett előállítási eljárások végrehajtása során kiindulási anyagként használt (IV) általános képletű vegyületek mint kiindulási anyagok előállíthatók a WO 93/08168 számú PCT-közrebecsátási iratban ismertetett, illetve a C reakcióvázlatban bemutatott módon. Ebben a reakcióvázlatban R^1 , R^2 , R^3 és X jelenléte a korábban megadott.

A reakcióvázlat szerinti eljárás értelmében valamely (V) általános képletű vegyületet valamely (IV) általános képletű vegyülettel redukálunk egy fém-hidrid komplexszel vagy egy fémhidriddel.

Fém-hidrid komplexekre példaképpen megemlíthetjük a nátrium-bórhidridet vagy az alumínium-lítium-hidridet, míg a fém-hidridekre előnyösen a diizobutil-alumínium-hidridet.

A reagáltatáshoz alkalmazható oldószerekre példaképpen megemlíthetünk alkoholokat, így például a metanolt; étereket, például a tetrahydrofuránt; és szénhidrogéneket, például a toluolt; bár hasznosíthatunk bármely, a reaktánsokkal szemben közömbös szerves oldószert is.

A reakcióhőmérséklet $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti lehet.

A reakcióhőmérséklet szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontjának megfelelő hőmérséklet közötti lehet.

A találmány szerinti vegyületek gyógyászati hatékonyságára a következő példát ismertetjük.

Farmakológiai kísérleti példa

Tengerimalacból eltávolított nyelőcsőből vett simaizomra kifejtett relaxáns hatás

i) Kísérleti módszer

300–500 g tömegű, Hartley hím tengerimalacot halálra ütünk, majd nyakát felvágjuk a nyelőcső eltávolítása céljából. A nyelőcsőt ezután a bronchiális simaizommal ellentétes oldalon felnyitjuk, majd a porcogók között kerek szeletekre vágjuk. Egy ilyen szeletet használunk kísérleti mintaként.

Ezt a mintát függőlegesen felfüggesztjük 10 ml térfogatú Magnus-csőben, melyet előzetesen $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletű Krebs–Henseleit-oldattal töltöttünk fel, illetve az oldaton 95 térfogat% oxigénből és 5 térfogat% széndioxidból álló gázelegyet áramoltattunk át. Az összehúzó-dás változását izometrikusan határozzuk meg közel 0,5 g terhelés alatt. Miután a minta stabilizálódott, a Magnus-csőbe közvetlenül 10 mmol kálium-kloridot adunk a minta összehúzó-dásának kiváltása céljából. Az összehúzó-dás stabilizálása után a kísérleti vegyületet kumulatív módon hozzáadjuk közvetlenül a Magnus-csőhöz a feszültség változásának meghatározása céljából. A kísérleti vegyület mindegyik koncentrációjának hozzáadása következtében jelentkező elemnyedés százalékos hatását kiszámítjuk úgy, hogy a 10 mmol kálium-klorid adagolásakor jelentkező összehúzó-dást 100-nak vesszük. Így meghatározzuk az elemnyedés tekintetében a dózis-válasz görbét. A görbe alapján kiszámítjuk az EC_{50} -értéket, vagyis azt a koncentrációt, amely az izmot a maximális összehúzó-dáshoz képest 50%-kal elemnyeszti.

ii) Kísérleti eredmények

A kapott eredményeket az 1. táblázatban adjuk meg. Ebben a táblázatban a kísérleti vegyületeket a következőképpen azonosítjuk:

1. *vegyület*: 2-(N-fenil-szulfonil-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid,

2. *vegyület*: 2-(N-(p-toluol-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid,

3. *vegyület*: 2-(N-(4-fluor-fenil-1-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid,

4. *vegyület*: 2-(N-(4-klór-fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid,

5. *vegyület*: 2-(N-(4-bróm-fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid,

6. *vegyület*: 2-(N-(4-trifluor-metil-fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid,

7. *vegyület*: 2-(N-(4-metoxi-fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid,

8. vegyület: 2-(N-(2-metoxi-fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid,

9. vegyület: 2-(N-(2,5-diklór-fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid,

10. vegyület: 1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-2-(2,3,4,5,6-pentafluor-fenil-szulfonamido)-acetoxi-ciklohexán-karbotioamid,

11. vegyület: 2-(N-(2-naftilin-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid,

12. vegyület: 2-(N-(kinolin-8-il-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid,

13. vegyület: 2-(N-(izokinolin-6-il-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid,

14. vegyület: 2-(N-(2-tienil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid,

15. vegyület: 2-(N-(2-metil-pirazol-3-il-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid,

16. vegyület: 2-(N-(benzoil-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid,

17. vegyület: 2-(N-(N'-4-benzol-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid,

18. vegyület: 2-(2-benzol-szulfonamido-etoxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid,

19. vegyület: (-)-(1S, 2R)-2-(N-benzol-szulfonil-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid, és

20. vegyület: (-)-(1S, 2R)-2-(N-(1-naftilin-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid.

1. táblázat

A kísérleti vegyület sorszáma	Kimetszett légsőre kifejtett hatás
1. vegyület	7,8
2. vegyület	7,3
3. vegyület	7,8
4. vegyület	7,8
5. vegyület	7,7
6. vegyület	6,9
7. vegyület	7,4
8. vegyület	7,4
9. vegyület	7,3
10. vegyület	6,1
11. vegyület	7,4
12. vegyület	7,3
13. vegyület	7,3

A kísérleti vegyület sorszáma	Kimetszett légsőre kifejtett hatás
14. vegyület	7,8
15. vegyület	7,3
16. vegyület	7,3
17. vegyület	6,8
18. vegyület	7,8
19. vegyület	8,1
20. vegyület	7,5

A fenti farmakológiai kísérlet eredményei alapján megállapítható, hogy a találmány szerinti vegyületek a káliumcsatornát megnyitó hatásúak. Így a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók olyan megbetegedések kezelésére és megelőzésére, amelyeknél a káliumcsatornát megnyitó aktivitás hatásos. Az ilyen megbetegedésekre specifikus példaként megemlíthetjük a bronchiális asztmát; a magas vérnyomást; ischémiás szívmebetegedéseket, például az angina pectoris-t; és a rákot. A találmány szerinti vegyületek hatékonyak bármely olyan megbetegedés esetében, amelynél a káliumcsatornát megnyitó hatás akár kezelést, akár megelőzést lehetővé tesz.

A találmány szerinti vegyületek továbbá kevésbé toxikusak és alkalmazásuk igen biztonságos, így ilyen értelemben is roppant értékesek.

A találmány szerinti vegyületek a fentiekben említett megbetegedések megelőző és terápiás kezelése céljából beadhatók orálisan vagy parenterálisan. Dózisuk széles tartományban változhat, elsősorban olyan tényezőktől függ, mint például a beteg tünetei; a tünetek mértéke; a beteg kora, neme és testtömege; a beteg érzékenysége hatóanyagokra; a beadás módszere, időpontja és időtartama; a készítmény jellege és tulajdonságai; az egyidejűleg beadott egyéb hatóanyagok jellege; és így tovább. Így például ha orálisan adjuk be, akkor a találmány szerinti vegyületek napi dózisa felnőttek esetében általában 0,1–1000 mg, előnyösen 0,1–500 mg, különösen előnyösen 1–10 mg, egy vagy több adagban, előnyösen egy vagy kettő adagban. Ha injekció formájában kerülnek beadásra, akkor dózisuk előnyösen 0,1–100 µg/testtömeg-kg. Ha inhalálószerként kerülnek beadásra, akkor a napi dózis felnőtteknél általában 0,01–100 mg, előnyösen 0,05–50 mg, különösen előnyösen 0,1–10 mg, napi egy vagy több, előnyösen egy vagy kettő beadással. A találmány szerinti inhaláns készítmények előállíthatók úgy, hogy a találmány szerinti vegyületek valamelyikét őrlőmalomban porítjuk, majd a por alakú anyaghoz szükség szerint felületaktív anyagot adunk és ezután az így kapott keveréket szokásos módon inhalálásra alkalmas készítménnyé alakítjuk. A találmány szerinti gyógyászati készítmények szokásos módon állíthatók elő a gyógyszergyártásban szokásosan alkalmazott hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok felhasználásával. Közlelebről orális beadásra alkalmas szilárd készítmények előállíthatók töltőanyag és kívánt esetben kötőanyag, szétesést elősegítő anyag,

csúsztató, színező- és ízesítőszer adagolása útján a hatóanyagokhoz, majd az így kapott keveréknek tablettává, bevonatos tablettává, granulává, porrá vagy kapszulává alakítása útján. A töltőanyagokra példaképpen megemlíthetjük a laktózt, kukoricakeményítőt, szacharózt, glükózt, szorbitot, kristályos cellulózt és szilícium-dioxidot; a kötőanyagokra például a polivinil-alkoholt, polivinil-étert, etil-cellulózt, metil-cellulózt, tragakantgyantát, zselatint, sellakot, hidroxipropil-cellulózt, hidroxipropil-metil-cellulózt, kalcium-citrátot, dextringet és pektint; a csúsztatókra például a magnézium-sztearátot, talkumot, polietilénlikolt, szilícium-dioxidot és keményített növényi olajat; a színezékekre a gyógyászati adalékanyagként engedélyezett színezékeket; és az ízesítőszerre például a kakaóport, mentolt, aromásport, mentaolajat, borneolt és a porított fahéjat. Természetesen a tabletták és granulák el lehetnek látva bevonattal, például cukor- vagy zselatinbevonattal.

A találmány szerinti injekciós készítmények előállítása során pH-regulátorokat, puffereket, stabilizátorokat és/vagy szolubilizálószereket alkalmazhatunk szükség szerint, majd az említett komponensek és a hatóanyag összekeverése után a keveréket hagyományos módon szubkután, intramuszkuláris vagy intravénás beadásra alkalmas injekcióból alakíthatjuk.

A találmányt közelebbről a következő példákkal kívánjuk megvilágítani. A referenciapéldákban eltérő polaritású diasztereomerek képződése esetén a kisebb polaritásúakat L formaként, a nagyobb polaritásúakat M formaként fogjuk említeni.

1. referenciapélda

2-(4-Metil-imidazol-1-il)-ciklohexanon – (XXIV) képletű vegyület

150 g (1,83 mol) 4-metil-imidazol 1,5 l acetonitrilrel készült oldatához hozzáadunk 314 g (2,27 mol) kálium-karbonátot, majd az így kapott szuszpenziót melegítjük. Amikor hőmérséklete 70 °C-ot ér el, a szuszpenzióhoz egy óra leforgása alatt cseppenként hozzáadjuk 267 g (2,02 mol) 2-klór-ciklohexanon 0,7 l acetonitrilrel készült oldatát. A cseppenkénti adagolás befejezését követően a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 órán át forraljuk, majd 31,8 g (0,230 mol) kálium-karbonátot és 50,8 g (0,377 mol) 2-klór-ciklohexanon 0,1 l acetonitrilrel készült oldatát adjuk hozzá. Az így kapott keveréket visszafolyató hűtő alkalmazásával 5 órán át forraljuk. A reakcióelegyet ezután jeges fürdőben lehűtjük, majd szűrjük. A szűrőlepedényt acetonitrillel mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékot összeöntjük, majd vákuumban desztilláljuk az oldószer eltávolítása céljából. Az ekkor 420 g mennyiségben kapott maradékot 3 kg szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, gradiens-elválást végezve diklór-metán és metanol 200:1 és 30:1 közötti térfogatarányú, 0,2 térfogat% tömény vizes ammónium-hidroxid-oldatot tartalmazó elegyeivel. Így 143 g mennyiségben barna színű olajat kapunk. Ezt azután diklór-metánból átkristályosítjuk, amikor 87,8 g (27%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk színtelen kristályok alakjában.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,76 (1H, m), 1,86 (1H, m) 2,03–2,13 (2H, m), 2,20 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,39–2,51 (2H, m), 2,64 (1H, m), 4,67 (1H, dd, $J=13,0, 5,5$ Hz), 6,59 (1H, s), 7,34 (1H, s).

2. referenciapélda

N-Metil-1-(4-metil-imidazol-1-il)-2-oxo-ciklohexán-karbotioamid – (XXV) képletű vegyület

9,88 g (0,247 mol) nátrium-hidrid (60 tömeg%-os ásványolajos szuszpenzió) 1 l 1,4-dioxánnal készült szuszpenziójához hozzáadunk 41,4 g (0,232 mol), az 1. referenciapéldában ismertetett módon előállított ketont. Az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 órán át forraljuk, majd a kapott sárga színű szuszpenziót jeges fürdőben lehűtjük. Amikor a hőmérséklet 20 °C-ot ér el, a szuszpenzióhoz hozzáadjuk 17,0 ml (0,249 mol) metil-izotiocianát 70 ml 1,4-dioxánnal készült oldatát, ezután pedig 150 ml N,N-dimetil-formamidot adagolunk. Az ekkor kapott keveréket 50 °C-on egy órán át keverjük, majd a kapott barna színű szuszpenziót jeges fürdőben lehűtjük és ezután 200 ml 2 M vizes sósavoldatot adunk hozzá. Az így kapott keveréket telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat adagolása útján semlegesítjük, majd diklór-metánal extraháljuk, és pedig egyszer 2 literrel, majd kétszer 1-1 literrel. Az egyesített szerves fázisokat vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A bepárlásakor kristályok válnak ki. Ezeket szűrővel elkülönítjük. Így 39,2 g (67%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk halványbarna színű kristályok alakjában.

NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3):

1,76 (1H, m), 1,88 (1H, m), 1,94–2,06 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,48–2,58 (2H, m), 2,78 (1H, m), 3,14 (3H, d, $J=4,5$ Hz), 3,22 (1H, m), 6,64 (1H, s), 7,42 (1H, s), 8,04 (1H, széles s).

3. referenciapélda

2-(Imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-ciklohexanon – (XXVI) képletű vegyület

300 ml tetrahydrofuranhoz hozzáadunk 8,98 g magnéziumot, majd 22,07 g 6-brom-imidazo[1,2-a]piridin és 21,2 ml 1,2-dibrom-etán 200 ml tetrahydrofuranal készült oldatának egy kis részét. Az így kapott keveréket melegítjük. Rövid idővel később reakció indul meg. Ekkor az említett oldat maradékát cseppenként a keverékhez hozzáadjuk olyan sebességgel, hogy a reakcióelegy állandó enyhe forrásban maradjon. A cseppenkénti adagolás befejezése után a reakcióelegyet egy órán át keverjük, cseppenként hozzáadjuk 15,8 g 2-metoxi-ciklohexanon 20 ml tetrahydrofuranal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2,5 órán át keverjük, majd telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá. Sósav és etil-acetát adagolását követően a vizes fázist elválasztjuk, tömény vizes ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. Az így kapott szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert desztillálással eltávolítjuk. Ekkor 24,05 g

mennyiségben barna színű olajat kapunk. Ebből az olajból 19,0 g-ot feloldunk 40 ml diklór-metánban, majd a kapott oldatot cseppenként hozzáadjuk 60 ml tömény vizes kénsavoldathoz jeges fürdőben való hűtés közben. A kapott keveréket ezután másfél órán át keverjük, majd jégre öntjük. Az így kapott keveréket tömény vizes ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, majd kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert desztillálással eltávolítjuk. A kapott maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, gradiens-eluálást végezve diklór-metán és metanol 40:1 és 20:1 közötti térfogatarányú elegyeivel. Az így kapott olajat végül dietil-éterből kristályosítjuk, amikor 7,44 g (39%) mennyiségben a 120-121,5 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk krémszínű por alakjában.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,76–2,12 (4H, m), 2,16–2,28 (1H, m), 2,29–2,38 (1H, m), 2,44–2,62 (2H, m), 3,59 (1H, dd, $J=5,5$, 12,4 Hz), 6,95 (1H, d, $J=1,6$, 9,3 Hz), 7,52 (1H, dd, $J=0,5$, 1,3 Hz), 7,57 (1H, d, $J=9,3$ Hz), 7,60 (1H, d, $J=1,3$ Hz), 7,94 (1H, dd, $J=0,5$, 1,3 Hz).

4. referenciapélda

2-Hidroxi-1-(4-metil-imidazol-1-il)-N-metil-ciklohexán-karbotioamid – (XXVII) képletű vegyület

19,09 g, a 2. referenciapéldában ismertetett módon előállított N-metil-1-(4-metil-imidazol-1-il)-2-oxo-ciklohexán-karbotioamid 290 ml metanollal készült szuszpenziójához jeges hűtés és keverés közben hozzáadunk 1,44 g nátrium-bórhidridet. A reakcióelegyet szilikagélén vékonyréteg-kromatográfiás elemzésnek vetjük alá, futtatószerként kloroform és metanol 10:1 térfogatarányú elegyét használva. Az ekkor kapott termék a kisebb polaritású diasztereomer (L forma) mint fő termék és a nagyobb polaritású diasztereomer (M forma) keveréke. 30 perc elteltével a reakcióelegy térfogatát közel 70 ml-re csökkentjük, majd közel 200 ml vizet adunk hozzá. A képződött csapadékot kiszűrjük, majd vízzel mossuk. Így 11,85 g (62%) mennyiségben a 193 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk fehér csapadékként.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,28 (1H, m), 1,46–1,84 (5H, m), 1,92 (1H, m), 2,24 (1H, d, $J=0,9$ Hz), 2,28 (1H, m), 2,58 (1H, m), 3,08 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 3,47 (1H, széles), 4,95 (1H, dd, $J=3,7$, 11,2 Hz), 7,11 (1H, d, $J=0,9$ Hz), 7,26 (1H, széles), 7,98 (1H, s).

5. referenciapélda

2-Hidroxi-N-metil-1-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-ciklohexán-karbotioamid – (XXVIII) képletű vegyület

3,03 g 1-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-2-oxo-ciklohexán-karbotioamid 30 ml metanollal készült szuszpenziójához jeges hűtés közben hozzáadunk 0,15 g nátrium-bórhidridet, majd az így kapott reakcióelegyet 1 órán át keverjük. 50 ml víz adagolását követően az oldhatatlan részt szűréssel elkülönítjük, majd

először etanolból, ezután pedig acetonitrilből átkristályosítjuk. Így 1,24 g (41%) mennyiségben a 238-243 °C olvadáspontú (bomlik) cím szerinti vegyületet kapjuk fehér porként egyetlen diasztereomer formájában.

5 NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,28–1,39 (2H, m), 1,53–1,70 (2H, m), 1,96 (1H, m), 2,19 (1H, m), 2,30 (3H, d, $J=0,7$ Hz), 2,49 (1H, m), 2,91 (3H, d, $J=4,2$ Hz), 3,32 (1H, m), 4,61 (1H, széles), 4,90 (1H, széles), 7,26 (1H, dd, $J=dd$, $J=1,6$, 9,5 Hz), 7,30 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 7,66 (1H, s), 8,52 (1H, s), 9,22 (1H, széles).

6. referenciapélda

N-Etil-2-hidroxi-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-ciklohexán-karbotioamid – (az L- és M-diasztereomerek közel 5:1 arányú keveréke) – (XXIX) képletű vegyület

5,0 g N-etil-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-oxo-ciklohexán-karbotioamid 50 ml metanollal készült szuszpenziójához jeges hűtés közben hozzáadunk 0,25 g nátrium-bórhidridet, majd az így kapott keveréket 30 percen át keverjük. 100 ml víz adagolását követően a kicsapódott kristályokat szűréssel elkülönítjük, majd szilikagélén vékonyréteg-kromatográfiás elemzésnek vetjük alá. A kristályok az L forma mint fő termék és az M forma keverékeként képződnek.

A kristályos anyagot etanolból átkristályosítjuk, amikor 2,83 g (56%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér porként.

Ez a fehér por az L- és M-diasztereomereket közel 5:1 tömegarányban tartalmazza, azonban felhasználható a következő lépésben bármiféle további tisztítás nélkül.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , $\text{DMSO}-d_6$):

1,02, 1,19 (összesen 3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,26–1,49 (2H, m), 1,52–1,70 (2H, m), 1,82, 2,00 (összesen 1H, m), 2,21, 2,74 (összesen 1H, m), 2,49, 3,75 (összesen 1H, m), 3,42–3,55 (1H, m), 3,55–3,70 (1H, m), 4,28, 4,65 (összesen 1H, m), 4,89, 6,14 (összesen 1H, széles), 7,34, 7,37 (összesen 1H, dd, $J=1,8$, 9,7 Hz), 7,43, 7,47 (összesen, d, $J=9,7$ Hz), 7,51, 7,52 (összesen 1H, d, $J=1,3$ Hz), 7,93, 7,95 (összesen 1H, s), 8,45, 8,59 (összesen 1H, m), 9,34, 10,4 (összesen 1H, széles).

7. referenciapélda

2-Hidroxi-N-metil-1-(2-trifluor-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-ciklohexán-karbotioamid – (az L- és M-diasztereomerek közel 4:1 arányú keveréke) – (XXX) képletű vegyület

1,88 g 1-(2-trifluor-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-2-oxo-ciklohexán-karbotioamid 17 ml metanollal készült szuszpenziójához jeges hűtés közben hozzáadunk 0,08 g nátrium-bórhidridet, majd az így kapott reakcióelegyet 1 órán át keverjük. Víz adagolását követően kloroformmal extrahálást végzünk, majd a kapott szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és ezután az oldószert desztillálással eltávolítjuk. A kapott csapadékot etil-acetát és n-hexán elegyből átkristályosítjuk, amikor 1,53 g (84%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér csapadékként.

Ez a csapadék a kétféle diasztereomert közel 4:1 to-megarányú keverékben tartalmazza, azonban felhasználjuk a következő reakcióban bármiféle további tisztítás nélkül.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,18–1,32 (1H, m), 1,44–1,98 (5H, m), 2,27, 2,04 (összesen 1H, m), 2,40, 3,01 (összesen 1H, m), 3,16, 3,34 (összesen 3H, d, $J=4,6$ Hz), 3,38, 5,51 (összesen 1H 53,38: d, $J=3,8$ Hz, 05,51: széles, D_2O -ban eltűnik), 4,79, 4,32 (összesen 1H, m), 7,41, 7,01 (összesen 1H, d, $J=9,7$ Hz), 7,54, 7,32 (összesen 1H, dd, $J=1,8, 9,7$ Hz), 7,76, 7,65 (összesen 1H, m), 8,78, 7,98 (összesen 1H, m), 8,03, 10,53 (összesen 1H, széles).

8. referenciapélda

(-)-(1*S*, 2*R*)-2-Hidroxi-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (XXXI) képletű vegyület

42,91 g (\pm)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N*-metil-2-oxo-ciklohexán-karbotioamid 500 ml metanollal készült szuszpenziójához szobahőmérsékleten kis adagokban hozzáadunk 1,70 g nátrium-bórhidridet, majd az adagolás befejezését követően a reakcióelegyet 30 percen át keverjük, 1 l víz adagolását követően a reakcióelegyet szűrjük, amikor 36,32 g mennyiségben halványsárga színű port kapunk szűrőlepenyként. Ezt a port és 47,29 g (+)-dibenzoil-D-borkősavat feloldunk víz és etanol 1:5 térfogatarányú elegyből 1,8 l-ben (az elegy forró). Az így kapott oldatot ezután szobahőmérsékleten 12 órán át állni hagyjuk. Az ekkor kivált csapadékot kiszűrjük, amikor 21,56 g mennyiségben narancs színű túrkristályokat kapunk. Ezeket 200 ml vízben szuszpendáljuk, majd a szuszpenzióhoz 50 ml tömény vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk. Az így kapott elegyet ezután szobahőmérsékleten egy órán át keverjük, majd az oldhatatlan részt kiszűrjük. Így 9,51 g (26%; 99%-nál nagyobb tisztaságú) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk halvány narancsszínű por alakjában.

Az így kapott vegyület optikai tisztaságát nagy felbontóképességű folyadékkromatográfias vizsgálatban határozzuk meg, királis oszlopot használva.

A folyadékkromatografálás körülményei:

oszlop: a Daicel Chemical Industries Ltd. japán cég által CHIRALCEL márkanéven szállított oszlop, amely 250 mm hosszú és 4,6 mm belső átmérőjű;

eluens: *n*-hexán és 2-propanol 4:1 térfogatarányú elegye;

oszlophőmérséklet: szobahőmérséklet;

átfolyási sebesség: 1 ml/perc;

detektálás módszere: ibolyántúli abszorpció (254 nm); és

retenciós idő: 13,3 perc (13,3 és 21,5 perc a racém módosulathoz képest).

A termék további fizikai állandói a következők:

olvadáspont: 244–246 °C (bomlik);

fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -44^\circ$ ($c=0,68$, DMF);

NMR-spektrum (400 MHz, δ , $\text{DMSO}-d_6$):

1,26–1,40 (3H, m), 1,52–1,72 (2H, m), 1,93–2,02 (1H, m), 2,15–2,25 (1H, m), 2,47–2,55 (1H, m), 2,92

(3H, d, $J=4,4$ Hz), 4,60–4,66 (íR, m), 4,88–4,94 (1H, m), 7,32 (1H, dd, $J=1,8, 9,5$ Hz), 7,44 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 7,51 (1H, d, $J=1,3$ Hz), 7,96 (1H, m), 8,63 (1H, m), 9,20–9,30 (1H, m).

5

9. referenciapélda

2-(*N*-(*terc*-Butoxi-karbonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N*'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (XXXII) képletű vegyület

35 ml *N,N*-dimetil-formamidhoz egymás után hozzáadunk 2,00 g *N*-2-hidroxi-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N*-metil-ciklohexán-karbotioamidot, 2,42 g *N*-(*terc*-butoxi-karbonil)-glicint, 2,86 g *N,N*'-dicklohexil-karbotioamidot és 0,84 g 4-(dimetil-amino)-piridint.

15 Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd etil-acetátot és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. Az így kapott reakcióelegyet ezután szűrjük az oldhatatlan rész eltávolítása céljából, majd az etil-acetátos fázist elválasztjuk, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfias tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán és metanol 30:1 térfogatarányú elegyét használva. Végül diklór-metán és dietil-éter elegyből végzett kristályosítás után 2,66 g (86%) mennyiségben a 140–142 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk fehér porként.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

30 1,37 (9H, s), 1,32–1,47 (1H, s), 1,48–1,69 (3H, m), 1,72–1,85 (1H, m), 2,24–2,38 (2H, m), 2,53–2,66 (1H, m), 3,12 (3H, d, $J=3,6$ Hz), 3,59 (1H, dd, $J=4,8, 1,8$ Hz), 3,54–3,70 (1H, m), 3,88 (1H, dd, $J=4,8, 18$ Hz), 4,96–5,08 (1H, m), 5,90–6,01 (1H, m), 7,13 (1H, dd, $J=1$ Hz, 9,4 Hz), 7,30 (1H, d, $J=9,4$ Hz), 7,57 (1H, s), 7,58 (1H, d, $J=1$ Hz), 8,07 (1H, széles s), 8,43 (1H, s).

10–20. referenciapéldák

40 A következőkben felsorolásra kerülő vegyületeket a 9. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatjuk elő.

10. referenciapélda

45 2-(*N*-(*terc*-Butoxi-karbonil)-glicil-oxi)-*N*'-metil-1-(4-metil-imidazol-1-il)-ciklohexán-karbotioamid – (XXXIII) képletű vegyület

Olváspont: 191–193 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

50 1,27 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,48–1,78 (4H, m), 2,06 (1H, m), 2,29 (3H, d, $J=0,9$ Hz), 2,38 (1H, m), 2,81 (1H, m), 3,04 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 3,78 (1H, dd, $J=5,1$ Hz, 18,1 Hz), 3,99 (1H, dd, $J=6,4$ Hz, 18,1 Hz), 5,00 (1H, széles) 6,01 (1H, dd, $J=3,7$ Hz, 11,7 Hz), 55 6,77 (1H, széles), 7,26 (1H, s), 7,79 (1H, s).

11. referenciapélda

60 2-(*N*-(*terc*-Butoxi-karbonil)-glicil-oxi)-*N*'-etil-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-ciklohexán-karbotioamid – (XXXIV) képletű vegyület

Olvadáspont: 206–210 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,11 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,32–1,46 (1H, m), 1,38 (9H, s), 1,51–1,68 (3H, m), 1,80 (1H, m), 2,23–2,38 (2H, m), 2,59 (1H, m), 3,53–3,75 (3H, m), 3,91 (1H, dd, $J=6,2$ Hz, 17,9 Hz), 5,01 (1H, széles), 5,99 (1H, dd, $J=2,9$, 8,6 Hz), 7,21 (1H, dd, $J=1,3$, 9,5 Hz), 7,41 (1H, széles), 7,49 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 7,62 (1H, s), 7,63 (1H, s), 8,47 (1H, s).

12. referenciapélda

2-(*N*-(*terc*-Butoxi-karbonil)-glicil-oxi)-*N'*-metil-1-(2-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-ciklohexán-karbotioamid – (XXXV) képletű vegyület

Olvadáspont: 229–233 °C (bomlik).

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,34 (9H, s), 1,40 (1H, m), 1,50–1,85 (4H, m), 2,22 (1H, m), 2,35 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,58 (1H, m), 3,08 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 3,62 (1H, dd, $J=5,0$, 17,9 Hz), 3,91 (1H, dd, $J=6,0$, 17,9 Hz), 4,97 (1H, széles), 5,95 (1H, dd, $J=3,5$, 9,3 Hz), 7,15 (1H, d, $J=9,7$ Hz), 7,37 (1H, s), 7,39 (1H, d, $J=9,7$ Hz), 7,49 (1H, széles), 8,40 (1H, s).

13. referenciapélda

2-(*N*-(*terc*-Butoxi-karbonil)-glicil-oxi)-*N'*-metil-1-(2-trifluor-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-ciklohexán-karbotioamid – (XXXVI) képletű vegyület

Olvadáspont: 199–204 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,34 (9H, s), 1,37 (1H, m), 1,52–1,95 (4H, m), 2,28 (1H, m), 2,37 (1H, m), 2,60 (1H, m), 3,13 (3H, d, $J=4,6$ Hz), 3,63 (1H, dd, $J=5,6$, 18,0 Hz), 3,87 (1H, dd, $J=6,0$, 18,0 Hz), 5,00 (1H, m), 5,99 (1H, dd, $J=2,8$, 8,4 Hz), 7,37 (1H, dd, $J=1,5$, 9,5 Hz), 7,43 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 7,70 (1H, széles), 7,88 (1H, s), 8,48 (1H, s).

14. referenciapélda

2-(*N*-(*terc*-Butoxi-karbonil)-szarkozil-oxi)-1-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (XXXVII) képletű vegyület

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,33, 1,41 (összesen 9H, s), 1,22–1,96 (5H, m), 2,17–2,41 (2H, m), 2,53–2,66 (1H, m), 2,71, 2,77 (összesen 3H, s), 3,09, 3,11 (összesen 3H, d, $J=4,8$ Hz), 3,62, 3,67 (összesen 1H, d, $J=17,9$ Hz), 4,01, 4,05 (összesen 1H, d, $J=13,0$ Hz), 5,90, 6,14 (összesen 1H, dd, $J=3,5$, 8,9 Hz), 7,18, 7,23 (összesen 1H, dd, $J=1,3$, 9,5 Hz), 7,43, 7,50 (összesen 1H, d, $J=9,5$ Hz), 7,54–7,92 (3H, m), 8,48 (1H, s).

15. referenciapélda

2-(*N*-(*terc*-Butoxi-karbonil)- β -alanil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (XXXVIII) képletű vegyület

Olvadáspont: 183–185 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,30–1,46 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,52–1,82 (4H, m), 2,20 (1H, m), 2,30–2,39 (2H, m), 2,47 (1H, m), 2,62 (1H, m), 3,09 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 3,24 (1H, m), 3,39 (1H, m), 4,89 (1H, széles), 5,97 (1H, dd, $J=3,1$, 8,8 Hz),

7,22 (1H, dd, $J=1,3$, 9,5 Hz), 7,46 (1H, széles), 7,52 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 7,64 (1H, d, $J=1,3$ Hz), 7,68 (1H, s), 8,56 (1H, s).

5 16. referenciapélda

2-(2-(*N*-(*terc*-Butoxi-karbonil)-amino)-izobutiril-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (XXXIX) képletű vegyület

Olvadáspont: 176–178 °C.

10 NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,18–1,85 (19H, m), 2,23 (1H, m), 2,38 (1H, m), 2,65 (1H, m), 3,08 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 4,98 (1H, széles), 5,93 (1H, dd, $J=3,3$, 9,5 Hz), 7,24 (1H, m), 7,48–7,68 (4H, m), 8,56 (1H, széles).

15

17. referenciapélda

2-(*N*-(*terc*-Butoxi-karbonil)-alanil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid (a diasztereomerek közel 3 : 2 tömegarányú keveréke – (XL) képletű vegyület

20 NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,14–1,88 (5H, m), 1,03, 1,27 (összesen 3H, d, $J=7,1$ Hz), 1,35, 1,38 (összesen 9H, s), 2,20–2,41 (2H, m), 2,56–2,68 (1H, m), 3,09 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 4,05–4,26 (1H, m), 4,89, 5,00 (összesen 1H, d, $J=8,0$ Hz), 5,99 (1H, dd, $J=3,1$, 8,8 Hz), 7,19, 7,21 (összesen 1H, dd, $J=1,8$, 9,5 Hz), 7,39–7,49 (1H, m), 7,43, 7,47 (összesen 1H, d, $J=9,5$ Hz), 7,58–7,64 (2H, m), 7,67, 7,85 (összesen 1H, széles), 8,47, 8,50 (összesen 1H, s).

30

18. referenciapélda

2-(*N*-(*terc*-Butoxi-karbonil)-fenil-alanil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (a diasztereomerek közel 3 : 2 tömegarányú keveréke – (XLI) képletű vegyület

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,18–1,82 (5H, m), 1,33, 1,35 (összesen 9H, s), 2,01–2,77 (3H, m), 2,96–3,10 (5H, m), 4,37, 4,46 (összesen 1H, m), 4,86, 4,91 (összesen 1H, d, $J=8,6$ Hz), 5,83, 5,89 (összesen 1H, m), 6,98–7,33 (6H, m), 7,38–7,65 (4H, m), 8,23, 8,54 (összesen 1H, s).

40

19. referenciapélda

2-(*N*-(*terc*-Butoxi-karbonil)-propil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (a diasztereomerek közel 1 : 1 tömegarányú keveréke – (XLII) képletű vegyület

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,20–1,94 (18H, m), 2,12–2,70 (3H, m), 3,04, 3,09 (összesen 3H, d, $J=4,8$ Hz), 3,25–3,55 (2H, m), 4,26–4,33 (1H, m), 6,07, 6,14 (összesen 1H, m), 7,09 (1H, m), 7,15–7,24 (1H, m), 7,55–7,70 (3H, m), 8,59, 8,67 (összesen 1H, s).

55

20. referenciapélda

2-(*N*-(*terc*-Butoxi-karbonil)- β -benzil-aszpartil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (a diasztereomerek közel 1 : 1 tömegarányú keveréke – (XLIII) képletű vegyület

60

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,27–1,88 (8H, m), 1,30, 1,35 (összesen 9H, s), 2,23–2,37 (2H, m), 2,52–2,76 (2H, m), 2,82–2,95 (1H, m), 3,08, 3,12 (összesen 3H, d, $J=4,6$ Hz), 4,30–4,49 (1H, m), 4,91–5,04 (2H, m), 5,32, 5,54 (összesen 1H, m), 5,81, 5,93 (összesen 1H, m), 7,03–7,13 (1H, m), 7,21–7,40 (6H, m), 7,55–7,65 (2H, m), 8,00–8,20 (1H, széles), 8,46–8,52 (1H, m).

21. referenciapélda

2-(*N*-(*terc*-Butoxi-karbonil)-valil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (XLIV) képletű vegyület (*M* forma)

20 ml *N,N*-dimetil-formamidhoz hozzáadunk 1,0 g 2-hidroxi-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N*-metil-ciklohexán-karbotioamidot, 1,32 g *N,N'*-diciklohexil-karbo-diimidet, 1,44 g (*D-N*-(*terc*-butoxi-karbonil)-valint és 0,4 g 4-(dimetil-amino)-piridint. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 17 órán át keverjük, majd etil-acetátot és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. Az ekkor kapott keveréket szűrjük az oldhatatlan rész eltávolítása céljából, majd az etil-acetátos fázist eltávolítjuk, egymás után vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert desztillálásal eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklórmetán és metanol 40:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 0,41 g (25%) mennyiségben *L* formát kapunk fehér por alakjában, illetve 0,52 g (31%) mennyiségben *M* formát ugyancsak fehér por alakjában.

Olvadáspont: 228–229 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

0,55 (3H, széles d, $J=6,2$ Hz), 0,78 (3H, d, $J=6,8$ Hz), 1,18–1,38 (2H, m), 1,41 (9H, s), 1,48–1,88 (4H, m), 2,29 (1H, m), 2,37 (1H, m), 2,65 (1H, m), 3,08 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 4,10 (1H, dd, $J=4,9$ Hz, 9,2 Hz), 4,96 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 5,95 (1H, m), 7,24 (1H, m), 7,39 (1H, széles), 7,56 (1H, d, $J=9,7$ Hz), 7,66 (1H, s), 7,67 (1H, s) 8,58 (1H, széles s).

22–24. referenciapéldák

A következőkben felsorolásra kerülő vegyületeket a 21. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatjuk elő.

22. referenciapélda

2-(*N*-(*terc*-Butoxi-karbonil)-valil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (XLV) képletű vegyület (*L* forma)

Olvadáspont: 248–249 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

0,79 (3H, d, $J=6,8$ Hz), 0,87 (3H, d, $J=6,8$ Hz), 1,20–1,34 (1H, m), 1,37 (9H, s), 1,51–1,69 (3H, m), 1,78 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,24–2,40 (2H, m), 2,59 (1H, m), 3,10 (3H, d, $J=4,4$ Hz), 3,98 (1H, dd, $J=5,5$, 8,4 Hz), 4,82 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 6,00 (1H, dd, $J=3,5$, 8,6 Hz), 7,17 (1H, m), 7,35 (1H, széles d, $J=9,9$ Hz), 7,56 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,94 (1H, széles), 8,45 (1H, széles s).

23. referenciapélda

2-(*N*-(*terc*-Butoxi-karbonil)-*O*-(*terc*-butil)-szeril-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (XLVI) képletű vegyület (*M* forma)

5 Olvadáspont: 201–205 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,06 (9H, s), 1,38 (9H, s), 1,42 (1H, m), 1,50–1,70 (3H, m), 1,82 (1H, m), 2,25–2,40 (2H, m), 2,59 (1H, m), 3,11 (3H, d, $J=4,4$ Hz), 3,48 (1H, m), 3,65 (1H, m), 10 4,16 (1H, m), 5,16 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 5,93 (1H, m), 7,10–7,21 (1H, m), 7,29–7,36 (1H, m), 7,54–7,65 (2H, m), 7,79–8,10 (1H, m), 8,41–8,50 (1H, m).

24. referenciapélda

15 (*N*-(*terc*-Butoxi-karbonil)-*O*-(*terc*-butil)-szeril-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (XLVII) képletű vegyület (*L* forma)

Olvadáspont: 219–223 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

20 1,07 (9H, s), 1,21 (9H, s), 3,34 (1H, m), 1,50–1,62 (2H, m), 1,68 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,18 (1H, m), 2,38 (1H, m), 2,65 (1H, m), 3,09 (3H, d, $J=4,6$ Hz), 3,45 (1H, dd, $J=3,5$, 9,2 Hz), 3,70 (1H, m), 4,21 (1H, m), 5,33 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 5,71 (1H, m), 7,12–7,19 (1H, m), 25 7,48–7,54 (1H, m), 7,62–7,74 (3H, m), 8,52–8,58 (1H, m).

25. referenciapélda

(+)-(1*S*, 2*R*)-2-(*N*-(*terc*-Butoxi-karbonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (XLVIII) képletű vegyület

30 60 ml *N,N*-dimetil-formamidhoz hozzáadunk 5,11 g (–)-(1*S*, 2*R*)-2-hidroxi-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N*-metil-ciklohexán-karbotioamidot, 6,2 g *N*-(*terc*-butoxi-karbonil)-glicint, 7,3 g *N,N'*-diciklohexil-karbo-diimidet és 2,16 g 4-(dimetil-amino)-piridint. Az így kapott keveréket szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük.

A kivált csapadékot kiszűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékhoz etil-acetátot adunk. Az így kapott oldatot vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és desztillálásal az oldószert eltávolítjuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklórmetán és metanol 30:1 térfogatarányú elegyét használva. Végül *n*-hexán és etil-acetát elegyből végzett kristályosítás után 6,89 g (88%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 172–173 °C olvadáspontú fehér porként.

50 Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = +24,3^\circ$ ($c=0,68$, kloroform).

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,37 (9H, s), 1,32–1,47 (1H, s), 1,48–1,69 (2H, m), 1,72–1,85 (1H, m), 2,24–2,38 (2H, m), 2,53–2,66 (1H, m), 3,12 (3H, d, $J=3,6$ Hz), 3,59 (1H, dd, $J=4,8$, 18 Hz), 3,54–3,70 (1H, m), 3,88 (1H, dd, $J=4,8$, 18 Hz), 4,96–5,08 (1H, m), 5,90–6,01 (1H, m), 7,13 (1H, dd, $J=1$, 9,4 Hz), 7,30 (1H, d, $J=9,4$ Hz), 7,57 (1H, s), 7,58 (1H, d, $J=1$ Hz), 8,07 (1H, széles s), 8,43 (1H, s).

26. referenciapélda

2-(2-(1-Naftil-szulfonamido)-etoxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-((4-metoxi-benzil-tio)-(metil-imino)-metil)-ciklohexán – (XLIX) képletű vegyület

1,31 g 2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-((4-metoxi-benzil)-(metil-imino)-metil)-ciklohexanol 50 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenzióját $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra lehűtjük, majd hozzáadunk 0,4 g kálium-terc-butilátot. Az így kapott keveréket 2,5 órán át keverjük, majd 0,82 g N-(1-naftalin-szulfonil)-aziridint adunk hozzá. Az ekkor kapott keverék hőmérsékletét fokozatosan $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra emeljük, majd jeges hűtés közben 5,5 órán át keverést végzünk. Ezt követően telített vizes ammónium-klorid-oldatot adagolunk, majd az így kapott elegyet kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert desztillálással eltávolítjuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán és metanol 40:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 0,4 g (19%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér színű amorf anyagként. NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3): 1,43 (1H, m), 1,68 (1H, m), 1,76–1,84 (2H, m), 2,04 (1H, m), 2,44 (1H, m), 2,74–2,90 (2H, m), 3,01 (1H, m), 3,33 (1H, d, $J=12,3\text{ Hz}$), 3,50 (1H, m), 3,58 (1H, d, $J=12,3\text{ Hz}$), 3,60 (3H, s), 3,68–3,75 (5H, m), 4,22 (1H, széles s), 4,54 (1H, széles), 6,50–6,56 (2H, m), 6,61–6,67 (2H, m), 7,15 (1H, dd, $J=1,8, 9,5\text{ Hz}$), 7,38–7,61 (7H, m), 7,65 (1H, d, $J=1,1\text{ Hz}$), 8,02 (1H, m).

27. referenciapélda

2-(2-(Fenil-szulfonamido)-etoxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-((4-metoxi-benzil-tio)-(metil-imino)-metil)-ciklohexán – (L) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 26. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon állítjuk elő, N-(benzol-szulfonil)-aziridint használva N-(1-naftalin-szulfonil)-aziridin helyett.

1,12–1,40 (2H, m), 1,52–1,66 (2H, m), 1,88 (1H, m), 2,34 (1H, m), 2,68 (1H, m), 2,85 (1H, m), 2,93 (1H, m), 3,33 (1H, d, $J=12,3\text{ Hz}$), 3,38 (1H, m), 3,59 (3H, s), 3,68–3,74 (5H, m), 4,13 (1H, széles s), 4,81 (1H, széles), 6,50–6,56 (2H, m), 6,61–6,67 (2H, m), 7,06 (1H, dd, $J=1,8, 9,5\text{ Hz}$), 7,41–7,50 (3H, m), 7,56–7,66 (3H, m), 7,90 (1H, m), 7,94 (1H, dd, $J=1,6, 7,3\text{ Hz}$), 8,42 (1H, d, $J=8,8\text{ Hz}$)

28. referenciapélda

2-(Glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LI) képletű vegyület

2,43 g, a 9. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-(N-(terc-butoxi-karbonil)-glicil-oxi)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid 5 ml diklór-metánnal készült oldatához jeges hűtés közben 5 ml trifluor-ecetsavat adunk, majd az így kapott reakcióelegyet egy órán át keverjük és ezután jeges vízbe öntjük. Az ekkor kapott vizes elegyet nátrium-karbonáttal meglúgosítjuk, majd diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-

szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. A kapott szilárd anyagot dietil-éterrel mossuk, amikor 1,71 g (92%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk halványsárga por alakjában.

Ezt a port további tisztítás nélkül felhasználjuk egy következő reakcióban.

29–31. referenciapéldák

A 28. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatók elő a következő vegyületek.

29. referenciapélda

2-(Glicil-oxi)-N-metil-1-(4-metil-imidazol-1-il)-ciklohexán-karbotioamid – (LII) képletű vegyület

30. referenciapélda

2-(Prolil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-ciklohexán-karbotioamid (a diasztereomerek közel 1:1 tömegarányú keveréke) – (LIII) képletű vegyület

31. referenciapélda

1-(Imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-2-(szarkozil-oxi)-ciklohexán-karbotioamid – (LIV) képletű vegyület

32. referenciapélda

2-(β -(Benzil)-aszpartil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-ciklohexán-karbotioamid (egyetlen diasztereomer) – (LV) képletű vegyület

1,10 g, a 20. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-(N-(terc-butoxi-karbonil)- β -(benzil-oxi)-aszpartil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid 5 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 5 ml trifluor-ecetsavat, majd az így kapott reakcióelegyet jeges hűtés közben egy órán át keverjük. Víz adagolását követően a kapott elegyet nátrium-hidrogén-karbonáttal meglúgosítjuk, majd kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert desztillálással eltávolítjuk. Az így kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán és metanol 10:1 térfogatarányú elegyet használva, így 0,67 g (71%) mennyiségben nagyobb polaritású diasztereomerként a cím szerinti vegyületet kapjuk színtelen olaj formájában.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,41–1,74 (7H, m), 2,21–2,33 (2H, m), 2,52–2,77 (3H, m), 3,11 (3H, d, $J=4,6\text{ Hz}$), 3,54 (1H, m), 5,05 (1H, d, $J=12,3\text{ Hz}$), 5,09 (1H, d, $J=12,3\text{ Hz}$), 6,03 (1H, dd, $J=2,9, 7,5\text{ Hz}$), 7,10–7,19 (1H, m), 7,28–7,38 (6H, m), 7,54–7,58 (2H, m), 7,98–8,11 (1H, széles), 8,41–8,45 (1H, m).

33. referenciapélda

2-(Glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-ciklohexán-karbotioamid-dihidroklorid – (LVI) képletű vegyület

6,0 g, a 9. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-(N-(terc-butoxi-karbonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid 120 ml kloroformmal készült oldatához hozzá-

adunk 30 ml, etil-acetáttal készült 4 M sósavoldatot. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd szárazra pároljuk. Ekkor 5,8 g mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk szintelen porként.

Ezt a port használjuk fel egy további reakcióban járulékos tisztítás nélkül.

34. referenciapélda

(1S, 2R)-2-(Glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-ciklohexán-karbotioamid-dihidroklorid – (LVII) képletű vegyület

12,0 g, a 25. referenciapéldában ismertetett módon előállított (+)-(1S, 2R)-2-(N-(terc-butoxi-karbonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid 250 ml kloroformmal készült oldatához hozzáadunk 60 ml, etil-acetáttal készült 10%-os sósavoldatot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 12 órán át keverjük és ezután bepároljuk. A kapott maradékhoz etil-acetátot adunk, majd az így kapott keveréket szűrjük az oldhatatlan rész eltávolítása céljából. Ekkor 11,3 g (100%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk halvány narancsszínű por alakjában.

Ezt a port használjuk fel egy következő reakcióban járulékos tisztítás nélkül.

35. referenciapélda

2-(N-(N'-(terc-Butoxi-karbonil)-glicil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N''-metil-ciklohexán-karbotioamid-dihidroklorid – (LVIII) képletű vegyület

10 ml acetonitrilhez hozzáadunk 0,5 g, a 33. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-(glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-ciklohexán-karbotioamidot, 0,3 g N-(terc-butoxi-karbonil)-glicint, 0,35 g N,N'-diciklohexil-karbo-diimidet és 0,23 g N-hidroxi-benzotriazol. Az így kapott keveréket szobahőmérsékleten 14 órán át keverjük, majd metanol adunk hozzá. A képződött oldhatatlan részt kiszűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. A maradékhoz diklór-metánt adunk. Az ekkor képződött oldhatatlan részt ismét kiszűrjük, majd a szűrletet szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, gradiens-eluálást végezve diklór-metán és metanol 30:1 és 20:1 közötti térfogatarányú elegyeivel. Az így kapott olajat végül acetonitrilből kristályosítjuk, amikor 0,67 g (95%) mennyiségben a 177-180 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk fehér porként.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,31–1,49 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,50–1,69 (3H, m), 1,84 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,34 (1H, m), 2,61 (1H, m), 3,10 (3H, d, $J=4,6$ Hz), 3,64–3,84 (3H, m), 4,04 (1H, dd, $J=5,7, 17,6$ Hz), 5,18 (1H, széles), 5,98 (1H, m), 6,77 (1H, széles), 7,19 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 7,43 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 7,60 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,84 (1H, széles), 8,47 (1H, s).

36. referenciapélda

2-(N-(N'-(terc-Butoxi-karbonil)-glicil)-szarkozil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N''-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LIX) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 31. referenciapéldában ismertetett módon előállított vegyület mint kiindulási anyag felhasználásával állítjuk elő a 35. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon.

5 NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,21, 1,39 (összesen 9H, s), 1,18–1,85 (5H, m), 2,12–2,40 (2H, m), 2,51–2,74 (1H, m), 2,78, 2,88 (összesen 3H, s), 3,04, 3,10 (összesen 3H, d, $J=4,6$ Hz), 3,71–4,15 (4H, m), 5,12, 5,25 (összesen 1H, széles), 6,02, 6,10 (összesen 1H, dd, $J=3,5, 9,3$ Hz), 7,15, 7,25 (összesen 1H, dd, $J=1,8, 9,5$ Hz), 7,36, 7,77 (összesen 1H, széles), 7,56, 7,59 (összesen 1H, d, $J=9,5$ Hz), 7,63, 7,66 (összesen 1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,72, 7,77 (összesen 1H, s), 8,36, 8,49 (összesen 1H, s).

15

1. példa

2-(Fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LX) képletű vegyület

20 0,5 g, a 28. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-(glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-ciklohexán-karbotioamid 3 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 0,13 ml piridint, majd az így kapott reakcióelegyhez jeges hűtés és keverés közben cseppenként hozzáadjuk 0,2 ml benzol-szulfonil-klorid 2 ml diklór-metánnal készült oldatát. 40 perc elteltével a reakcióelegyhez tömény vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk, majd ezt követően vizet adagolunk. Az így kapott vizes elegyet kloroformmal extraháljuk, majd az extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán és metanol 40:1 térfogatarányú elegyét használva. Végül diklór-metán és etil-acetát elegyből végzett kristályosítás, majd etil-acetátból végzett átkristályosítás után 0,49 g (72%) mennyiségben a 226–227 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk fehér tűkristályok alakjában.

35 NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

40 1,38 (1H, m), 1,51–1,81 (4H, m), 2,18 (1H, m), 2,37 (1H, m), 2,57 (1H, m), 3,06 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 3,61 (1H, d, $J=17,8$ Hz), 3,72 (1H, d, $J=17,8$ Hz), 5,42 (1H, széles), 5,94 (1H, dd, $J=3,5, 9,3$ Hz), 7,18 (1H, dd, $J=1,8, 9,5$ Hz), 7,45–7,54 (3H, m), 7,54–7,63 (3H, m), 7,70 (1H, s), 7,77–7,81 (2H, m), 8,59 (1H, m).

45

2. példa

2-(N-(2-Furil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXI) képletű vegyület

55 0,2 g, a 28. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-(glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-ciklohexán-karbotioamid 2 ml piridinnel készült szuszpenziójához jeges hűtés közben cseppenként hozzáadunk 0,11 g 2-furil-szulfonil-kloridot, majd az így kapott reakcióelegyet 2 órán át keverjük és ezután híg vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Ezt követően kloroformmal extrahálást végzünk, majd az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert desztillálással eltávolítjuk. A ka-

pott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán és metanol 40:1 térfogatarányú elegyét használva. Végül dietil-éterből végzett kristályosítás után 0,15 g (54%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk halvány-sárga színű porként.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,38 (1H, m), 1,49–1,84 (4H, m), 2,21 (1H, m), 2,37 (1H, m), 2,58 (1H, m), 3,07 (3H, d, $J=4,6$ Hz), 3,72 (1H, d, $J=17,9$ Hz), 3,81 (1H, d, $J=17,9$ Hz), 5,97 (1H, dd, $J=3,7, 9,5$ Hz), 6,47 (1H, dd, $J=1,8, 3,5$ Hz), 6,97 (1H, dd, $J=0,9, 3,5$ Hz), 7,15–7,27 (2H, m), 2,46 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 7,54 (1H, dd, $J=0,9, 1,8$ Hz), 7,57 (1H, d, $J=1,1$ Hz), 7,59 (1H, széles), 7,68 (1H, m), 8,57 (1H, m).

3. példa

2-(*N*-(2-Tioenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXII) képletű vegyület

0,3 g, a 28. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-(glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N*-metil-ciklohexán-karbotioamid 3 ml diklór-metánnal készült szuszpenziójához hozzáadunk 0,08 ml piridint, majd jeges hűtés közben 0,17 g 2-tioenil-szulfonil-kloridot. Az így kapott reakcióelegyet jeges hűtés közben egy órán át, majd szobahőmérsékleten 15 percen át keverjük, ezt követően pedig híg vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. A kapott elegyet kloroformmal extraháljuk, majd az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert desztillálásal eltávolítjuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán és metanol 40:1 térfogatarányú elegyét használva. A kapott olajat végül kloroform és dietil-éter elegyből kristályosítjuk, amikor 0,35 g (72%) mennyiségben a 143–145 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk fehér porként.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,40 (1H, m), 1,52–1,68 (3H, m), 1,76 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,38 (1H, m), 2,56 (1H, m), 3,07 (3H, d, $J=4,6$ Hz), 3,67 (1H, d, $J=17,8$ Hz), 3,80 (1H, d, $J=17,8$ Hz), 5,37 (1H, széles), 5,98 (1H, dd, $J=3,5, 9,4$ Hz), 7,08 (1H, m), 7,21 (1H, dd, $J=1,8, 9,5$ Hz), 7,40 (1H, széles), 7,50–7,56 (2H, m), 7,59 (1H, m), 7,64 (1H, m), 7,70 (1H, széles s), 8,56 (1H, m).

4–27. példák

A 3. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatók elő a következő vegyületek.

4. példa

2-(*N*-(*o*-Toluol-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXIII) képletű vegyület

1,30–1,42 (1H, m), 1,50–1,80 (4H, m), 2,14–2,22 (1H, m), 2,32–2,40 (1H, m), 2,42, 2,61 (összesen 3H, s), 2,54–2,63 (1H, m), 3,05, 3,06 (összesen 3H, d, $J=4,6$ Hz), 3,58, 3,60 (összesen 1H, d, $J=17,4$ Hz), 3,68, 3,69 (összesen 1H, d, $J=17,4$ Hz), 5,52–5,66 (1H, széles), 5,92, 5,93 (összesen 1H, dd, $J=3,8,$

9,3 Hz), 7,13–7,18 (1H, m), 7,25–7,87 (8H, m), 8,58–8,63 (1H, m).

5. példa

2-(*N*-(*m*-Toluol-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXIV) képletű vegyület

Olvadáspont: 206–209 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,36 (1H, m), 1,52–1,69 (3H, m), 1,76 (1H, m), 2,18 (1H, m), 2,37 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,58 (1H, m), 3,06 (3H, d, $J=4,6$ Hz), 3,61 (1H, dd, $J=4,6, 17,9$ Hz), 3,71 (1H, dd, $J=5,3, 17,9$ Hz), 5,48 (1H, széles), 5,94 (1H, dd, $J=3,5, 9,7$ Hz), 7,18 (1H, dd, $J=1,6, 9,5$ Hz), 15 7,36–7,42 (2H, m), 7,49 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 7,54–7,64 (4H, m), 7,72 (1H, m), 8,63 (1H, m).

6. példa

2-(*N*-(*p*-Toluol-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXV) képletű vegyület

Olvadáspont: 216–218 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,36 (1H, m), 1,50–1,69 (3H, m), 1,74 (1H, m), 2,16 (1H, m), 2,37 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,58 (1H, m), 3,06 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 3,60 (1H, dd, $J=5,1, 17,6$ Hz), 3,70 (1H, dd, $J=5,7, 17,6$ Hz), 5,18 (1H, széles), 5,93 (1H, dd, $J=3,7, 9,7$ Hz), 7,19 (1H, dd, $J=1,8, 9,5$ Hz), 7,28–7,32 (2H, m), 7,45 (1H, széles), 7,54 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 7,64 (1H, s), 7,65–7,69 (2H, m), 7,73 (1H, s), 8,63 (1H, s).

7. példa

2-(*N*-(2-Metoxi-fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXVI) képletű vegyület

Olvadáspont: 145–148 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,28–1,42 (1H, m), 1,46–1,62 (3H, m), 1,64–1,76 (1H, m), 2,04–2,13 (1H, m), 2,13–2,23 (1H, m), 2,27–2,36 (1H, m), 2,55–2,65 (1H, m), 3,04 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 3,52 (1H, d, $J=18,0$ Hz), 3,68 (1H, d, $J=18,0$ Hz), 3,98 (3H, s), 5,85 (széles s), 5,89 (dd, $J=3,4, 8,9$ Hz), 6,98–7,04 (2H, m), 7,10 (dd, $J=1,7, 9,7$ Hz), 7,284 (1H, s), 7,50 (1H, d, $J=1,3$ Hz), 7,51–7,59 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,75 (1H, dd, $J=1,7, 8,1$ Hz), 8,20 (1H, széles s).

8. példa

2-(*N*-(4-Metoxi-fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXVII) képletű vegyület

Olvadáspont: 214–216 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,35 (1H, m), 1,52–1,82 (4H, m), 2,18 (1H, m), 2,37 (1H, m), 2,60 (1H, m), 3,07 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 3,59 (1H, d, $J=17,8$ Hz), 3,69 (1H, d, $J=17,8$ Hz), 3,86 (3H, s), 5,78 (1H, dd, $J=3,7, 9,7$ Hz), 6,94–6,99 (2H, m), 7,21 (1H, dd, $J=1,8, 9,7$ Hz), 7,51 (1H, d, $J=9,7$ Hz), 7,57 (1H, széles), 7,61 (1H, d, $J=1,3$ Hz), 7,70–7,75 (3H, m), 8,65 (1H, m).

9. példa

2-(N-(4-Fluor-fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXVIII) képletű vegyület

Olvadáspont: 207–210 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,40 (1H, m), 1,51–1,80 (4H, 2,19, 1H, m), 2,37 (1H, m), 2,56 (1H, m), 3,07 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 3,61 (1H, d, $J=17,8$ Hz), 3,72 (1H, d, $J=17,8$ Hz), 5,55 (1H, széles), 5,96 (1H, dd, $J=3,5, 9,2$ Hz), 7,15–7,21 (2H, m), 7,22 (1H, dd, $J=1,8, 9,7$ Hz), 7,49 (1H, d, $J=9,7$ Hz), 7,55 (1H, széles), 7,60 (1H, d, $J=1,3$ Hz), 7,70 (1H, m), 7,78–7,84 (2H, m), 8,58 (1H, m).

10. példa

2-(N-(4-Klór-fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXIX) képletű vegyület

Olvadáspont: 205–206 °C (bomlik).

NMR-spektrum (400 MHz, 6, $\text{DMSO}-d_6$):

1,21–1,34 (1H, m), 1,38–1,49 (2H, m), 1,49–1,66 (2H, m), 2,08–2,20 (2H, m), 2,64–2,74 (2H, m), 2,90 (3H, s), 3,27 (1H, d, $J=18,0$ Hz), 3,60 (1H, d, $J=18,0$ Hz), 5,95 (1H, m), 7,22 (1H, dd, $J=1,8, 9,5$ Hz), 7,30 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 7,55 (1H, d, $J=1,1$ Hz), 7,57–7,65 (4H, m), 7,96 (1H, d, $J=0,7$ Hz), 8,21 (1H, széles s), 8,51 (1H, s), 9,46 (1H, széles s).

11. példa

2-(N-(4-Bróm-fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXX) képletű vegyület

Olvadáspont: 208–210 °C (bomlik).

NMR-spektrum (400 MHz, δ , $\text{DMSO}-d_6$):

1,21–1,34 (1H, m), 1,38–1,49 (2H, m), 1,49–1,65 (2H, m), 2,07–2,20 (2H, m), 2,65–2,74 (1H, m), 2,90 (3H, d, $J=3,8$ Hz), 3,28 (1H, d, $J=18,0$ Hz), 3,60 (1H, d, $J=18,0$ Hz), 5,95 (1H, széles s), 7,22 (1H, dd, $J=2,0, 9,7$ Hz), 7,43 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 7,52–7,57 (3H, m), 7,72–7,77 (2H, m), 7,96 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,50 (1H, s), 9,46 (1H, széles s).

12. példa

2-(N-(4-Ciano-fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXXI) képletű vegyület

Olvadáspont: 215–217 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, 6, CDCl_3):

1,43 (1H, m), 1,52–1,78 (4H, m), 2,19 (1H, m), 2,38 (1H, m), 2,54 (1H, m), 3,07 (3H, d, $J=4,6$ Hz), 3,67 (1H, d, $J=17,8$ Hz), 3,77 (1H, d, $J=17,8$ Hz), 5,99 (1H, dd, $J=3,7, 9,3$ Hz), 7,23–7,30 (2H, m), 7,47 (1H, széles), 7,50 (1H, d, $J=9,7$ Hz), 7,60 (1H, d, $J=1,3$ Hz), 7,69 (1H, s), 7,78–7,82 (2H, m), 7,89–7,94 (2H, m), 8,55 (1H, m).

13. példa

2-(N-(4-(Trifluor-metil)-fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXXII) képletű vegyület

Olvadáspont: 214–215 °C (bomlik).

NMR-spektrum (400 MHz, 6, DMSO):

1,20–1,34 (1H, m), 1,38–1,48 (2H, m), 1,50–1,63 (2H, m), 2,06–2,19 (2H, m), 2,64–2,73 (1H, m), 2,90 (3H, d, $J=4,0$ Hz), 3,33 (1H, d, $J=18,1$ Hz), 3,65 (1H, d, $J=18,1$ Hz), 5,95 (1H, széles s), 7,22 (1H, dd, $J=1,8, 9,7$ Hz), 7,43 (1H, d, $J=9,7$ Hz), 7,55 (1H, d, $J=1,1$ Hz), 7,84 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 7,93 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 7,96 (1H, s), 8,40 (1H, széles s), 8,50 (1H, s), 9,46 (1H, széles s).

14. példa

2-(H-(4-(Acet-amino)-fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXXIII) képletű vegyület

NMR-spektrum (400 MHz, δ , $\text{DMSO}-d_6$):

1,20–1,32 (1H, m), 1,35–1,64 (4H, m), 2,06 (3H, s), 2,02–2,18 (2H, m), 2,65–2,70 (1H, m), 2,88 (3H, d, $J=3,5$ Hz), 3,19 (1H, d, $J=18,0$ Hz), 3,49 (1H, d, $J=18,0$ Hz), 5,92 (1H, bs), 7,18 (1H, dd, $J=9,5, 2,0$ Hz), 7,40 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 7,52 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,53 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 7,67 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 7,92 (1H, m), 7,93 (1H, s), 8,49 (1H, s), 9,42 (1H, bs), 10,23 (1H, s).

15. példa

2-(N-(2,3-Diklór-fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXXIV) képletű vegyület

Olvadáspont: 224–226 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , $\text{DMSO}-d_6$):

1,28 (1H, m), 1,38–1,48 (2H, m), 1,50–1,66 (2H, m), 2,11 (1H, m), 2,69 (1H, m), 2,90 (3H, d, $J=4,4$ Hz), 3,41 (1H, d, $J=18,1$ Hz), 3,69 (1H, d, $J=18,1$ Hz), 5,95 (1H, széles), 7,19 (1H, dd, $J=1,6, 9,7$ Hz), 7,41 (1H, d, $J=9,7$ Hz), 7,48 (1H, t, $J=8,1$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,69 (1H, dd, $J=1,5, 8,1$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J=1,5, 8,1$ Hz), 7,96 (1H, s), 8,47 (2H, s), 9,46 (1H, széles).

16. példa

2-(N-(4-Acetoxi-fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXXV) képletű vegyület

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,30–1,43 (1H, m), 1,50–1,66 (2H, m), 1,67–1,82 (2H, m), 2,15–2,23 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,34–2,40 (1H, m), 2,54–2,63 (1H, m), 3,05 (3H, d, $J=4,5$ Hz), 3,62 (1H, d, $J=18,0$ Hz), 3,70 (1H, d, $J=18,0$ Hz), 5,95 (1H, dd, $J=8,0, 3,5$ Hz), 7,19 (1H, dd, $J=9,5, 2,0$ Hz), 7,12–7,34 (2H, m), 7,44 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 7,56 (1H, d, $J=1,0$ Hz), 7,64–7,72 (2H, m), 7,73–7,89 (2H, m), 8,59 (1H, s).

17. példa

2-(N-(4-(Metil-tio)-fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid-hidroklorid – (LXXVI) képletű vegyület

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CD_3OD):

1,37–1,48 (1H, m), 1,53–1,62 (2H, m), 1,72–1,81 (2H, m), 2,36–2,51 (2H, m), 2,51 (3H, s), 2,75–2,82

(1H, m), 3,00 (3H, s), 3,37 (1H, d, J=18,0 Hz), 3,43 (1H, d, J=18,0 Hz), 6,27–6,31 (1H, m), 7,30–7,34 (2H, m), 7,47–7,53 (2H, m), 7,79 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,98 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,23 (1H, széles s), 8,24 (1H, dd, J=9,5, 1,5 Hz), 8,91 (1H, széles s).

18. példa

2-(N-(4-Nitro-fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXXVII) képletű vegyület

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CD₃OD):

1,35–1,46 (1H, m), 1,46–1,7 (4H, m), 2,26–2,36 (2H, m), 2,59–2,67 (1H, m), 2,98 (3H, s), 3,43 (1H, d, J=18,0 Hz), 3,70 (1H, d, J=18,0 Hz), 4,87 (2H, s), 6,09 (1H, m), 7,40 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,45 (1H, dd, J=9,5, 2,0 Hz), 7,52 (1H, d, J=1,0 Hz), 7,83 (1H, széles s), 7,87–7,91 (2H, m), 8,28–8,32 (2H, m), 8,55 (1H, széles s).

19. példa

2-(N-(3-Nitro-fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXXVIII) képletű vegyület

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

1,40–1,64 (4H, m), 1,65–1,76 (1H, m), 2,18–2,27 (1H, m), 2,32–2,39 (1H, m), 2,50–2,59 (1H, m), 3,04 (3H, d, J=5,0 Hz), 3,66 (1H, d, J=18,0 Hz), 3,86 (1H, d, J=18,0 Hz), 6,00 (1H, dd, J=8,0, 3,0 Hz), 7,24 (1H, dd, J=9,5, 2,0 Hz), 7,29 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,44 (1H, d, J=1,0 Hz), 7,60 (1H, s), 7,70 (1H, dd, J=8,0, 8,0 Hz), 7,86–7,92 (1H, m), 8,10 (1H, ddd, J=8,0, 1,5, 1,0 Hz), 8,37 (1H, ddd, J=8,0, 2,0, 1,0 Hz), 8,48 (1H, bs), 8,51–8,53 (1H, m).

20. példa

2-(N-(2-Nitro-fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXXIX) képletű vegyület

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CD₃OD):

1,34–1,46 (1H, m), 1,46–1,76 (4H, m), 2,27–2,38 (2H, m), 2,60–2,68 (1H, m), 2,97 (3H, s), 3,57 (1H, d, J=18,5 Hz), 3,78 (1H, d, J=18,5 Hz), 4,87 (2H, s), 6,10 (1H, m), 7,38 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,44 (1H, dd, J=9,5, 2,0 Hz), 7,53 (1H, d, J=1,0 Hz), 7,70–7,85 (4H, m), 8,51–8,55 (1H, m), 8,54 (1H, bs).

21. példa

2-(N-(2-Fluor-fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXXX) képletű vegyület

Olvadáspont: 199–200 °C (bomlik).

NMR-spektrum (400 MHz, δ , DMSO-d₆):

1,20–1,32 (1H, m), 1,37–1,48 (2H, m), 1,48–1,66 (2H, m), 2,07–2,20 (2H, m), 2,65–2,75 (1H, m), 2,89 (3H, d, J=4,2 Hz), 3,40 (1H, d, J=18,3 Hz), 3,76 (1H, d, J=18,3 Hz), 5,94 (1H, széles s), 7,20 (1H, dd, J=1,6, 9,5 Hz), 7,28–7,46 (3H, m), 7,55 (1H, s), 7,59 (1H, dt, J=1,5, 7,7 Hz), 7,63–7,70 (1H, m), 7,96 (1H, s), 8,38 (1H, széles s), 8,56 (1H, s), 9,47 (1H, széles s).

22. példa

2-(N-(2,5-Diklór-fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXXXI) képletű vegyület

5 Olváspont: 200–202 °C (bomlik).

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

1,34–1,46 (1H, m), 1,46–1,64 (3H, m), 1,68–1,79 (1H, m), 1,98 (1H, széles s), 2,17–2,26 (1H, m), 2,30–2,38 (1H, m), 2,55–2,64 (1H, m), 3,06 (3H, d, J=4,6 Hz), 10 3,65 (1H, d, J=17,9 Hz), 3,77 (1H, J=17,9 Hz), 5,97 (1H, dd, J=3,1, 5,97 Hz), 7,16 (1H, dd, J=1,8, 9,7 Hz), 7,30 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,43–7,50 (3H, m), 7,62 (1H, s), 7,95 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,07 (1H, széles s), 8,54 (1H, s).

23. példa

2-(N-(4-Klór-3-nitro-fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXXXII) képletű vegyület

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

20 1,40–1,55 (2H, m), 1,55–1,65 (2H, m), 1,67–1,77 (1H, m), 2,18–2,27 (1H, m), 2,31–2,39 (1H, m), 2,50–2,58 (1H, m), 3,04 (3H, d, J=5,0 Hz), 3,65 (1H, d, J=18,0 Hz), 3,82 (1H, d, J=18,0 Hz), 6,03 (1H, dd, J=8,0, 3,0 Hz), 7,26 (2H, m), 7,41 (1H, d, J=1,0 Hz), 7,58 (1H, s), 7,67 25 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,88 (1H, bs), 7,89 (1H, dd, J=8,0, 2,0 Hz), 8,17 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,46 (1H, s).

24. példa

2-(N-(1-Metil-pirazol-5-il-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXXXIII) képletű vegyület

Olvadáspont: 193–194 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

1,43 (1H, m), 1,50–1,79 (4H, m), 2,21 (1H, m), 2,36 35 (1H, m), 2,54 (1H, m), 3,06 (3H, d, J=4,6 Hz), 3,64 (1H, d, J=17,9 Hz), 3,77 (1H, d, J=17,9 Hz), 4,07 (3H, s), 6,01 (1H, dd, J=3,5, 8,9 Hz), 6,66 (1H, d, J=2, 2 Hz), 7,25 (1H, dd, J=1,8, 9,5 Hz), 7,27 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,44–7,54 (2H, m), 7,58 (1H, d, J=1,1 Hz), 40 7,67 (1H, m), 8,52 (1H, m).

25. példa

2-(N-(2-Naftil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXXXIV) képletű vegyület

Olvadáspont: 212–214 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

1,33 (1H, m), 1,48–1,70 (4H, m), 2,08 (1H, m), 2,35 (1H, m), 2,55 (1H, m), 3,03 (3H, d, J=4,8 Hz), 3,64 (1H, dd, J=3,7, 17,8 Hz), 3,75 (1H, dd, J=5,3, 17,8 Hz), 5,38 (1H, széles s), 5,91 (1H, dd, J=3,7, 9,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J=1,8, 9,7 Hz), 7,43 (1H, széles s), 7,52 (1H, d, J=9,7 Hz), 7,59–7,65 (2H, m), 7,67 (1H, dd, J=1,5, 7,0 Hz), 7,72 (1H, s), 7,76 (1H, dd, J=1,8, 8,6 Hz), 55 7,90–7,98 (3H, m), 8,37 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,61 (1H, s).

26. példa

2-(N-(1-Naftil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXXXV) képletű vegyület

Olvadáspont: 158–160 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , DMSO- d_6):

1,20–1,27 (1H, m), 1,34–1,40 (2H, m), 1,46–1,56 (2H, m), 2,00–2,08 (2H, m), 2,61–2,68 (1H, m), 2,89 (1H, d, J=4,0 Hz), 3,29 (1H, d, J=18,0 Hz), 3,58 (1H, d, J=18,0 Hz), 5,90 (1H, széles s), 7,16 (1H, dd, J=9,5, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,53–7,57 (2H, m), 7,63–7,70 (2H, m), 7,85–7,89 (1H, m), 7,96 (1H, s), 8,06–8,09 (1H, m), 8,19 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,44–8,49 (2H, m), 8,53–8,56 (1H, m), 9,44 (1H, széles s).

27. példa

2-(N-(Benzil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXXXVI) képletű vegyület

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

1,25–1,38 (1H, m), 1,50–1,67 (2H, m), 1,77–1,84 (1H, m), 1,9–2,1 (1H, bs), 2,18–2,23 (1H, m), 2,31–2,40 (1H, m), 2,56–2,63 (1H, m), 3,01 (3H, d, J=4,5 Hz), 3,46 (1H, d, J=18,0 Hz), 3,52 (1H, d, J=18,0 Hz), 4,18 (1H, d, J=14,0 Hz), 4,23 (1H, d, J=14,0 Hz), 5,80 (1H, bs), 5,92 (1H, dd, J=9,0, 3,5 Hz), 7,13 (1H, dd, J=10,0, 2,0 Hz), 7,33 (1H, d, J=10,0 Hz), 7,35 (5H, m), 7,46 (1H, d, J=1,0 Hz), 7,62 (1H, s), 7,95 (1H, bs), 8,55 (1H, s).

28. példa

2-(N-(Fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(4-metil-imidazol-1-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXXXVII) képletű vegyület

0,3 g, a 29. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-(glicil-oxi)-N-metil-1-(4-metil-imidazol-1-il)-ciklohexán-karbotioamid 5 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 0,13 ml trietil-amint, majd az így kapott elegyet jeges fürdőben lehűtjük és cseppenként hozzáadjuk 0,12 ml benzol-szulfonil-klorid 2 ml diklór-metánnal készült oldatát. Egy óra elteltével a reakcióelegyhez 5 ml tömény vizes ammónium-hidroxid-oldatot adagolunk, majd vízzel elegyítést végzünk. Az így kapott vizes elegyet kloroformmal extraháljuk, majd az extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószertől desztillálás útján megszabadítjuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán és metanol 40:1 térfogatarányú elegyet használva. Az így kapott olajat végül etil-acetát és n-hexán elegyből kristályosítjuk, amikor 0,94 g (55%) mennyiségben a 201–202 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk fehér por-ként.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

1,28 (1H, m), 1,46 (1H, m), 1,53–1,75 (3H, m), 1,90 (1H, m), 2,29 (3H, d, J=0,7 Hz), 2,36 (1H, m), 2,73 (1H, m), 3,00 (3H, d, J=4,8 Hz), 3,73 (1H, dd, J=4,0, 18,1 Hz), 3,83 (1H, dd, J=5,1, 18,1 Hz), 5,22 (1H, széles), 5,95 (1H, dd, J=3,8, 11,9 Hz), 6,77 (1H, széles), 6,93 (1H, s), 7,51–7,56 (2H, m), 7,60 (1H, m), 7,78 (1H, s), 7,82–7,87 (2H, m).

29. példa

2-(N-(Fenil-szulfonil)-prolil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXXXVIII) képletű vegyület

5 A cím szerinti vegyületet a 30. referenciapéldában ismertetett módon előállított vegyület mint kiindulási anyag felhasználásával a 3. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állítjuk elő.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

10 1,22 (1H, m), 1,53–2,05 (8H, m), 2,10, 2,30 (összesen 1H, m), 2,41–2,52 (1H, m), 2,63–2,78 (1H, m), 3,02, 3,21 (összesen 1H, m), 3,08, 3,09 (összesen 3H, d, J=4,8 Hz), 3,29, 3,56 (összesen 1H, m), 4,19, 4,24 (összesen 1H, dd, 04,19 csúcs, J=3,3, 8,8 Hz), 15 04,24 CSÚCS, J=2,6, 8,2 Hz), 5,80, 5,91 (összesen 1H, dd, J=3,7, 11,0 Hz), 7,17, 7,20 (összesen 1H, dd, J=1,8, 9,7 Hz), 7,39, 7,73 (összesen 1H, széles), 7,51–7,68 (4H, m), 7,76–8,04 (3H, m), 8,87, 9,14 (összesen 1H, s).

30. példa

2-(N-(Fenil-szulfonil)- β -benzil-aszpartil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (LXXXIX) képletű vegyület

25 A cím szerinti vegyületet a 32. referenciapéldában ismertetett módon előállított vegyület mint kiindulási anyag felhasználásával a 3. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állítjuk elő.

Olvadáspont: 109–114 °C.

30 NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

1,33 (1H, m), 1,48–1,65 (3H, m), 1,78 (1H, m), 2,22 (1H, m), 2,38 (1H, m), 2,58 (1H, dd, J=5,3, 17,0 Hz), 2,65 (1H, m), 2,78 (1H, dd, J=4,8, 17,0 Hz), 3,08 (3H, d, J=4,8 Hz), 4,21 (1H, széles), 4,92 (1H, d, J=12,3 Hz), 4,99 (1H, d, J=12,3 Hz), 5,90 (1H, dd, J=3,1, 9,0 Hz), 6,14 (1H, széles), 7,12 (1H, ddd, J=2,0, 4,8, 9,6 Hz), 7,22–7,26 (2H, m), 7,30–7,37 (3H, m), 7,40 (1H, m), 7,43–7,49 (2H, m), 7,53–7,60 (2H, m), 7,71–7,79 (3H, m), 7,82 (1H, széles), 8,74 (1H, széles s).

31. példa

2-(N-(Fenil-szulfonil)-alanil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid (közel 3:1 tömegarányú diasztereomer-keverék) – (XC) képletű vegyület

45 0,73 g, a 17. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-(N-(terc-butoxi-karbonil)-alanil-oxi)-1-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid 10 ml kloroformmal készült oldatához hozzáadunk 10 ml, etil-acetáttal készült 9%-os sósavoldatot. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 12 órán át keverjük, majd az oldószertől desztillálással megszabadítjuk, fehér színű amorf anyagot kapva. Ezt azután feloldjuk 4 ml piridinben, majd a kapott oldathoz 0,41 ml benzil-szulfonil-kloridot adunk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. Az ekkor kapott keveréket kloroformmal extraháljuk, majd az extraktumot vízmentes magné-

zium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószertől desztillálással megszabadítjuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán és metanol 30:1 térfogatarányú elegyét használva. Végül a terméket diklór-metán és di-
5 etil-éter elegyből kristályosítjuk, amikor 0,33 g (41%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér porként.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

0,89, 1,18 (összesen 3H, d, $J=7,1$ Hz), 1,29–1,84 (5H, m), 2,04–2,41 (2H, m), 2,53–2,65 (1H, m), 3,05, 3,07 (összesen 3H, d, $J=4,8$ Hz), 3,82–3,93 (1H, m), 5,53–5,70 (1H, m), 5,88–5,94 (1H, m), 7,17, 7,19 (összesen 1H, dd, $J=1,8, 9,5$ Hz), 7,43–7,52 (3H, m), 7,54–7,82 (6H, m), 8,44, 8,73 (összesen 1H, s).

32. példa

2-(*N*-(1-Naftil-szulfonil)- β -alanil)-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (XCI) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 31. példában ismertetett módon állítjuk elő, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként egyrészt a 15. referenciapéldában ismertetett módon előállított vegyületet, másrészt benzol-szulfonil-klorid helyett 1-naftalin-szulfonil-kloridot használunk.

Olvadáspont: 136–141 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,41 (1H, m), 1,53–1,71 (4H, m), 2,13 (1H, m), 2,29–2,48 (3H, m), 2,55 (1H, m), 3,08 (2H, m), 3,09 (3H, d, $J=4,6$ Hz), 5,46 (1H, t, $J=6,6$ Hz), 6,01 (1H, dd, $J=3,1, 9,0$ Hz), 7,24 (1H, dd, $J=1,8, 9,5$ Hz), 7,46 (1H, széles), 7,50–7,56 (2H, m), 7,59–7,72 (4H, m), 7,95 (1H, dd, $J=0,9, 8,2$ Hz), 8,08 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 8,20 (1H, dd, $J=1,3, 7,3$ Hz), 8,50 (1H, m), 8,58 (1H, d, $J=8,8$ Hz).

33. példa

2-(*N*-(Fenil-szulfonil)-fenil-alanil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (XCII) képletű vegyület (*L* forma)

1,88 g, a 18. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-(*N*-(terc-butoxi-karbonil)-fenil-alanil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid 10 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 10 ml trifluor-ecetsavat, majd az így kapott reakcióelegyet jeges hűtés közben 30 percen át keverjük. Jég és víz adagolását követően a reakcióelegyet nátrium-karbonáttal meglúgosítjuk, majd kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószertől desztillálás útján megszabadítjuk. Az ekkor kapott halványsárga színű amorf anyagot feloldjuk 15 ml diklór-metánban, majd a kapott oldathoz 0,54 ml trietil-amint adunk. Az így kapott keveréket ezután –30 °C-ra lehűtjük, majd cseppenként hozzáadjuk 0,5 ml benzol-szulfonil-klorid 2 ml diklór-metánnal készült oldatát. A kapott keverék hőmérsékletét ezután fokozatosan 0 °C-ra melegítjük, majd ezen a hőmérsékleten 7 órán át keverjük. Híg vizes ammónium-hidroxid-oldat adagolását követően kloroformmal extrahálást végzünk, majd az extraktumot

vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert desztillálással eltávolítjuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, gradiens-eluálást végezve diklór-metán és metanol 50:1 és 40:1 közötti térfogatarányú elegyeivel. Így 0,06 g (3%) mennyiségben *L* formát kapunk fehér porként, és 0,10 g (55%) mennyiségben egy *M* formát ugyancsak fehér porként.

Olvadáspont: 139–144 °C.

10 NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,28 (1H, m), 1,56–1,72 (4H, m), 2,00 (1H, m), 2,39 (1H, m), 2,60–2,82 (3H, m), 3,04 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 4,07 (1H, m), 4,92 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 5,84 (1H, dd, $J=3,5, 9,3$ Hz), 6,84–6,89 (2H, m), 7,13–7,22 (4H, m), 7,39–7,48 (3H, m), 7,51–7,66 (5H, m), 7,71 (1H, s), 8,58 (1H, m).

34. példa

2-(*N*-(Fenil-szulfonil)-fenil-alanil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (XCII) képletű vegyület (*M* forma)

A cím szerinti vegyületet a 33. példában ismertetett módon állítjuk elő.

Olvadáspont: 2012–205 °C.

25 NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,25 (1H, m), 1,53–1,89 (4H, m), 2,24 (1H, m), 2,39 (1H, m), 2,63 (1H, m), 2,71 (1H, dd, $J=8,8, 15,2$ Hz), 3,01 (1H, dd, $J=6,4, 15,2$ Hz), 3,02 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 4,04 (1H, m), 4,74 (1H, m), 5,86 (1H, dd, $J=4,0, 10,6$ Hz), 6,86–6,91 (2H, m), 7,12–7,23 (4H, m), 7,30 (1H, m), 7,38–7,44 (2H, m), 7,52–7,62 (4H, m), 7,64 (1H, d, $J=1,1$ Hz), 7,83 (1H, s), 8,83 (1H, m).

35. példa

35 2-(*N*-(*N'*-(Fenil-szulfonil)-glicil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (XCIV) képletű vegyület

0,56 g, a 35. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-(*N*-(*N'*-(terc-butoxi-karbonil)-glicil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid-dihidroklorid 5 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 5 ml trifluor-ecetsavat, majd az így kapott keveréket jeges fürdőben való hűtés közben egy órán át keverjük. Ezután jeges vizet adagolunk, majd a kapott keveréket nátrium-karbonáttal meglúgosítjuk, ezt követően pedig kloroform és metanol elegyével extrahálást végzünk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert desztillálás útján eltávolítjuk. Az ekkor kapott halványsárga színű amorf anyagot 4 ml diklór-metánban szuszpendáljuk, majd 0,97 ml piridint adagolunk. Az így kapott keveréket jeges fürdőben lehűtjük, majd hozzáadjuk cseppenként 0,15 ml benzol-szulfonil-klorid 1 ml diklór-metánnal készült oldatát.

55 Egy óra elteltével a reakcióelegyhez híg vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk, majd kloroformmal extrahálást végzünk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán és

metanol 30:1 térfogatarányú elegyét használva. A kapott olajat diklór-metán és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk, majd etanol és víz elegyéből átkristályosítjuk, így 0,19 g mennyiségben a 140-142 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk fehér porként.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,25 (1H, m), 1,50–1,72 (3H, m), 1,88 (1H, m), 2,23–2,39 (2H, m), 2,72 (1H, m), 3,10 (3H, d, $J=4,7$ Hz), 3,48 (2H, széles), 3,82 (1H, dd, $J=5,3, 17,9$ Hz), 4,09 (1H, dd, $J=6,2, 17,9$ Hz), 5,92 (1H, dd, $J=3,3, 9,3$ Hz), 6,13 (1H, széles), 7,06 (1H, t, $J=6,8$ Hz), 7,18 (1H, dd, $J=1,5, 9,7$ Hz), 7,45–7,64 (7H, m), 7,69–7,76 (2H, m), 8,56 (1H, m).

36. példa

2-(N-(N'-(Fenil-szulfonil)-glicil)-szarkozil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (XCV) képletű vegyület

0,68 g, a 36. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-(N-(N'-(terc-butoxi-karbonil)-glicil)-szarkozil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid 10 ml kloroformmal készült oldatához hozzáadunk 30 ml, etil-acetáttal készült 7%-os sósavoldatot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3,5 órán át keverjük. Dietil-éter adagolását követően a kapott keveréket szűrjük az oldhatatlan rész elkülönítése céljából. Ekkor halványsárga port kapunk.

Ezt a port 4 ml diklór-metánban szuszpendáljuk, majd a szuszpenzióhoz 0,6 ml trietil-amint adunk. Az így kapott keveréket –15 °C-ra lehűtjük, majd cseppenként hozzáadjuk 0,18 ml benzol-szulfonil-klorid 1 ml diklór-metánnal készült oldatát. Az ekkor kapott keveréket 15 percen át keverjük, majd híg vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Ezután kloroformmal extrahálást végzünk, majd az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert desztillálással eltávolítjuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán és metanol 30:1 térfogatarányú elegyét használva. Diklór-metán és dietil-éter elegyéből végzett kristályosítás után 0,53 g (73%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér porként.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,38–1,86 (5H, m), 2,23–2,36 (2H, m), 2,48–2,59 (1H, m), 2,64, 2,69 (összesen 3H, s), 3,09 (3H, d, $J=4,6$ Hz), 3,60, 3,66 (összesen 1H, d, $J=16,1$ Hz), 3,62, 3,71 (összesen 1H, d, $J=16,1$ Hz), 3,75, 3,88 (összesen 1H, d, $J=16,8$ Hz), 3,81, 3,94 (összesen 1H, d, $J=16,8$ Hz), 5,60, 5,76 (összesen 1H, széles), 6,07, 6,19 (összesen 1H, dd, $J=3,1, 8,1$ Hz), 7,21–7,26 (1H, m), 7,40–7,62 (5H, m), 7,65, 7,69 (összesen 1H, s), 7,77–7,90 (3H, m), 8,29, 8,38 (összesen 1H, s).

37. példa

2-(N-(Fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (XCVI) képletű vegyület

0,48 g, a 11. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-(N-(terc-butoxi-karbonil)-glicil-oxi)-N'-etil-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-ciklohexán-karbotio-

amid 5 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 5 ml trifluor-ecetsavat, majd az így kapott keveréket jeges fürdőben 30 percen át hűtjük, ezután pedig jeges vizet adunk hozzá. A kapott elegyet nátrium-karbonáttal meglúgosítjuk, majd kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd desztillálással az oldószertől megszabadítjuk. Ekkor halványsárga amorf anyagot kapunk, amelyet 5 ml diklór-metánban szuszpendálunk,

5 ezután pedig 0,15 ml trietil-amint adunk hozzá. Az így kapott keveréket –30 °C-ra lehűtjük, majd cseppenként hozzáadjuk 0,14 ml benzol-szulfonil-klorid 1 ml diklór-metánnal készült oldatát. Az ekkor kapott keveréket egy órán át keverjük, majd híg vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Ezután kloroformmal extrahálást végzünk, majd az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert desztillálással eltávolítjuk. Végül a kapott maradékot diklór-metán és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk, 20 0,26 g (52%) mennyiségben a 206-208 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapva fehér porként.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,07 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,38 (1H, m), 1,46–1,80 (4H, m), 2,18 (1H, m), 2,35 (1H, m), 2,55 (1H, m), 3,47–3,71 (3H, m), 3,73 (1H, d, $J=17,8$ Hz), 5,32 (1H, széles), 5,96 (1H, dd, $J=3,5, 9,2$ Hz), 7,18 (1H, széles), 7,21 (1H, dd, $J=1,8, 9,5$ Hz), 7,47–7,62 (4H, m), 7,63 (1H, m), 7,71 (1H, m), 7,76–7,82 (2H, m), 8,57 (1H, m).

38–46. példák

A 37. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatók elő a következő vegyületek.

38. példa

35 2-(N-(Fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (XCVII) képletű vegyület

Olvadáspont: 205–207 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

40 1,36 (1H, m), 1,49–1,77 (4H, m), 2,15 (1H, m), 2,34 (1H, m), 2,44 (3H, d, $J=0,5$ Hz), 2,54 (1H, m), 3,04 (3H, d, $J=4,6$ Hz), 3,60 (1H, d, $J=17,9$ Hz), 3,72 (1H, d, $J=17,9$ Hz), 5,33 (1H, széles), 5,94 (1H, dd, $J=3,7, 9,5$ Hz), 7,13 (1H, dd, $J=1,8, 9,5$ Hz), 7,39 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 7,43–7,54 (4H, m), 7,59 (1H, m), 45 7,77–7,82 (2H, m), 8,49 (1H, m).

39. példa

50 2-(N-(Fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(2-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (XCVIII) képletű vegyület

Olvadáspont: 223–224 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,32 (1H, m), 1,46–1,70 (3H, m), 1,78 (1H, m), 2,19 (1H, m), 2,40 (1H, m), 2,60 (1H, m), 3,08 (3H, d, $J=4,6$ Hz), 3,63 (1H, dd, $J=5,8, 17,9$ Hz), 3,75 (1H, dd, $J=6,0, 17,9$ Hz), 5,05 (1H, dd, $J=5,8, 6,0$ Hz), 5,95 (1H, dd, $J=3,7, 9,5$ Hz), 7,35 (1H, dd, $J=1,8, 9,9$ Hz), 7,45 (1H, széles), 7,49–7,64 (4H, m), 7,76–7,71 (2H, m), 8,02 (1H, s), 8,67 (1H, s).

40. példa

2-(*N*-(Naftil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (XCIX) képletű vegyület

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

0,97 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 1,18–1,28 (1H, m), 1,32–1,40 (2H, m), 1,44–1,56 (2H, m), 1,98–2,14 (2H, m), 2,62–2,70 (1H, m), 3,24–3,50 (2H, m), 3,54–3,60 (2H, m), 5,88 (1H, m), 7,17 (1H, dd, $J=10,0$, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, $J=10,0$ Hz), 7,53–7,57 (2H, m), 7,63–7,69 (2H, m), 7,86 (1H, dd, $J=7,5$ –1,0 Hz), 7,96 (1H, s), 8,06–8,08 (1H, m), 8,19 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 8,44–8,47 (2H, m), 8,54 (1H, m), 9,42 (1H, m).

41. példa

2-(*N*-(Naftil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(2-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (C) képletű vegyület

NMR-spektrum (400 MHz, δ , DMSO-*d*₆):

1,17–1,26 (1H, m), 1,32–1,39 (2H, m), 1,44–1,54 (2H, m), 1,96–2,10 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,60–2,68 (1H, m), 2,88 (3H, d, $J=3,5$ Hz), 3,27 (1H, d, $J=18,0$ Hz), 3,56 (1H, d, $J=18,0$ Hz), 5,89 (1H, m), 7,10 (1H, dd, $J=10,0$, 2,0 Hz), 7,26 (1H, d, $J=10,0$ Hz), 7,55 (1H, dd, $J=8,0$, 7,5 Hz), 7,63–7,70 (3H, m), 7,89 (1H, dd, $J=7,5$, 1,0 Hz), 8,06–8,08 (1H, m), 8,19 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 8,32 (1H, s), 8,35–8,45 (1H, bs), 8,54–8,56 (1H, m), 9,42 (1H, bs).

42. példa

2-(*N*-(Kinolin-8-il-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (CI) képletű vegyület

Olvadáspont: 149–152 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

1,28 (1H, m), 1,52–1,73 (3H, m), 1,82 (1H, m), 2,14 (1H, m), 2,41 (1H, m), 2,63 (1H, m), 3,08 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 3,63–3,77 (2H, m), 5,80 (1H, dd, $J=3,8$, 10,4 Hz), 6,86 (1H, t, $J=6,2$ Hz), 7,14 (1H, dd, $J=1,8$, 9,5 Hz), 7,53 (1H, széles), 7,54 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 7,59 (1H, dd, $J=4,4$, 8,4 Hz), 7,63 (1H, m), 7,66 (1H, m), 7,83 (1H, s), 8,08 (1H, dd, $J=1,5$, 8,4 Hz), 8,28–8,35 (2H, m), 8,83 (1H, s), 9,01 (1H, dd, $J=1,5$, 4,4 Hz).

43. példa

2-(2-*N*-(Fenil-szulfonil)-amino)-izobutiril-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (CII) képletű vegyület

Olvadáspont: 211–214 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

1,23 (3H, s), 1,24 (3H, s), 1,28 (1H, m), 1,52–1,77 (3H, m), 1,98 (1H, m), 2,31 (1H, m), 2,39 (1H, m), 2,70 (1H, m), 3,05 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 5,08 (1H, s), 5,96 (1H, dd, $J=3,7$, 9,9 Hz), 7,16 (1H, dd, $J=1,8$, 9,7 Hz), 7,36 (1H, széles), 7,47–7,53 (2H, m), 7,57 (1H, m), 7,61 (1H, d, $J=9,7$ Hz), 7,64 (1H, d, $J=1,3$ Hz), 7,81–7,88 (2H, m), 7,89 (1H, s), 8,83 (1H, m).

44. példa

2-(*N*-(Fenil-szulfonil)-szeril-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (CIII) képletű vegyület

5 Olvadáspont: 203–205 °C (bomlik).

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

1,45–1,78 (4H, m), 1,85 (1H, m), 2,22 (1H, m), 2,40 (1H, m), 2,58 (1H, m), 3,07 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 3,50 (1H, dd, $J=4,0$, 11,7 Hz), 3,89 (1H, m), 3,95 (1H, dd, $J=2,2$, 11,5 Hz), 5,55 (1H, széles), 6,00 (1H, dd, $J=3,8$, 11,2 Hz), 7,19 (1H, dd, $J=1,6$, 9,5 Hz), 7,48–7,56 (3H, m), 7,58–7,65 (3H, m), 7,82–7,86 (2H, m), 7,93 (1H, s), 8,98 (1H, széles).

15 45. példa

2-(*N*-(Fenil-szulfonil)-valil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (CIV) képletű vegyület (L forma)

Olvadáspont: 207–208 °C.

20 NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

0,20 (3H, széles d, $J=6,8$ Hz), 0,70 (3H, d, $J=6,8$ Hz), 1,20–1,54 (6H, m), 2,20 (1H, m), 2,26 (1H, m), 2,50 (1H, m), 3,07 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 3,57 (1H, dd, $J=4,0$, 9,9 Hz), 5,34 (1H, d, $J=9,9$ Hz), 5,88 (1H, dd, $J=3,1$, 7,0 Hz), 7,16 (1H, dd, $J=1,8$, 9,7 Hz), 7,37 (1H, d, $J=9,7$ Hz), 7,44–7,50 (2H, m), 7,52–7,58 (2H, m), 7,60 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,75–7,82 (3H, m), 8,32 (1H, s).

30 46. példa

2-(*N*-(Fenil-szulfonil)-valil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (CIV) képletű vegyület (M forma)

Olvadáspont: 204–207 °C.

35 NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

0,67 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 0,68 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,33 (1H, m), 1,48–1,64 (3H, m), 1,77 (1H, m), 1,96 (1H, m), 2,24–2,37 (2H, m), 2,62 (1H, m), 3,04 (3H, d, $J=4,6$ Hz), 3,58 (1H, m), 5,27 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 5,89 (1H, dd, $J=3,3$, 9,0 Hz), 7,12 (1H, m), 7,38–7,49 (3H, m), 7,53–7,60 (2H, m), 7,72–7,84 (4H, m), 8,67 (1H, s).

47. példa

2-(*N*-(Fenil-szulfonil)-aszpartil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid – (CVI) képletű vegyület

0,55 g, a 30. példában ismertetett módon előállított 2-(*N*-(fenil-szulfonil)- β -benzil-aszpartil-oxi)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-*N'*-metil-ciklohexán-karbotioamid 5 ml dioxánnal-készült oldatához hozzáadunk 5 ml 1 N vizes nátrium-hidroxid-oldatot, majd az így kapott reakcióelegyet 30 percen át szobahőmérsékleten keverjük, ezután vizet és benzolt adunk hozzá. A vizes fázist elkülönítjük, pH-értékét közel 5-re hig sósavoldattal beállítjuk, majd kloroform és etanol elegyével extrahálást végzünk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot etanolban feloldjuk, majd a kapott oldathoz aktív szenet adunk. Az így kapott keveréket ezután szűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. A maradék-

kot végül dietil-éterből kristályosítjuk, amikor 0,31 g (66%) mennyiségben a 153–157 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk halványsárga színű porként.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , DMSO- d_6):
1,26 (1H, m), 1,34–1,44 (2H, m), 1,51–1,62 (2H, m), 2,06–2,28 (4H, m), 2,74 (1H, m), 2,90 (3H, d, J=4,4 Hz), 3,79 (1H, m), 5,95 (1H, m), 7,31 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,44–7,63 (6H, m), 7,66 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,16 (1H, d, J=8,6 Hz), 8,52 (1H, s), 9,53 (1H, széles).

48. példa

(-)-(1S, 2R)-2-(N-(Fenil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid -(CVII) képletű vegyület

0,5 g, a 34. referenciapéldában ismertetett módon előállított (1S, 2R)-2-(glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-ciklohexán-karbotioamid-dihidroklorid 3 ml piridinnel készült oldatához hozzáadunk 0,33 ml benzol-szulfonil-kloridot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 50 percen át keverjük. Telített vizes nátrium-karbonát-oldat adagolását követően a kapott keveréket kloroformmal extraháljuk, majd az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert desztillálással eltávolítjuk. A kapott maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán és metanol 30:1 térfogatarányú elegyét használva. Végül diklór-metán és dietil-éter elegyéből végzett kristályosítás után 0,38 g (65%) mennyiségben a 202–205 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk fehér porként.

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -68,2^\circ$ (c=1,01, DMF).

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

1,38 (1H, m), 1,51–1,81 (4H, m), 2,18 (1H, m), 1H, m), 2,37 (1H, m), 2,57 (1H, m), 3,06 (3H, d, J=4,8 Hz), 3,61 (1H, d, J=17,8 Hz), 3,72 (1H, d, J=17,8 Hz), 5,42 (1H, széles), 5,94 (1H, dd, J=3,5, 9,3 Hz), 7,18 (1H, dd, J=1,8, 9,5 Hz), 7,45–7,54 (3H, m), 7,54–7,63 (3H, m), 7,70 (1H, s), 7,77–7,81 (2H, m), 8,59 (1H, m).

49–53. példák

A 48. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatók elő a következő vegyületek.

49. példa

(+)-(1S, 2R)-2-(N-(Kinolin-8-il-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid -(CVIII) képletű vegyület

Olvadáspont: 155–159 °C.

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = +52,2^\circ$ (c=1,01, CHCl₃).

50. példa

(1S, 2R)-2-(N-(Izokinolin-6-il-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid -(CLX) képletű vegyület

Olvadáspont: 209–210 °C (bomlik).

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

1,33–1,61 (4H, m), 1,65–1,76 (1H, m), 2,12–2,65

(5H, m), 3,02 (3H, d, J=4,6 Hz), 3,58 (1H, d, J=17,9 Hz), 3,72 (1H, d, J=17,9 Hz), 5,96 (1H, dd, J=2,9, 7,9 Hz), 7,12–7,22 (2H, m), 7,39 (1H, d, J=1,1 Hz), 7,60–7,69 (2H, m), 8,17 (1H, d, J=8,2 Hz), 8,28 (1H, széles s), 8,30–8,36 (2H, m), 8,42 (1H, d, J=6,2 Hz), 8,57 (1H, széles s), 9,27 (1H, s).

51. példa

(-)-(1S, 2R)-2-(N-(1-Metil-pirazol-5-il-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid -(CX) képletű vegyület

Olvadáspont: 199–202 °C.

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -81,8^\circ$ (c=1,00, DMF).

15 NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

1,43 (1H, m), 1,50–1,79 (4H, m), 2,21 (1H, m), 2,36 (1H, m), 2,54 (1H, m), 3,06 (3H, d, J=4,6 Hz), 3,64 (1H, d, J=17,9 Hz), 3,77 (1H, d, J=17,9 Hz), 4,07 (3H, s), 6,01 (1H, dd, J=3,5, 8,9 Hz), 6,66 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,25 (1H, dd, J=1,8, 9,5 Hz), 7,27 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,44–7,54 (2H, m), 7,58 (1H, d, J=1,1 Hz), 7,67 (1H, m), 8,52 (1H, m).

52. példa

25 (+)-(1S, 2R)-2-(N-(p-Toluol-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid -(CXI) képletű vegyület

Olvadáspont: 189–202 °C.

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = +16,6^\circ$ (c=0,51, CHCl₃).

30 NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

1,36 (1H, m), 1,50–1,69 (3H, m), 1,74 (1H, m), 2,16 (1H, m), 2,37 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,58 (1H, m), 3,06 (3H, d, J=4,8 Hz), 3,60 (1H, dd, J=5,1, 17,6 Hz), 3,70 (1H, dd, J=5,7, 17,6 Hz), 5,18 (1H, széles), 5,93 (1H, dd, J=3,7, 9,7 Hz), 7,19 (1H, dd, J=1,8, 9,5 Hz), 7,28–7,32 (2H, m), 7,45 (1H, széles), 7,54 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,64 (1H, s), 7,65–7,69 (2H, m), 7,73 (1H, s), 8,63 (1H, s).

53. példa

(-)-(1S, 2R)-2-(N-(2-Tienil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid -(CXII) képletű vegyület

45 Olváspont: 134–138 °C.

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -6,6^\circ$ (c=1,00, CHCl₃).

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

1,40 (1H, m), 1,52–1,68 (3H, m), 1,76 (1H, m), 2,21 (1H, m), 2,38 (1H, m), 2,56 (1H, m), 3,07 (3H, d, J=4,6 Hz), 3,67 (1H, d, J=17,8 Hz), 3,80 (1H, d, J=17,8 Hz), 5,37 (1H, széles), 5,98 (1H, dd, J=3,5, 9,4 Hz), 7,08 (1H, m), 7,21 (1H, dd, J=1,8, 9,5 Hz), 7,40 (1H, széles), 7,50–7,56 (2H, m), 7,59 (1H, m), 7,64 (1H, m), 7,70 (1H, széles s), 8,56 (1H, m).

54. példa

(-)-(1S, 2R)-2-(N-(1-Naftil-szulfonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid -(LXXXV) képletű vegyület

6,9 g, a 25. referenciapéldában ismertetett módon előállított (+)-(1S, 2R)-2-(N-(terc-butoxi-karbonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid 130 ml kloroformmal készült oldatához hozzáadunk 30 ml, H etil-acetáttal készült 4 M sósavoldatot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük és ezután vákuumban szárazra pároljuk.

Az ekkor kapott fehér színű port feloldjuk 100 ml piridinben, majd a kapott oldathoz jeges hűtés és keverés közben kis adagokban hozzáadunk 6,4 g 1-naftalin-szulfonil-kloridot. Az így kapott reakcióelegyet ezután keverés közben telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük, majd a kapott vizes elegyet kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert desztillálással eltávolítjuk. A kapott maradékot diklór-metánból kristályosítjuk, amikor halványsárga színű kristályokat kapunk. A szűrletet továbbá szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán és metanol 30:1 térfogatarányú elegyet használva. Az így kapott anyagot az előzőekben ismertetett módon elkülönített halványsárga kristályokhoz adjuk, így összesen 6,1 g (74%) mennyiségben a 158-160 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = -66,7^\circ$ (c=1,0, DMF).

NMR-spektrum (400 MHz, δ , DMSO- d_6):

1,20–1,27 (1H, m), 1,34–1,40 (2H, m), 1,46–1,56 (2H, m), 2,00–2,08 (2H, m), 2,61–2,68 (1H, m), 2,89 (1H, d, J=4,0 Hz), 3,29 (1H, d, J=18,0 Hz), 3,58 (1H, d, J=18,0 Hz), 5,90 (1H, széles s), 7,16 (1H, dd, J=9,5, 2,0 Hz), 7,41 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,53–7,57 (2H, m), 7,63–7,70 (2H, m), 7,85–7,89 (1H, m), 7,96 (1H, s), 8,06–8,09 (1H, m), 8,19 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,44–8,49 (2H, m), 8,53–8,56 (1H, m), 9,44 (1H, széles s).

55. példa

2-(N-Benzoil-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (CXIV) képletű vegyület

0,2 g, a 28. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-(glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-ciklohexán-karbotioamid 2 ml diklór-metánnal készült szuszpenziójához hozzáadunk 0,05 ml piridint és 0,5 g benzoiesav-anhidridet, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyhez telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, majd kloroformmal extrahálást végzünk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán és metanol 30:1 térfogatarányú elegyet használva. Dietil-éter adagolását követően a kapott keveréket szűrjük az oldhatatlan rész eltávolítása céljából, így 0,5 g mennyiségben a 226–229 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk. Hozam: 57%.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , $CDCl_3$):

1,33 (1H, m), 1,51–1,87 (4H, m), 2,22 (1H, m), 2,35

(1H, m), 2,61 (1H, m), 3,04 (3H, d, J=4,6 Hz), 4,00 (1H, dd, J=4,9, 17,9 Hz), 4,25 (1H, dd, J=5,7, 17,9 Hz), 6,00 (1H, dd, J=3,7, 9,7 Hz), 6,71 (1H, széles t, J=6 Hz), 7,18–7,27 (2H, m), 7,38–7,58 (6H, m), 7,69–7,74 (2H, m), 8,45 (1H, m).

56. példa

2-(N-((2-(Metán-szulfonil-amino)-benzoil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (CXV) képletű vegyület

2 ml acetonitrilhez hozzáadunk 0,2 g 2-(glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-ciklohexán-karbotioamidot, 0,15 g 2-(metán-szulfonil-amino)-benzoiesavat, 0,14 g N,N'-d ciklohexil-karbo-diimidet és 0,09 g N-hidroxi-benzotriazol. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 14 órán át keverjük, majd acetonitrilt adunk hozzá. A képződött oldhatatlan részt kiszűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. A maradékhoz telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, majd kloroformmal extrahálást végzünk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert desztillálással eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, diklór-metán és metanol 20:1 térfogatarányú elegyet használva eluálószerként. Végül diklór-metán és dietil-éter elegyből végzett kristályosítás után 0,23 g (73%) mennyiségben a cím szerinti vegyületet kapjuk 156–160 °C olvadáspontú, fehér színű por alakjában.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , $CDCl_3$):

1,42–1,88 (5H, m), 2,25–2,40 (2H, m), 2,58 (1H, m), 3,00 (3H, s), 3,09 (3H, d, J=4,8 Hz), 3,88 (1H, dd, J=4,8, 18,1 Hz), 4,17 (1H, dd, J=5,5, 18,1 Hz), 6,14 (1H, dd, J=3,3, 8,4 Hz), 6,95 (1H, széles t, J=4 Hz), 7,13 (1H, m), 7,25 (1H, széles), 7,30 (1H, dd, J=1,8, 9,5 Hz), 7,44–7,61 (6H, m), 7,69 (1H, m), 8,43 (1H, m).

57–59. példák

Az 56. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatók elő a következő vegyületek.

57. példa

2-(N-(2-Ciano-benzoil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (CXVI) képletű vegyület

Olvadáspont: 209–211 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , $CDCl_3$):

1,45–1,88 (5H, m), 2,17–2,26 (2H, m), 2,64 (1H, m), 3,05 (3H, d, J=4,8 Hz), 4,30 (1H, d, J=17,2 Hz), 4,36 (1H, d, J=17,2 Hz), 5,95 (1H, dd, J=3,5, 9,2 Hz), 7,09 (1H, dd, J=1,6, 9,5 Hz), 7,21–7,39 (4H, m), 7,59 (1H, d, J=1,1 Hz), 7,72–7,82 (3H, m), 8,26 (1H, m).

58. példa

2-(N-(2-Metoxi-benzoil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (CXVII) képletű vegyület

Olvadáspont: 222–224 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , $CDCl_3$):

1,50–1,90 (5H, m), 2,21 (1H, m), 2,36 (1H, m), 2,65

(1H, m), 3,06 (3H, d, J=4,6 Hz), 3,99 (3H, s), 4,00 (1H, dd, J=4,9, 17,9 Hz), 4,29 (1H, dd, J=5,9, 17,9 Hz), 5,89 (1H, dd, J=3,8, 9,9 Hz), 6,96–7,03 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J=1,8, 9,5 Hz), 7,33 (1H, s), 7,40–7,53 (3H, m), 7,69 (1H, széles), 7,99 (1H, dd, J=1,6, 7,9 Hz), 8,42 (1H, széles t, J=7 Hz), 8,44 (1H, m).

59. példa

2-(N-(1-Naftil-karbonil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (CXVIII) képletű vegyület

Olvadáspont: 164–168 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

1,40 (1H, m), 1,51–1,73 (3H, m), 1,85 (1H, m), 2,28–2,39 (2H, m), 2,58 (1H, m), 3,00 (3H, d, J=4,6 Hz), 4,04 (1H, dd, J=4,9, 17,9 Hz), 4,32 (1H, dd, J=5,7, 17,9 Hz), 6,07 (1H, dd, J=3,5, 9,0 Hz), 6,64 (1H, t, J=5,5 Hz), 7,19 (1H, dd, J=1,8, 9,5 Hz), 7,38 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,41–7,54 (5H, m), 7,61 (1H, dd, J=1,1, 7,0 Hz), 7,76 (1H, széles), 7,87 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,94 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,28 (1H, dd, J=0,7, 8 Hz), 8,47 (1H, m).

60. példa

2-(N-(Fenil-acetil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N''-metil-ciklohexán-karbotioamid – (CXIX) képletű vegyület

0,2 g, a 28. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-(glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-ciklohexán-karbotioamid 2 ml diklór-metánnal készült szuszpenziójához hozzáadunk 0,05 ml piridint, majd az így kapott keveréket jeges fürdőben lehűtjük és ezután cseppenként hozzáadunk 0,09 ml fenil-acetil-kloridot. Az így kapott keveréket hűtés közben 30 percen át, majd szobahőmérsékleten 40 percen át keverjük, ezt követően pedig telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. Ezután kloroformmal extrahálást végzünk, majd az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert desztillálással eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen oszlop-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, gradiens-eluálást végezve diklór-metán és metanol 30:1 és 20:1 közötti térfogatarányú elegyeivel. Végül diklór-metán és dietil-éter elegyből végzett kristályosítás után 0,17 g (63%) mennyiségben a 131–136 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk fehér porként.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

1,40 (1H, m), 1,48–1,64 (2H, m), 1,71–1,82 (2H, m), 2,21–2,33 (2H, m), 2,56 (1H, m), 3,07 (3H, d, J=4,6 Hz), 3,53 (1H, d, J=13,7 Hz), 3,58 (1H, d, J=13,7 Hz), 3,66 (1H, dd, J=4,6, 18,1 Hz), 4,01 (1H, dd, J=5,9, 18,1 Hz), 5,91 (1H, széles t, J=6 Hz), 6,00 (1H, dd, J=3,5, 8,8 Hz), 7,20 (1H, dd, J=2,0, 9,7 Hz), 7,21–7,37 (5H, m), 7,45 (1H, d, J=9,7 Hz), 7,58–7,65 (3H, m), 8,41 (1H, m).

61. példa

(+)-(1S, 2R)-2-(N-Benzoil-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (CXX) képletű vegyület

10 ml acetonitrilhez hozzáadunk 0,5 g, a 34. referenciapéldában ismertetett módon előállított 1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-(2-szarkozil-oxi)-ciklohexán-karbotioamidot, 0,16 g benzooesavat, 0,27 g N,N'-dicyklohexil-karbodiimidet, 0,18 g N-hidroxi-benzotriazol és 0,35 ml trietil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 60 órán át keverjük. Ezután az oldószert desztillálással eltávolítjuk, majd a maradékhoz telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk.

10 Kloroformmal végzett extrahálás után az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert desztillálással eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen oszlop-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán és metanol 40:1 térfogatarányú elegyét használva. Diklór-metán és dietil-éter elegyből végzett kristályosítás után 0,28 g (52%) mennyiségben a 141–145 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk fehér porként.

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = +65,3^\circ$ (c=1,03, CHCl₃).

20 NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

1,33 (1H, m), 1,51–1,87 (4H, m), 2,22 (1H, m), 2,35 (1H, m), 2,61 (1H, m), 3,04 (3H, d, J=4,6 Hz), 4,00 (1H, dd, J=4,9, 17,9 Hz), 4,25 (1H, dd, J=5,7, 17,9 Hz), 6,00 (1H, dd, J=3,7, 9,7 Hz), 6,71 (1H, széles t, J=6 Hz), 7,18–7,27 (2H, m), 7,38–7,58 (6H, m), 7,69–7,74 (2H, m), 8,45 (1H, m).

62. példa

30 (+)-(1S, 2R)-2-(N-(2-Metoxi-benzoil)-glicil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (CXXI) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 61. példában ismertetett módon állítjuk elő, azzal a különbséggel, hogy benzooesav helyett 2-metoxi-benzooesavat használunk.

35 Olváspont: 126–129 °C.

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25} = +117,9^\circ$ (c=0,99, CHCl₃).

40 NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

1,50–1,90 (5H, m), 2,21 (1H, m), 2,36 (1H, m), 2,65 (1H, m), 3,06 (3H, d, J=4,6 Hz), 3,99 (3H, s), 4,00 (1H, dd, J=4,9, 17,9 Hz), 4,29 (1H, dd, J=5,9, 17,9 Hz), 5,89 (1H, dd, J=3,8, 9,9 Hz), 6,96–7,03 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J=1,8, 9,5 Hz), 7,33 (1H, s), 7,40–7,53 (3H, m), 7,69 (1H, széles), 7,99 (1H, dd, J=1,6, 7,9 Hz), 8,42 (1H, széles t, J=7 Hz), 8,44 (1H, m).

63. példa

50 2-(N-(Fenil-szulfonil)-szarkozil-oxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (CXXII) képletű vegyület

4 ml N,N-dimetil-formamidhoz hozzáadunk 0,25 g 2-hidroxi-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-ciklohexán-karbotioamidot, 0,4 g N-benzol-szulfonil-szarkozint, 0,36 g N,N'-dicyklohexil-karbodiimidet és 0,1 g 4-(dimetil-amino)-piridint. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 13 órán át keverjük, majd etil-acetátot és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. A képződött oldhatatlan részt kiszűrjük, majd az etil-acetátos fázist elválasztjuk, vízzel, ezt

követően pedig telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert desztillálással eltávolítjuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán és metanol 40:1 térfogatarányú elegyét használva. Végül diklór-metán és dietil-éter elegyéből végzett kristályosítás után 0,42 g (97%) mennyiségben a 208-209 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk fehér porként.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,29 (1H, m), 1,55–1,89 (4H, m), 2,22 (1H, m), 2,45 (1H, m), 2,62–2,71 (4H, m), 3,08 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 3,67 (1H, d, $J=17,0$ Hz), 4,04 (1H, d, $J=17,0$ Hz), 5,97 (1H, dd, $J=3,7, 10,4$ Hz), 7,18–7,27 (2H, m), 7,45–7,56 (3H, m), 7,57–7,65 (3H, m), 7,71–7,76 (2H, m), 7,85 (1H, m), 8,90 (1H, m).

64. példa

2-((2,3-Dihidro-1,1-dioxo-benz[d]izotiazol-2-il)-acetoxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (CXXIII) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 63. példában ismertetett módon állítjuk elő, azzal a különbséggel, hogy N-fenil-szulfonil-szarkozil helyett (2,3-dihidro-1,1-oxo-benz[d]izotiazol-2-il)-ecetsavat használunk.

Olvadáspont: 223–224 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,31 (1H, m), 1,51–1,84 (4H, m), 2,24 (1H, m), 2,38 (1H, m), 2,57 (1H, m), 2,93 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 3,92 (1H, d, $J=17,4$ Hz), 4,11 (1H, d, $J=17,4$ Hz), 4,27 (1H, d, $J=13,9$ Hz), 4,38 (1H, d, $J=13,9$ Hz), 6,04 (1H, dd, $J=3,7, 9,9$ Hz), 7,20 (1H, dd, $J=1,8, 9,7$ Hz), 7,31–7,39 (2H, m), 7,45–7,58 (4H, m), 7,63 (1H, dt, $J=1,1, 7,5$ Hz), 7,78 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 8,63 (1H, m).

65. példa

2-(Benzoil-oxi-acetoxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (CXIV) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 63. példában ismertetett módon állítjuk elő, azzal a különbséggel, hogy N-benzol-szulfonil-szarkozil helyett benzoil-oxi-acetsavat használunk.

Olvadáspont: 225–226 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,23 (1H, m), 1,48–1,72 (3H, m), 1,85 (1H, m), 2,17–2,33 (2H, m), 2,64 (1H, m), 3,05 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 4,74 (1H, d, $J=15,7$ Hz), 4,86 (1H, d, $J=15,7$ Hz), 5,97 (1H, dd, $J=3,7, 9,9$ Hz), 7,11–7,18 (3H, m), 7,41–7,48 (3H, m), 7,56 (1H, d, $J=1,1$ Hz), 7,62 (1H, m), 7,95–7,99 (2H, m), 8,31 (1H, m).

66. példa

6-((1-Naftil-karboxil)-acetoxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (CXXX) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 63. példában ismertetett módon állítjuk elő, azzal a különbséggel, hogy N-benzol-szulfonil-szarkozil helyett (1-naftalin-karboxi)-ecetsavat használunk.

Olvadáspont: 216–218 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,27 (1H, m), 1,47–1,73 (3H, m), 1,88 (1H, m), 2,24–2,35 (2H, m), 2,59 (1H, m), 3,02 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 4,79 (1H, d, $J=15,7$ Hz), 4,90 (1H, d, $J=15,7$ Hz), 6,05 (1H, dd, $J=3,5, 9,3$ Hz), 6,97 (1H, s), 7,10 (1H, dd, $J=1,8, 9,5$ Hz), 7,30 (1H, d, $J=9,9$ Hz), 7,39 (1H, d, $J=0,9$ Hz), 7,42–7,57 (4H, m), 7,91 (1H, m), 8,08 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 8,23 (1H, dd, $J=1,3, 7,1$ Hz), 8,27 (1H, m), 8,77 (1H, m).

67. példa

2-(2-(1-Naftil-szulfon-(amido)-etoxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (CXXVI) képletű vegyület

Jeges hűtés közben 0,4 g 2-(2-(1-naftil-szulfonamino)-etoxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-((4-metoxi-benzil-tio)-(metil-imino)-metil)-ciklohexán, 0,5 ml anizol, 5 ml trifluor-ecetsav és 5 ml diklór-metán keverékét másfél órán át keverjük, majd jeges vizet adagolunk. Az így kapott elegyet nátrium-karbonáttal meglúgosítjuk, majd kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert desztillálással eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklór-metán és metanol 30:1 térfogatarányú elegyét használva. Végül etil-acetát és n-hexán elegyéből végzett kristályosítás után 0,21 g (65%) mennyiségben a 128–132 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk fehér porként.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,06 (1H, m), 1,39 (1H, m), 1,54 (1H, m), 1,66 (1H, m), 1,91 (1H, m), 2,29 (1H, m), 2,56 (1H, m), 3,05 (1H, m), 3,13 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 3,15 (1H, m), 3,36 (1H, m), 3,72 (1H, m), 4,29 (1H, dd, $J=3,9, 11,5$ Hz), 5,52 (1H, t, $J=5,7$ Hz), 7,16 (1H, dd, $J=1,8, 9,5$ Hz), 7,50–7,65 (7H, m), 7,95 (1H, dd, $J=1,8, 7,7$ Hz), 8,22 (1H, dd, $J=1,1, 7,3$ Hz), 8,66 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 8,77 (1H, s).

68. példa

2-(2-(Fenil-szulfonamido)-etoxi)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (CXXVII) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 67. példában ismertetett módon állítjuk elő, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként a 27. referenciapéldában ismertetett módon előállított vegyületet használunk.

Olvadáspont: 109–112 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl_3):

1,08 (1H, m), 1,37–1,79 (4H, m), 1,99 (1H, m), 1H, m), 2,57 (1H, m), 3,05–3,25 (2H, m), 3,14 (3H, d, $J=4,6$ Hz), 3,40 (1H, m), 3,78 (1H, m), 4,32 (1H, dd, $J=3,8, 11,7$ Hz), 5,29 (1H, széles), 7,18 (1H, dd, $J=1,8, 9,5$ Hz), 7,47–7,66 (7H, m), 7,83–7,89 (2H, m), 8,80 (1H, s).

69. példa

2-(2-(1-Naftil-szulfonamido)-etoxi-imino)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (CXXVIII) képletű vegyület

5 ml piridinhez hozzáadunk 0,5 g N-metil-2-oxo-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-ciklohexán-karbotioamidot, 1,02 g O-(2-(1-naftil-szulfonamido)-etil)-hidroxilamint és 0,96 g piridinium p-toluol-szulfonátot, majd az így kapott reakcióelegyet 80 °C-on 16 órán át keverjük. Ezután telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adagolunk, majd kloroformmal extrahálást végzünk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölöött szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és metanol 30:1 térfogatarányú elegyét használva. Végül diklórmetán és dietil-éter elegyből végzett kristályosítás után 0,67 g (74%) mennyiségben a 127-131 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk fehér csapadékként.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

1,48–1,80 (3H, m), 1,86 (1H, m), 2,12–2,36 (2H, m), 2,88 (1H, m), 3,03–3,14 (2H, m), 3,24 (1H, m), 3,26 (3H, d, J=4,8 Hz), 3,96–4,08 (2H, m), 5,29 (1H, t, J=5,7 Hz), 6,94 (1H, dd, J=1,8, 9,5 Hz), 7,38 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,52–7,68 (5H, m), 7,94 (1H, m), 7,97 (1H, m), 8,09 (1H, d, J=8,2 Hz), 8,16 (1H, széles d, J=5 Hz), 8,20 (1H, dd, J=1,3, 7,3 Hz), 8,56 (1H, m).

70. példa

2-(2-(1-Naftil-szulfonamido)-etil-amino)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid – (CXXIX) képletű vegyület (L forma)

600 mg 1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-2-oxo-ciklohexán-karbotioamid és 2,09 g 1-naftalin-szulfonil-amino-etil-amin 20 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadunk 2 ml, diklór-metánnal készült 1 mólos titán-tetraklorid-oldatot 30 perc leforgása alatt szobahőmérsékleten. Az így kapott reakcióelegyet 1 éjszakán át keverjük, majd 1 ml tömény vizes ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Az ekkor kicsapódott kristályokat kiszűrjük, majd 10 térfogat% metanolt tartalmazó diklór-metánnal mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, majd 10 ml metanolt adagolunk hozzá. Ezután 200 mg nátrium-ciano-bórhidridet adunk a keverékhez szobahőmérsékleten, majd egy órán át keverést végzünk. Ezt követően a keveréket vákuumban bepároljuk, majd a maradékhoz telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk. A kapott vizes elegyet kloroformmal extraháljuk, majd az extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölöött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként diklórmetán, etil-acetát és metanol 10:10:1 térfogatarányú elegyet használva, így 280 mg mennyiségben kisebb polaritású diasztereomert (L forma), 350 mg mennyiségben nagyobb polaritású diasztereomert (M forma) kapunk, mindkettőt halványsárga kristályok alakjában.

Olvadáspont: 185–186 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

1,30–1,50 (2H, m), 1,56–1,89 (5H, m), 1,01–2,07 (1H, m), 2,42–2,52 (1H, m), 2,68–2,80 (1H, m), 2,81–2,91 (1H, m), 2,91–3,04 (2H, m), 3,33 (3H, d, J=4,8 Hz), 3,35–3,42 (1H, m), 6,67–6,76 (1H, m),

7,22 (1H, dd, J=2, 9,6 Hz), 7,31 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,37–7,56 (5H, m), 7,90 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,02 (1H, d, J=7,2 Hz), 8,03 (1H, s), 8,13 (1H, dd, J=1,2, 7,2 Hz), 8,47 (1H, d, J=8,8 Hz).

71. példa

2-(2-(1-Naftil-szulfonamido)-etil-amino)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N'-metil-ciklohexán-karbotioamid (M forma)

A cím szerinti vegyületet a 70. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állítjuk elő.

Olvadáspont: 137–138 °C.

NMR-spektrum (400 MHz, δ , CDCl₃):

1,10–1,22 (1H, m), 1,33–1,70 (5H, m), 1,79–1,86 (1H, m), 2,28–2,35 (1H, m), 2,44–2,62 (2H, m), 2,78–2,86 (1H, m), 2,95–3,01 (2H, m), 3,16 (3H, d, J=3,6 Hz), 3,49–3,54 (1H, m), 5,44–5,52 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J=2, 9,6 Hz), 7,52–7,68 (6H, m), 7,96 (1H, dd, J=1,2, 8 Hz), 7,98–8,04 (1H, m), 8,08, (1H, d, J=8 Hz), 8,65 (1H, d, J=8 Hz), 9,10 (1H, s).

72. példa

4,06 g, a 25. példában ismertetett módon előállított vegyületet melegítés közben feloldjuk 30 ml 75%-os vizes etanolban, majd a kapott oldathoz 0,52 ml metánszulfonsavat adunk. Az így kapott reakcióelegyet jeges hűtés közben 30 percen át keverjük, majd a kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és 100 °C hőmérsékletű levegőben egy éjszakán át szárítjuk, így 4,27 g mennyiségben a kiindulási vegyület metán-szulfonsav-sóját kapjuk olyan fehér kristályok alakjában, amelyek olvadáspontja 217-218 °C.

NMR-spektrum (DMSO-d₆, δ , ppm):

1,22–1,34 (1H, m), 1,38–1,46 (2H, m), 1,56–1,64 (2H, m), 2,10–2,22 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,74–2,80 (1H, m), 2,91 (3H, d, J=4,5 Hz), 3,39 (1H, dd, J=18,0, 6,0 Hz), 3,53 (1H, dd, J=18,0, 6,5 Hz), 6,07 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J=8,0, 7,5 Hz), 7,64–7,72 (2H, m), 7,80 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,90 (1H, d, J=9,5 Hz), 7,97 (1H, dd, J=9,5, 1,5 Hz), 8,08 (1H, dd, J=8,0, 1,5 Hz), 8,22–8,40 (3H, m), 8,89 (1H, s), 9,62 (1H, széles s), 14,3 (1H, széles s).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű ciklohexánszármazékok és gyógyászatilag elfogadható sóik – az (I) általános képletben

50 R² 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent;
R³ jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy trifluor-metil-csoporttal szénatomon, adott esetben helyettesített imidazo[1,2-a]piridinil- vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal szénatomon helyettesített imidazolilcsoport;
55 Y jelentése

(i) =CH–O–CO–(CHR⁰)_S–NR⁶–SO₂R⁵ általános képletű csoport [ebben a képletben s értéke 0 és 6 közötti egész szám, R⁵ jelentése furil-, tienil-, naftil-, az 1-helyzetben 1–4 szénatomot

- tartalmazó alkilcsoporttal helyettesített pirazolil-, kinolinil-, izokinolinil-, fenil-(1-4 szénatomot tartalmazó)-alkil- vagy olyan fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy kettő helyettesítővel, és pedig halogénatomok, ciano-, trifluor-metil-, 2-5 szénatomot tartalmazó alkanoil-amino-, 2-5 szénatomot tartalmazó alkanoil-oxi-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-tio- és nitrocsoportok közül megválasztott helyettesítővel helyettesített, R⁶ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, R⁰ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, fenil-(1-4 szénatomot tartalmazó) alkoxi-karbonil- (1-4 szénatomot tartalmazó) alkil-, hidroxi-(1-4 szénatomot tartalmazó)alkil- vagy karboxi-(1-4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport, és ha s értéke 0, akkor -NR⁶- együtt pirrolidin-diil-csoportot alkot];
- (ii) naftil-SO₂NH-(CH₂)₁₋₄-O-NH-CH= csoport;
- (iii) 2,3-dihidro-1,1-dioxo-benz[d]izotiazolil-CO-O-CH= csoport;
- (iv) =CH-O-CO-(CH₂)₁₋₄-NH-COR⁷ általános képletű csoport [a képletben R⁷ jelentése naftil-, fenil-(1-4 szénatomot tartalmazó)alkil- vagy

olyan fenilcsoport, amely adott esetben ciano- vagy (1-4 szénatomot tartalmazó)alkil-szulfonil-imino-csoporttal helyettesített]; vagy

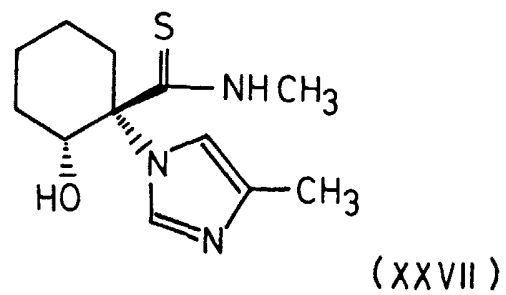
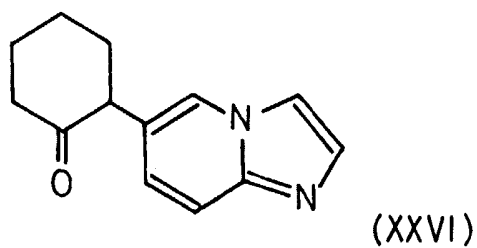
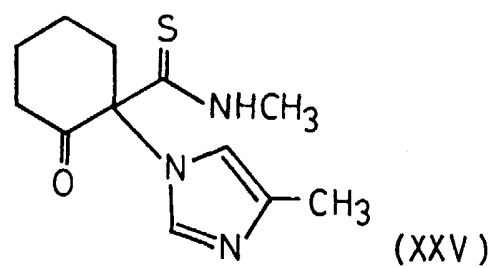
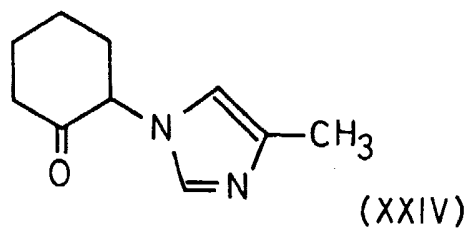
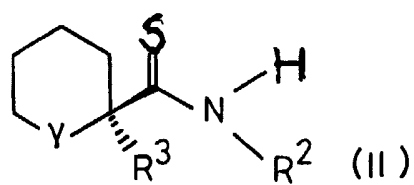
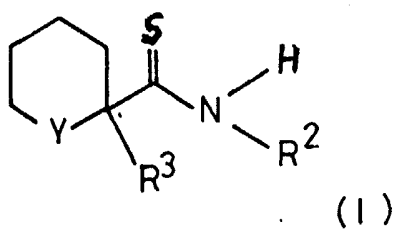
(v) =CH-O-CO-(CH₂)₁₋₄-NR⁶-CO-(CH₂)₁₋₄-NHSO₂-fenil általános képletű csoport (a képletben R⁶ jelentése a korábban megadott).

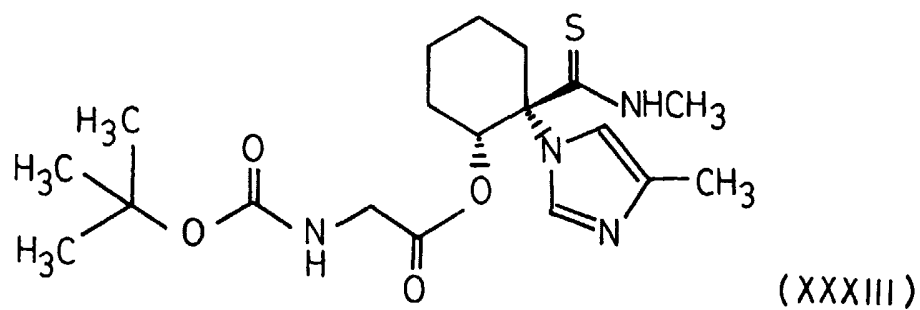
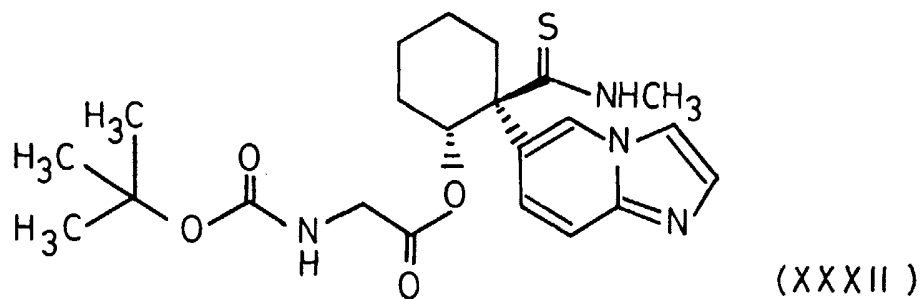
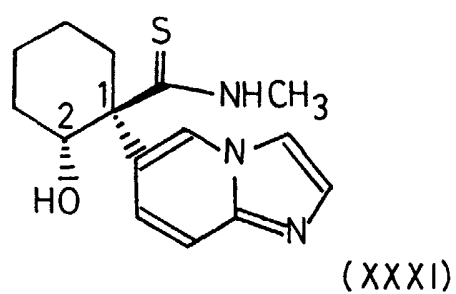
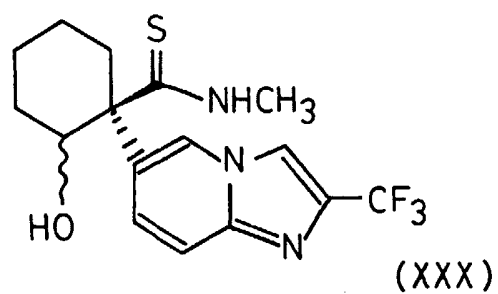
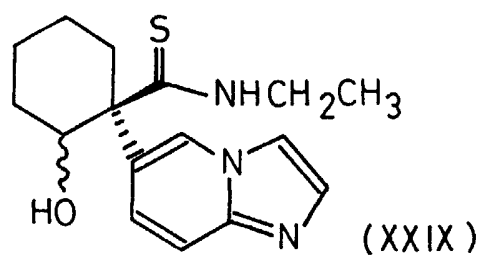
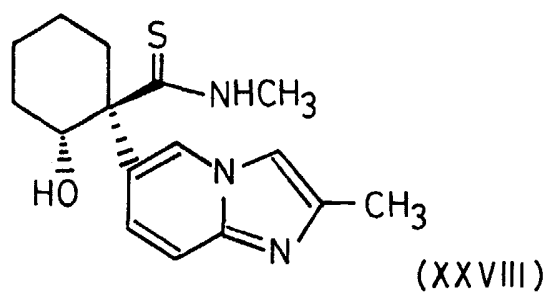
2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (II) általános képletű ciklohexánszármazékok és gyógyászatilag elfogadható sóik – a (II) általános képletben R², R³ és Y jelentése az 1. igénypontban megadott.

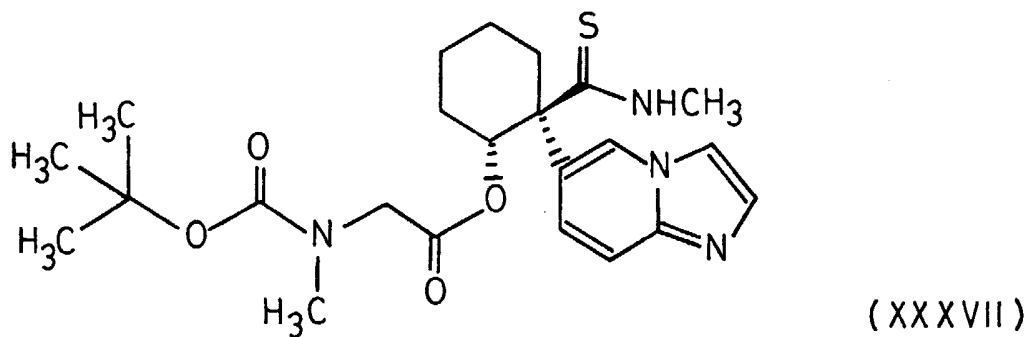
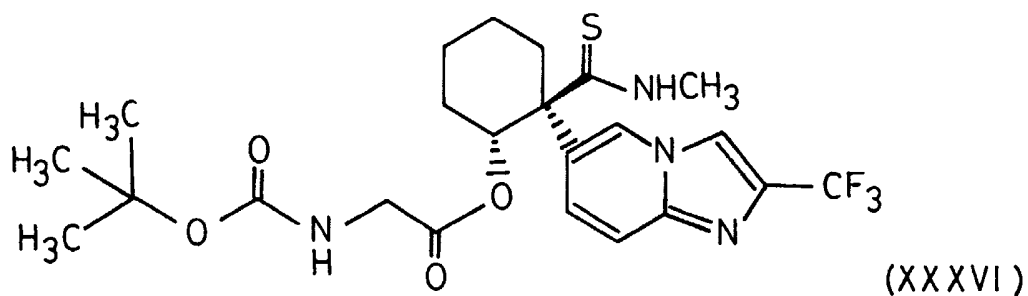
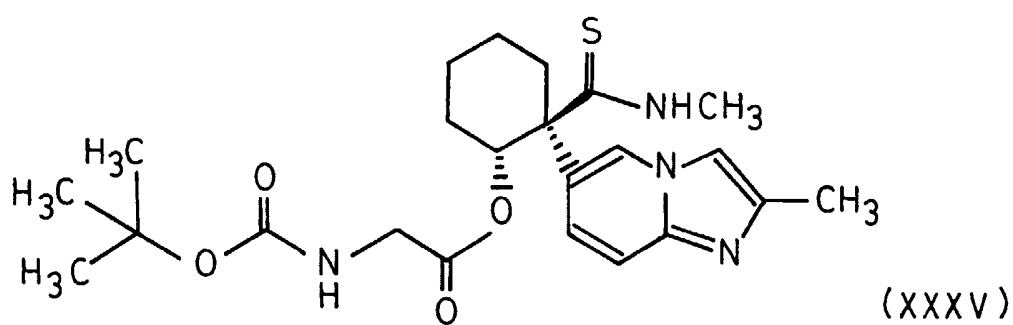
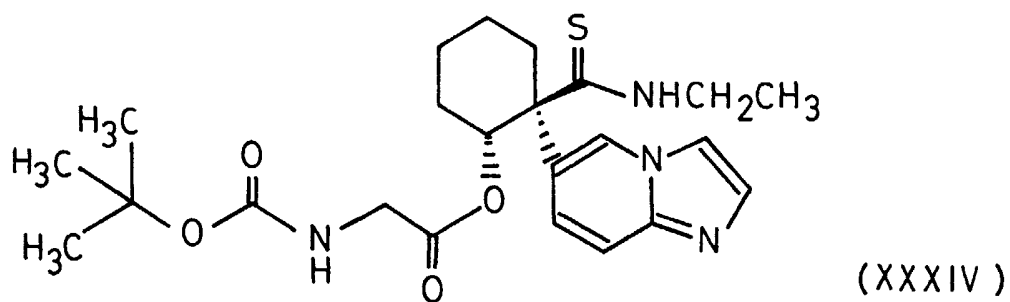
3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, ahol a képletben R² jelentése 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, R³ jelentése imidazo-piridil-csoport és Y jelentése =CH-O-COCH₂-NH-SO₂-naftilcsoport.

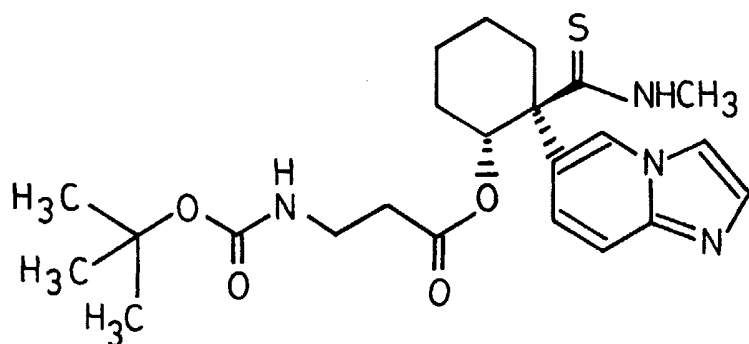
4. A 3. igénypont szerinti ciklohexánszármazékok és gyógyászatilag elfogadható sóik, ahol a képletben R² jelentése etilcsoport.

5. Gyógyászati készítmény, mely hatóanyagként valamely (I) általános képletű ciklohexánszármazékot vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza – az (I) általános képletben a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott – gyógyászatilag elfogadható hordozó- és/vagy egyéb segédanyaggal együtt.

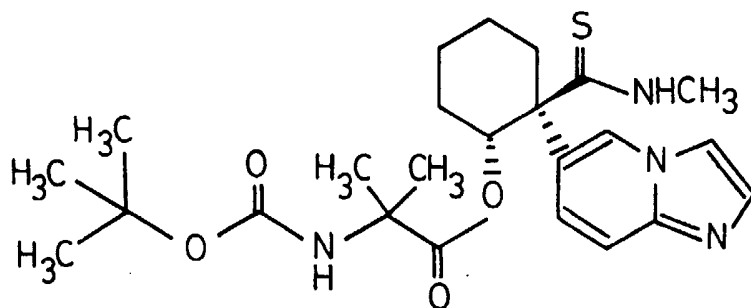




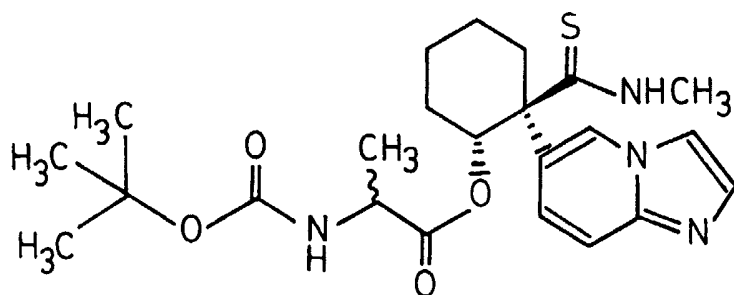




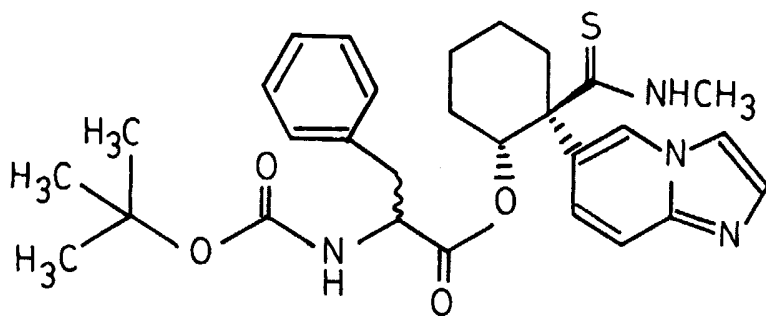
(XXXVIII)



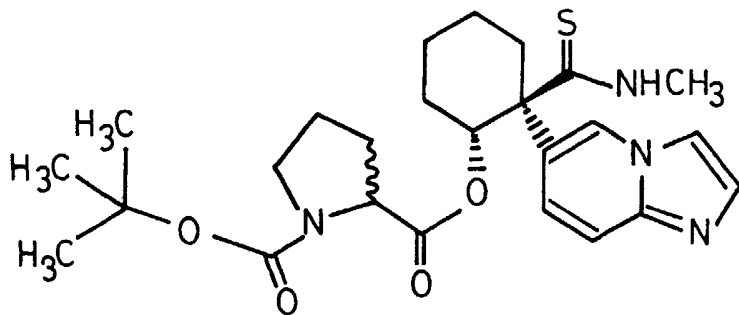
(XXXIX)



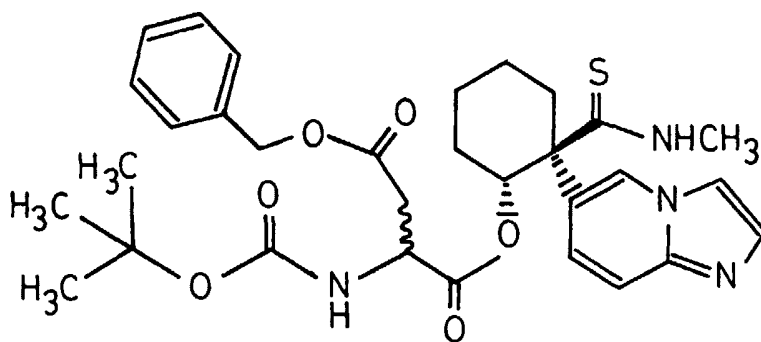
(XL)



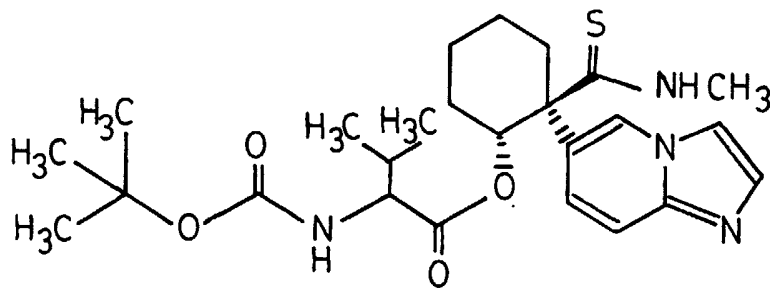
(XLI)



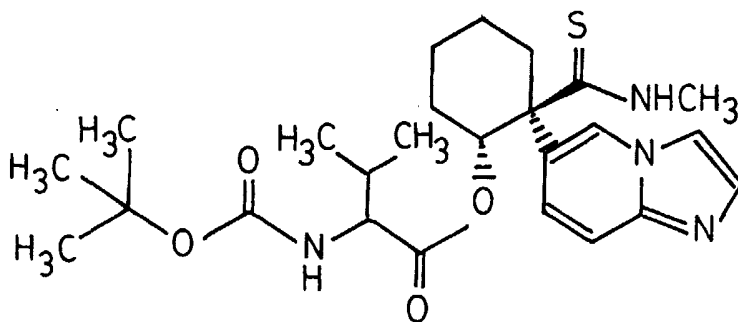
(XLII)



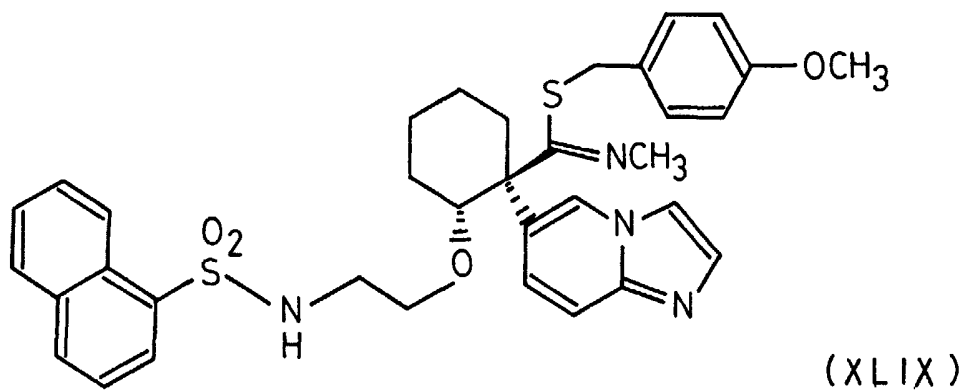
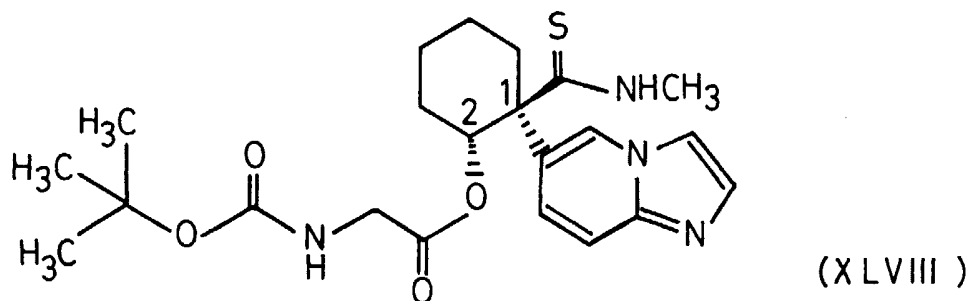
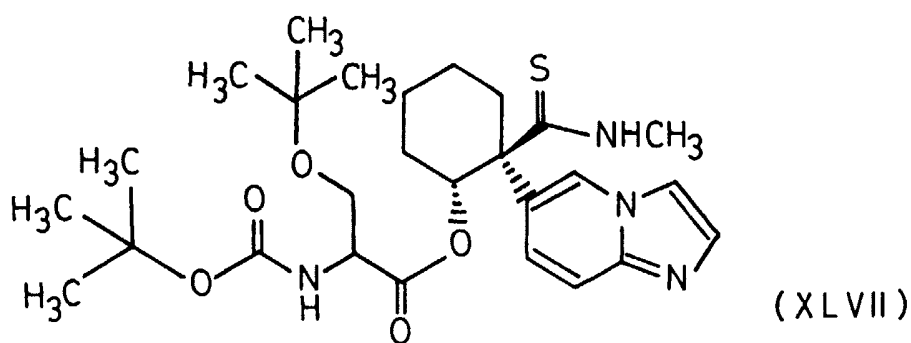
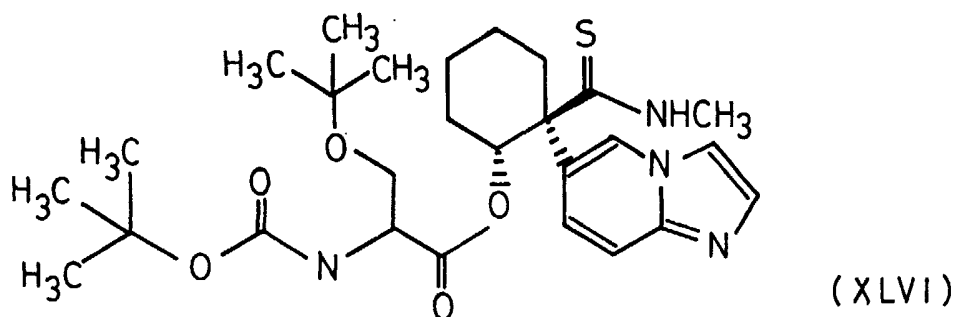
(XLIII)

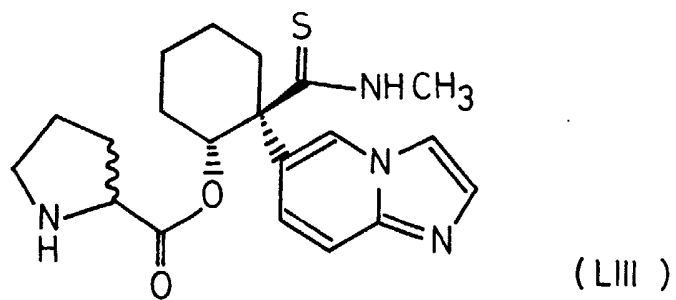
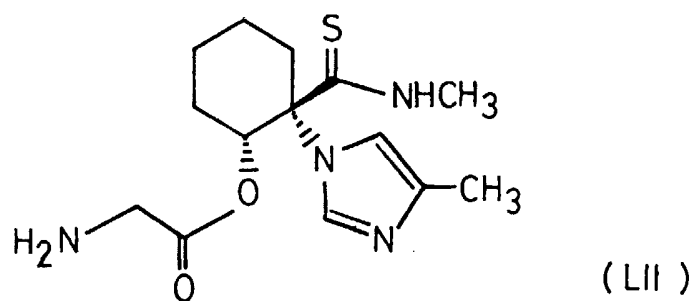
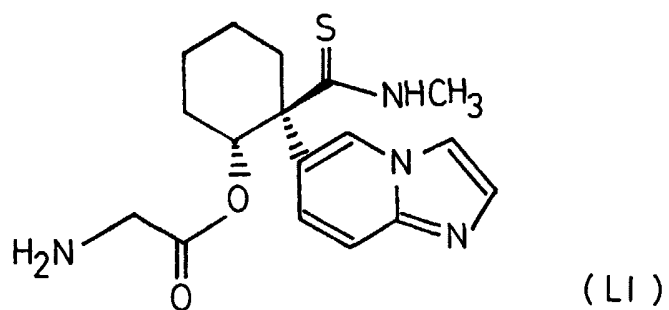
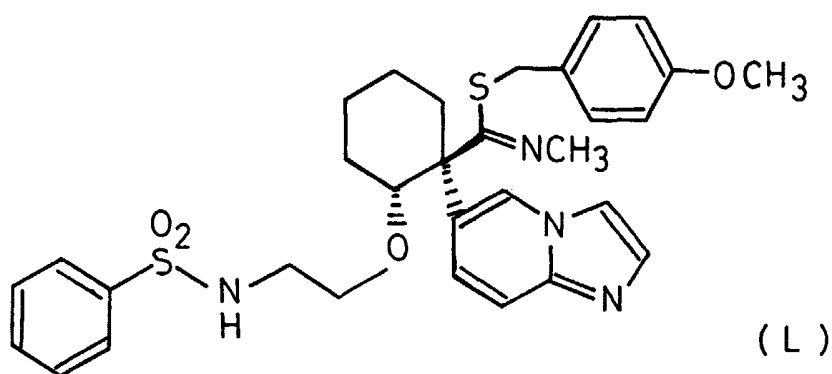


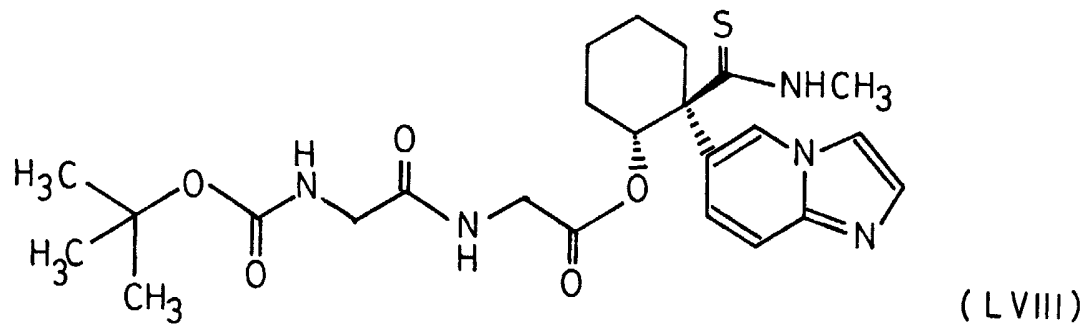
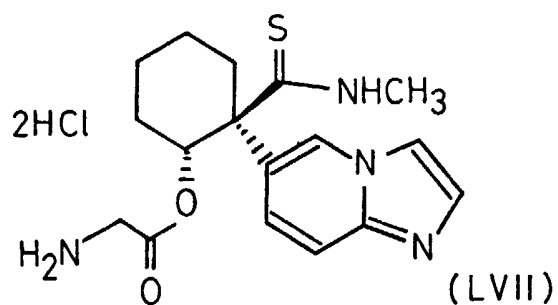
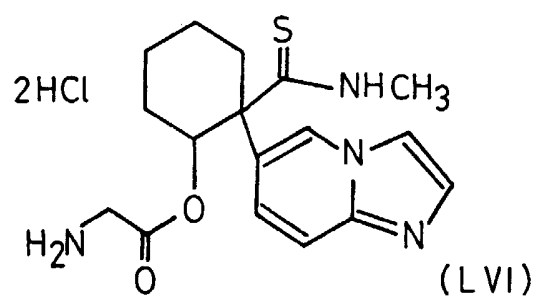
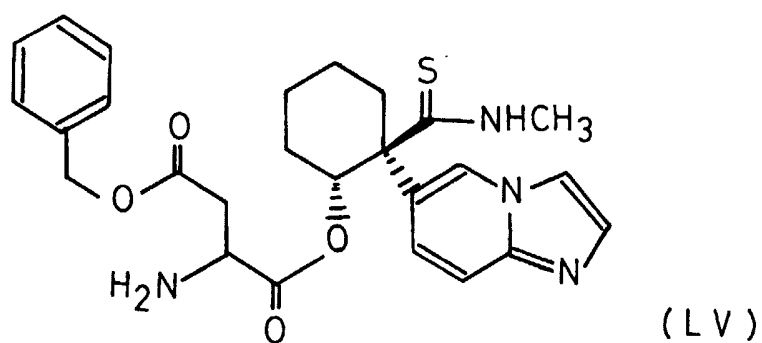
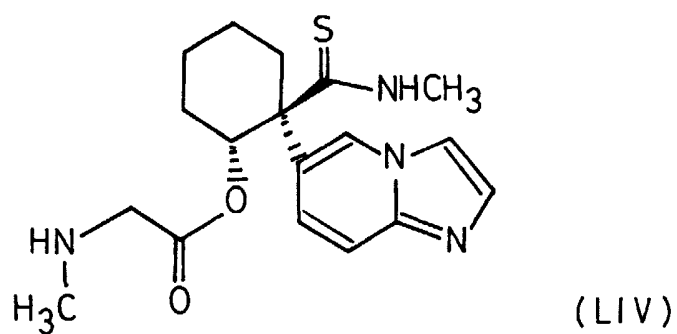
(XLIV)

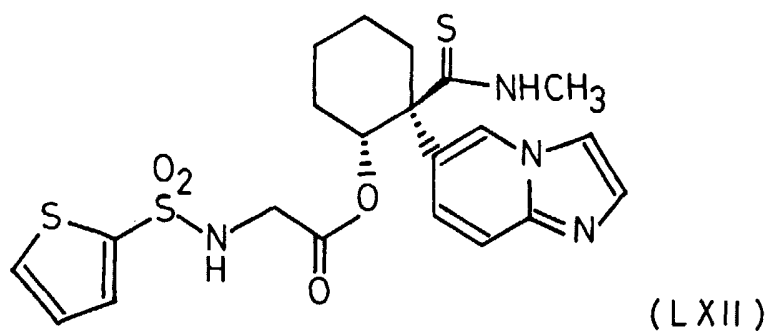
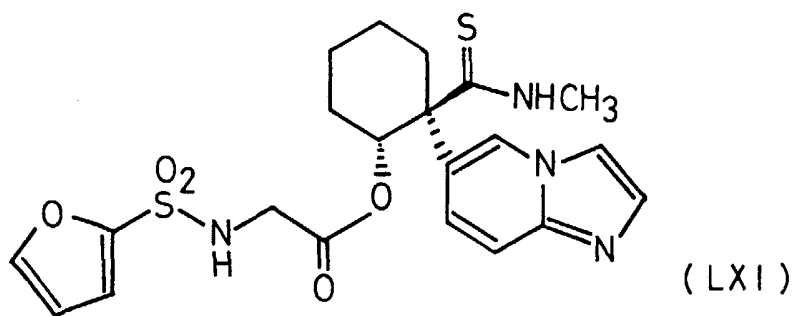
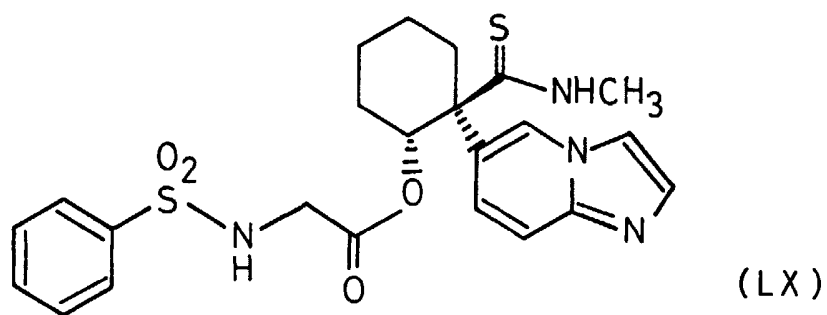
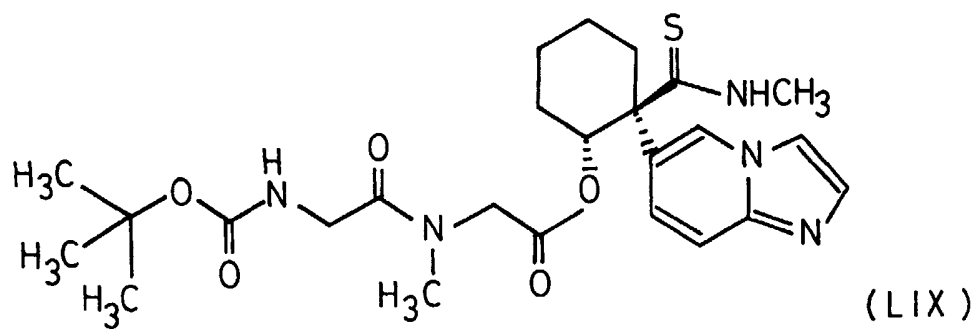


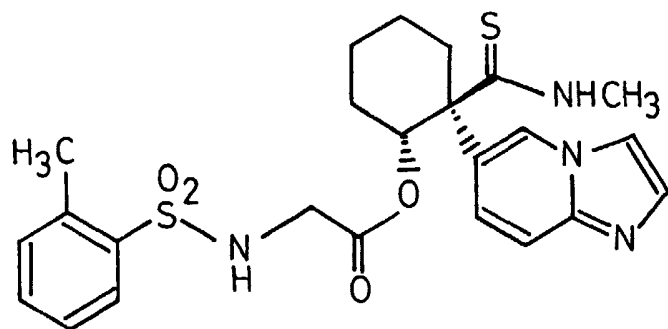
(XLV)



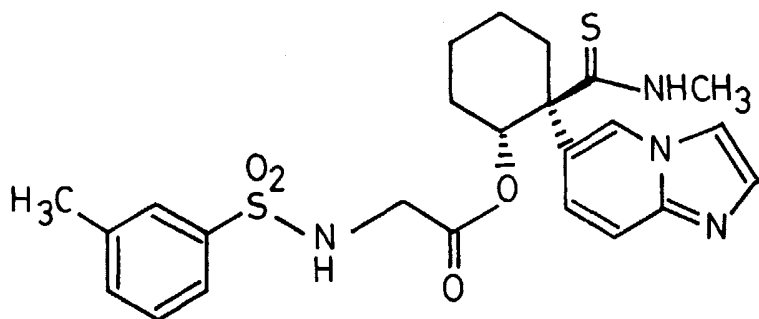




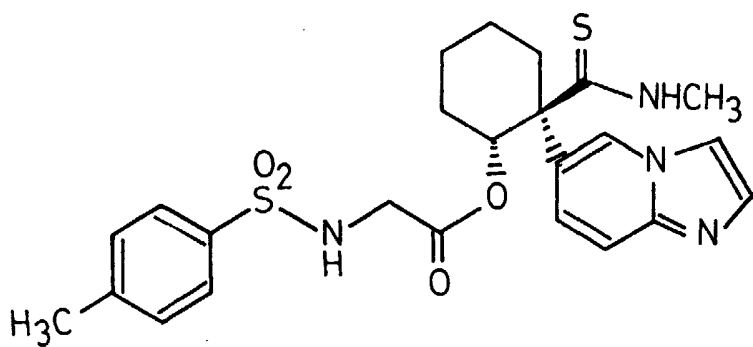




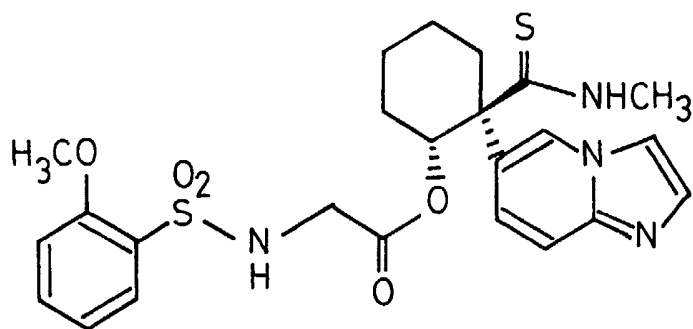
(LXIII)



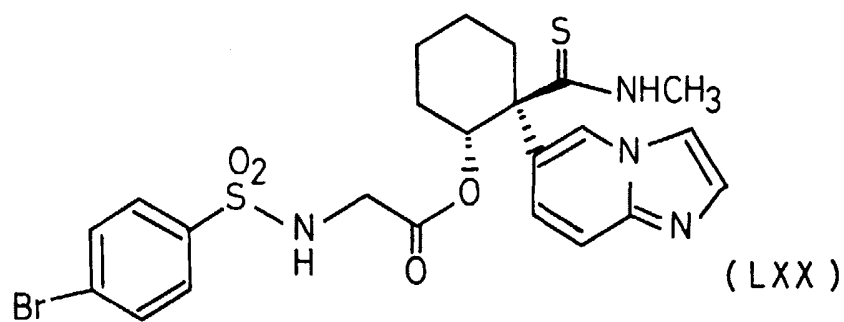
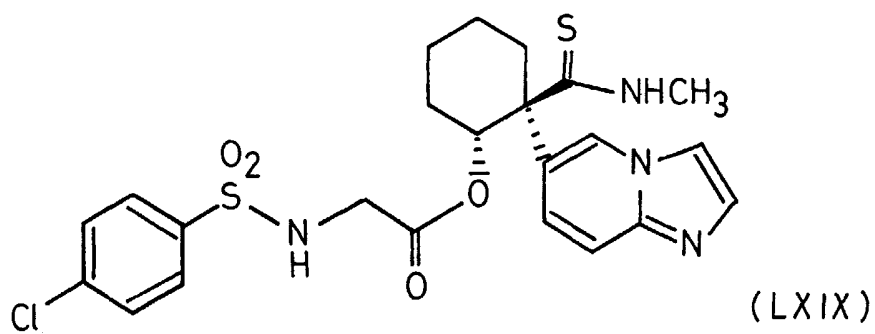
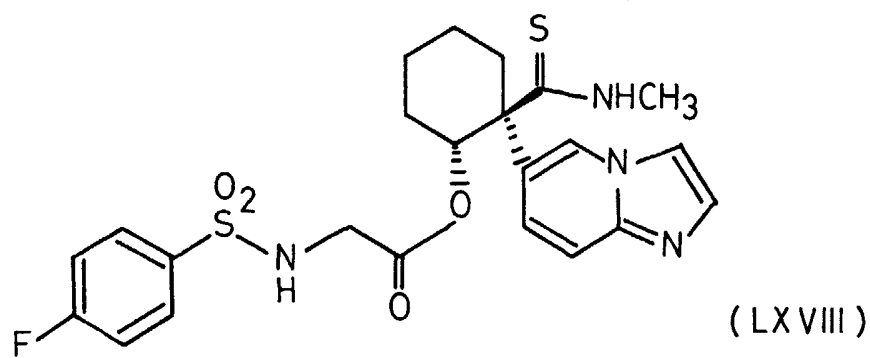
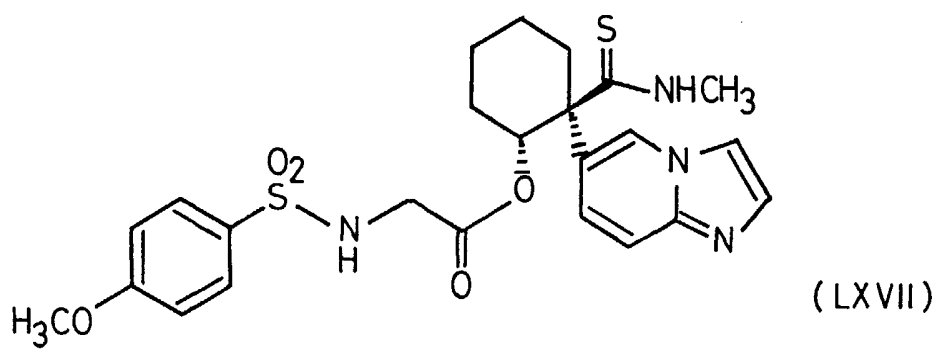
(LXIV)

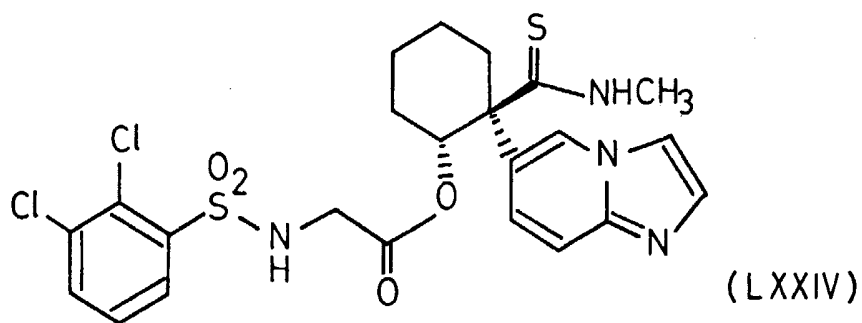
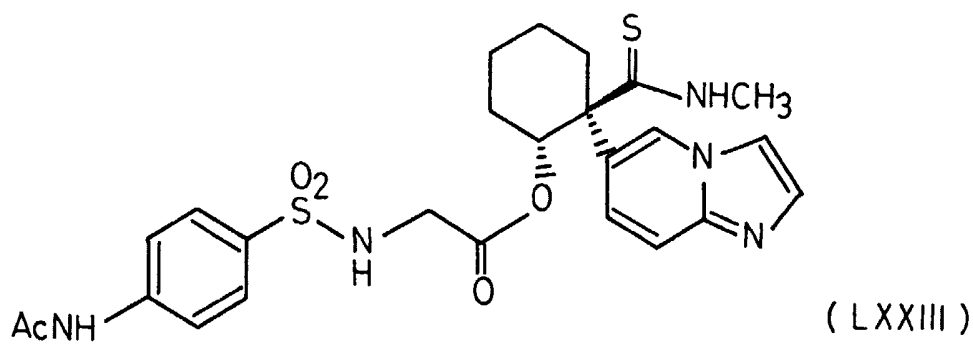
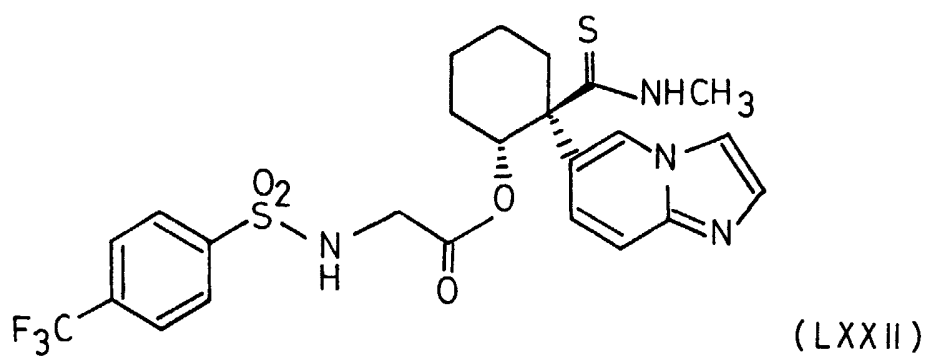
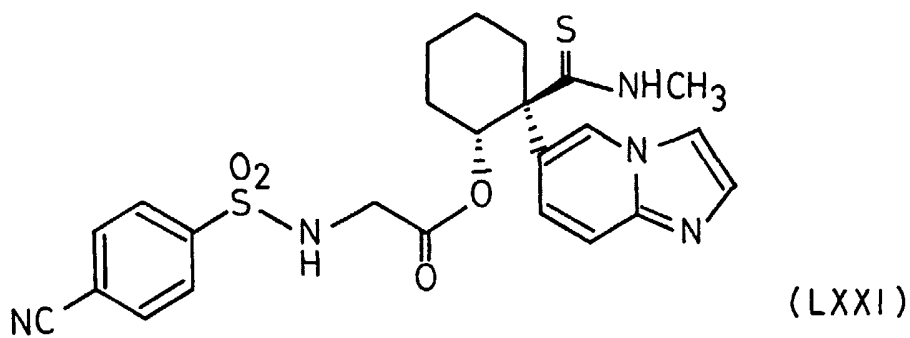


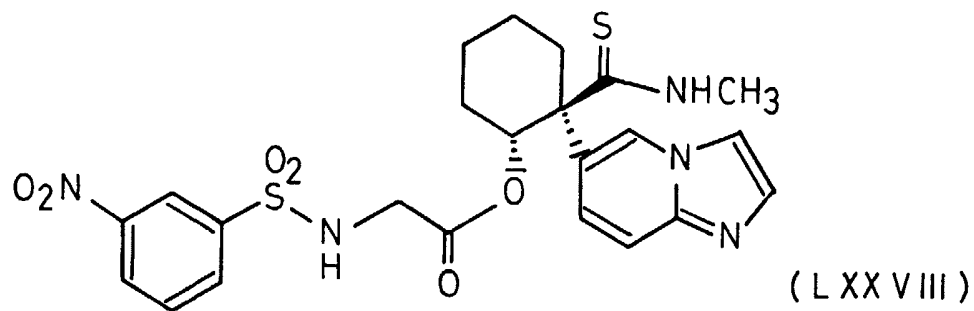
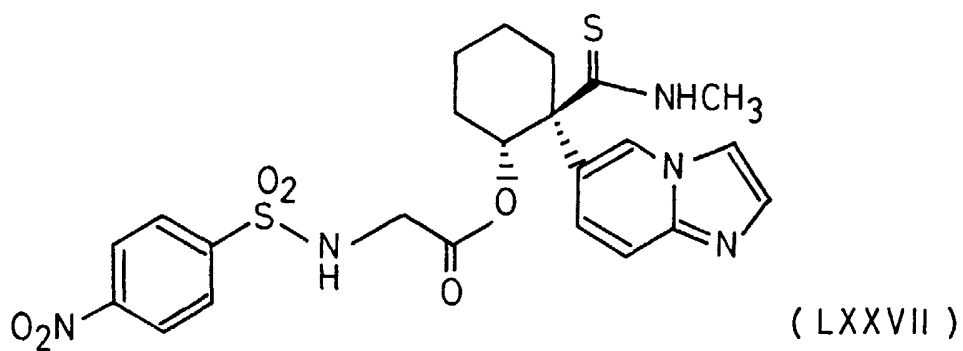
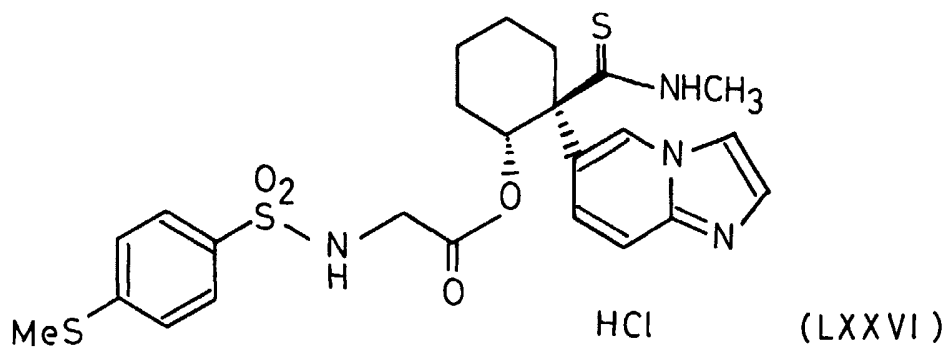
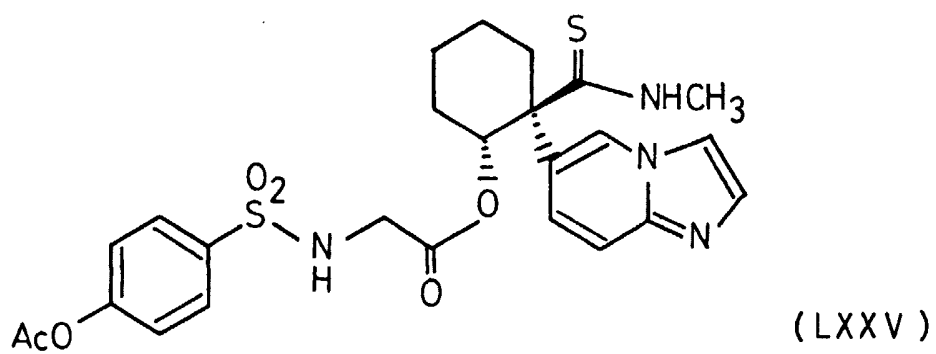
(LXV)

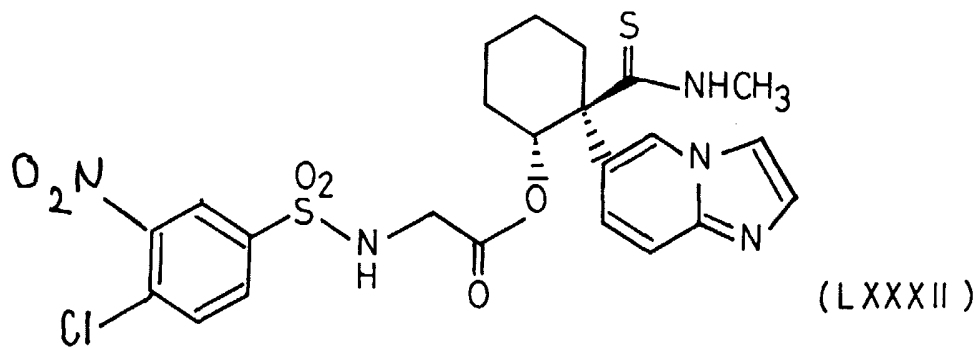
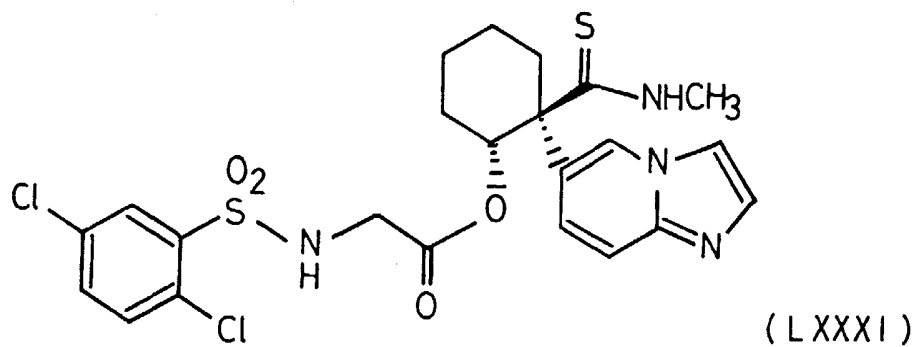
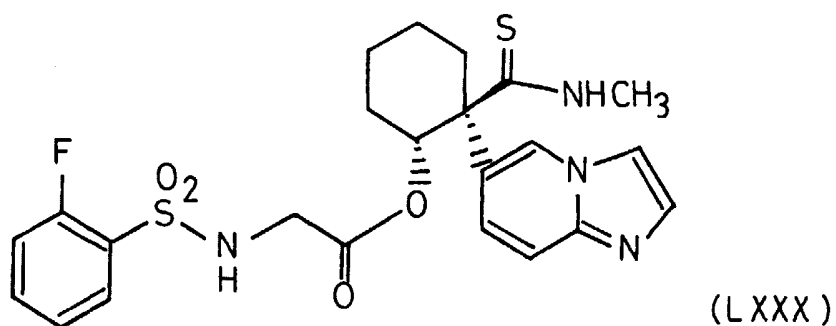
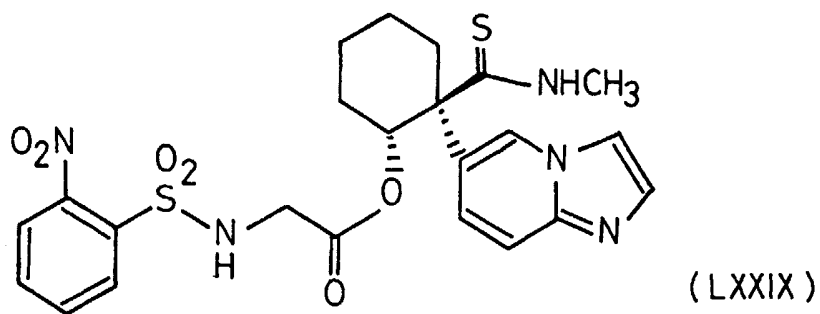


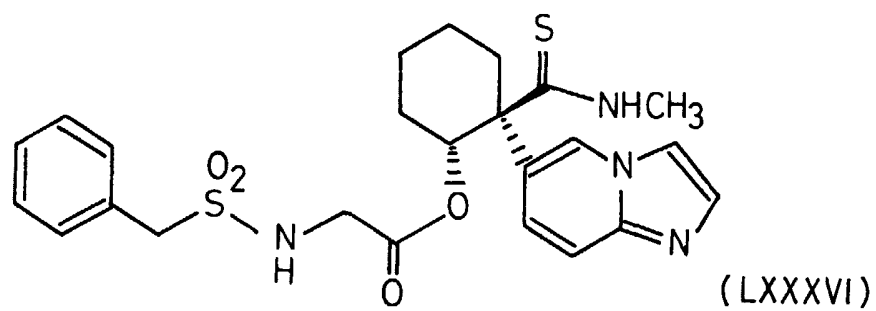
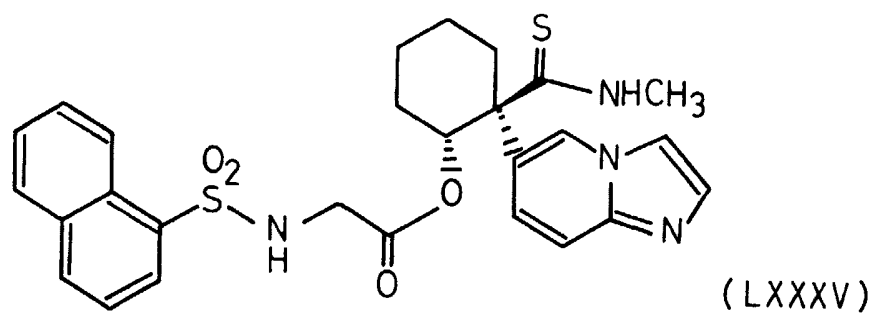
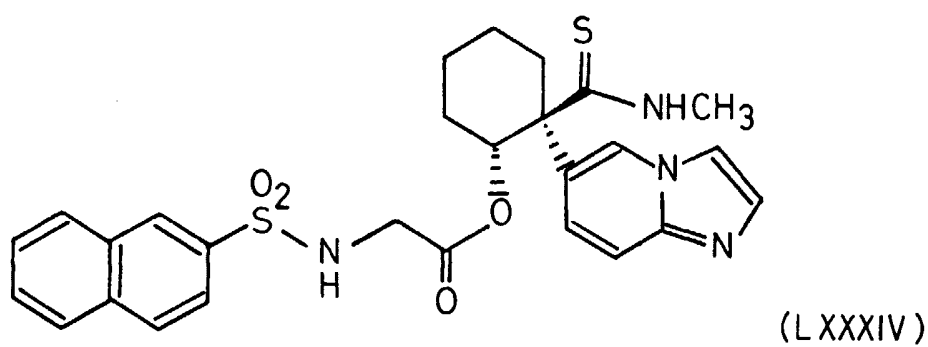
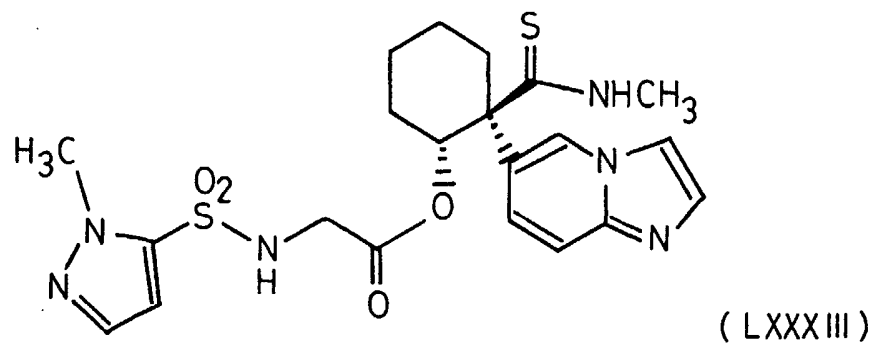
(LXVI)

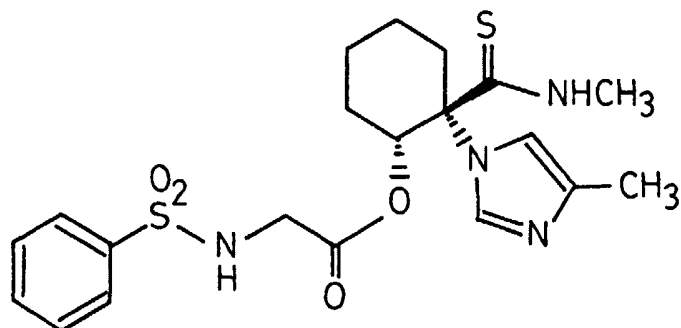




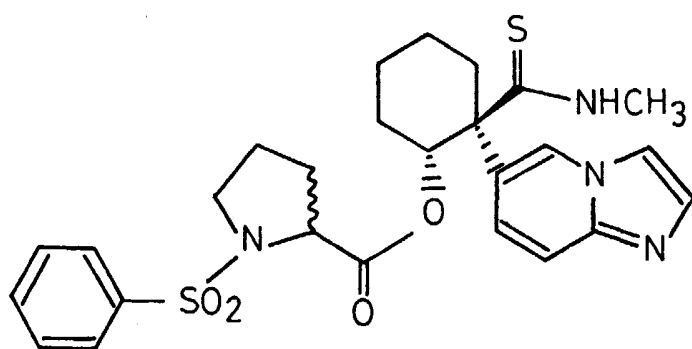




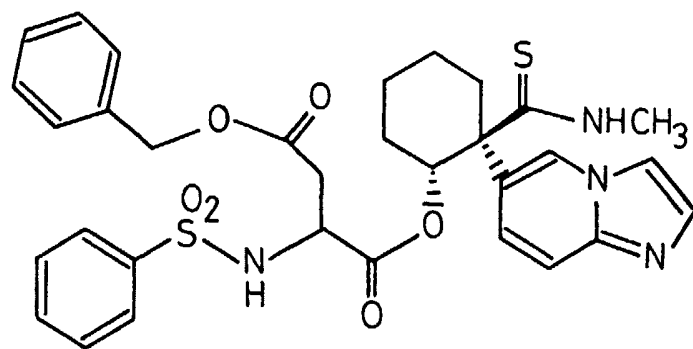




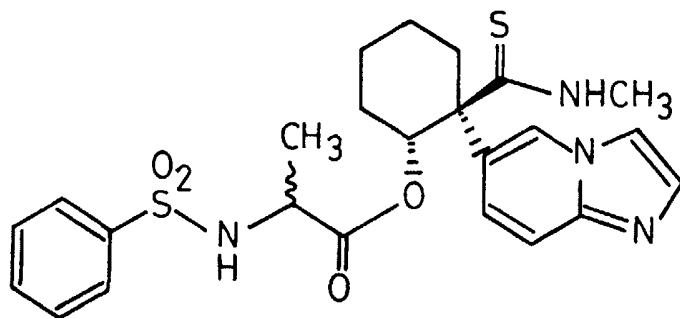
(LXXXVII)



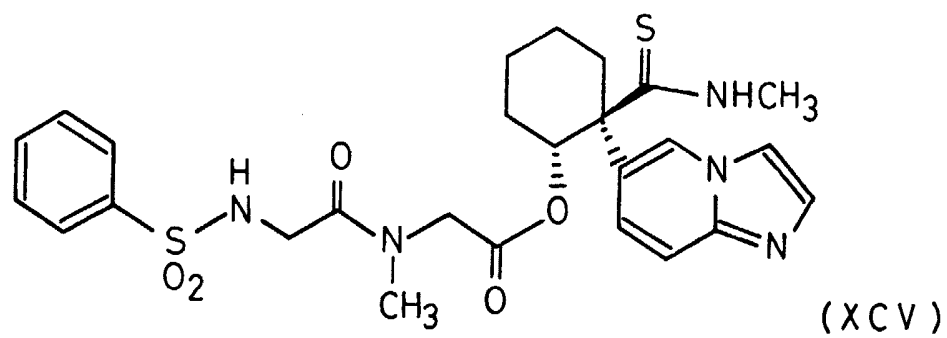
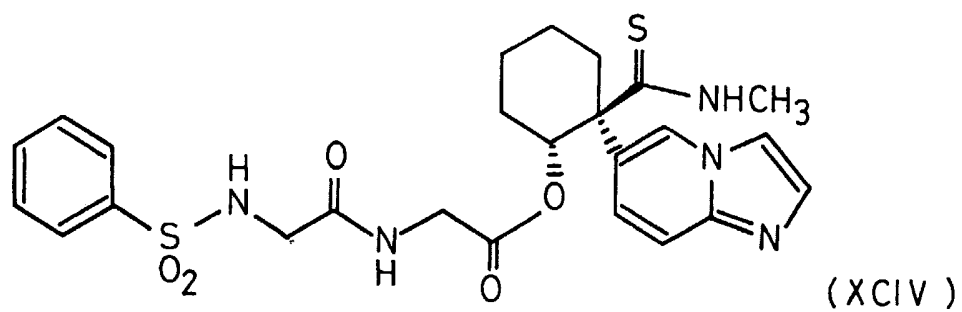
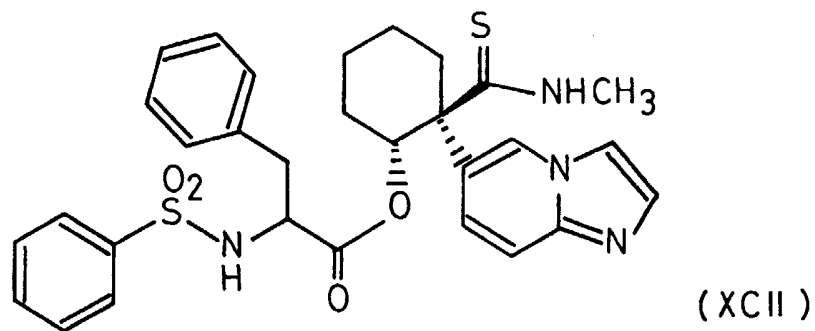
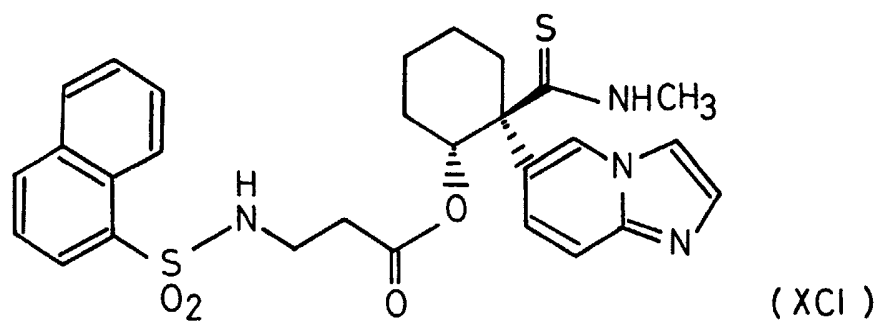
(LXXXVIII)

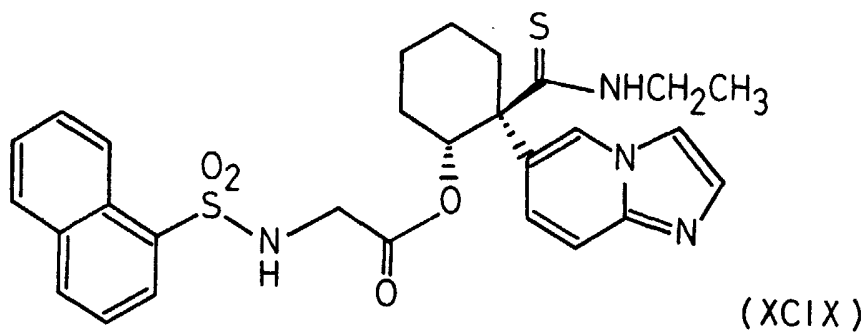
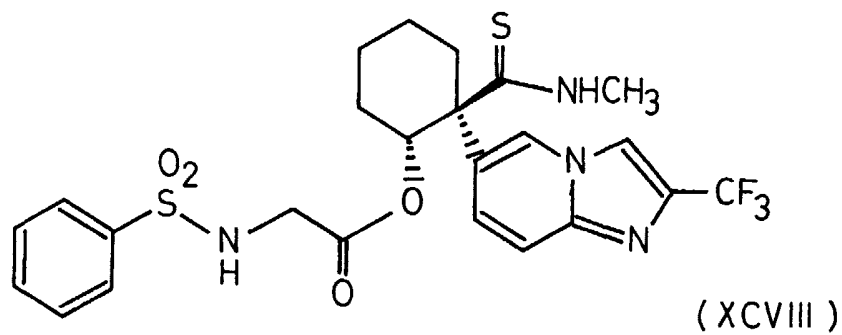
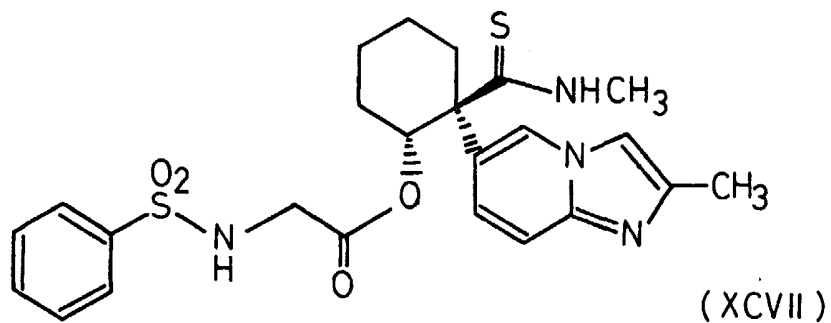
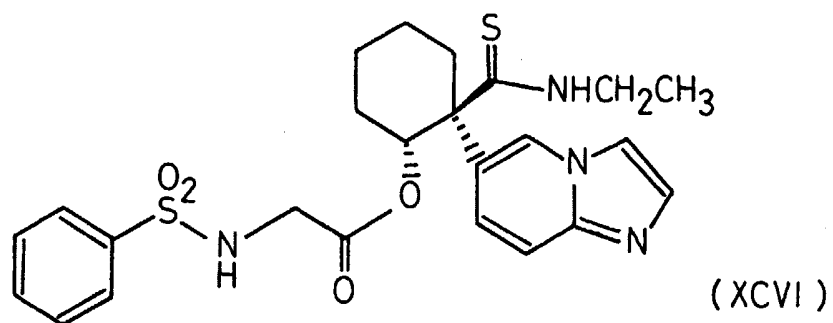


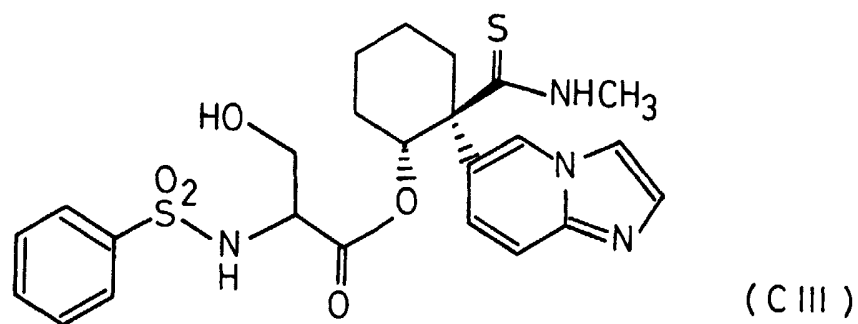
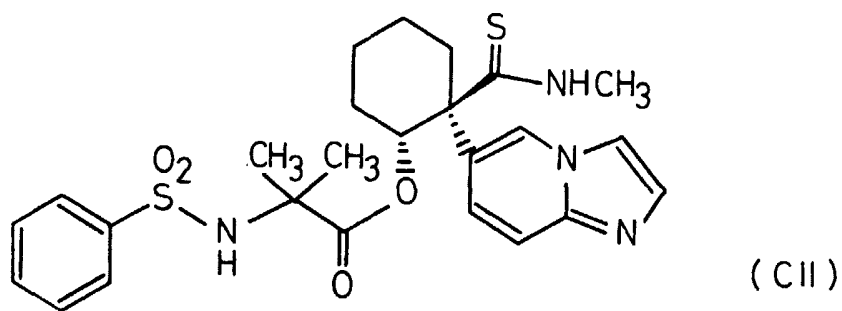
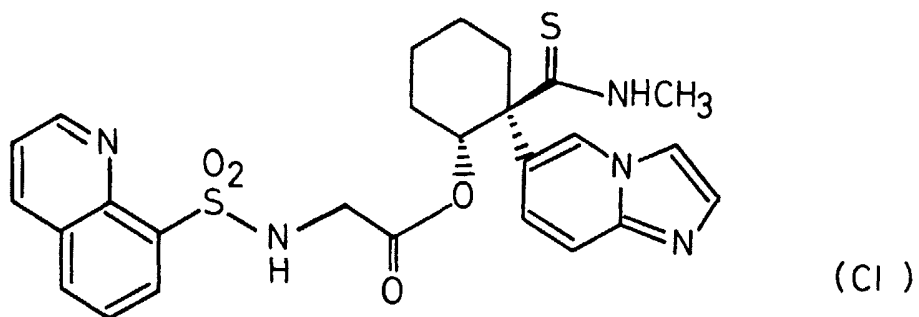
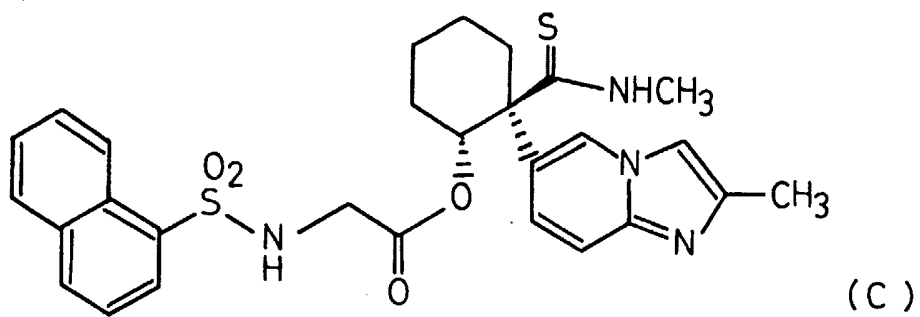
(LXXXIX)

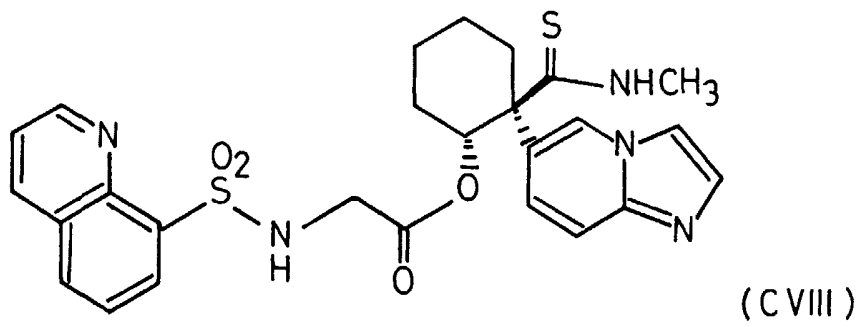
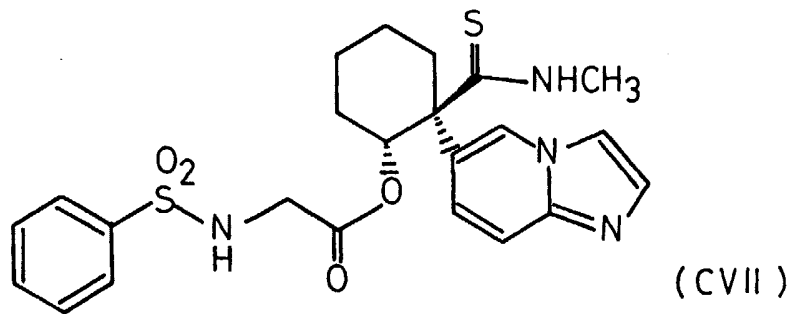
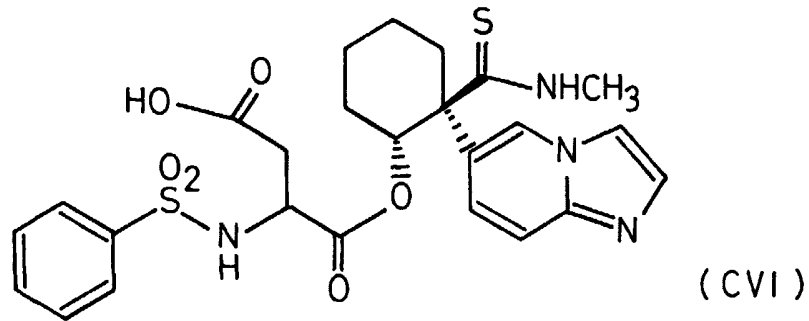
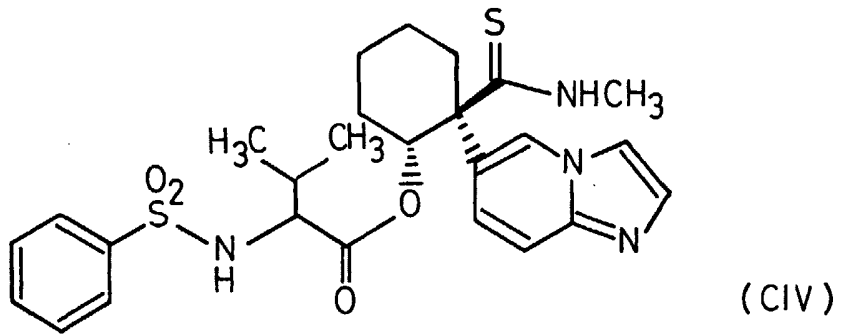


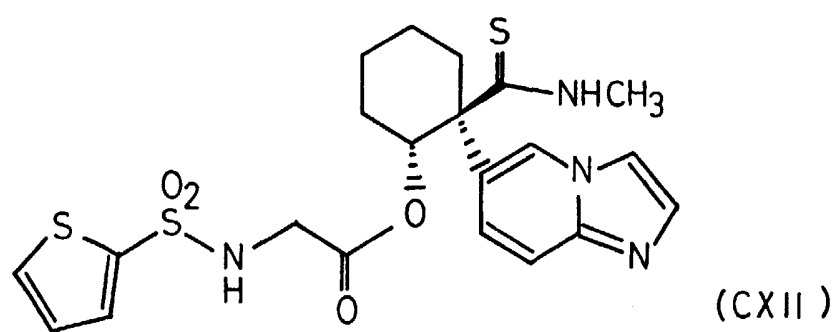
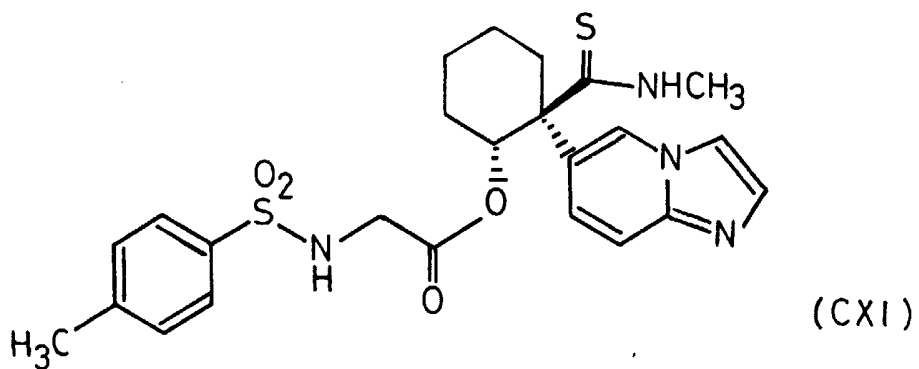
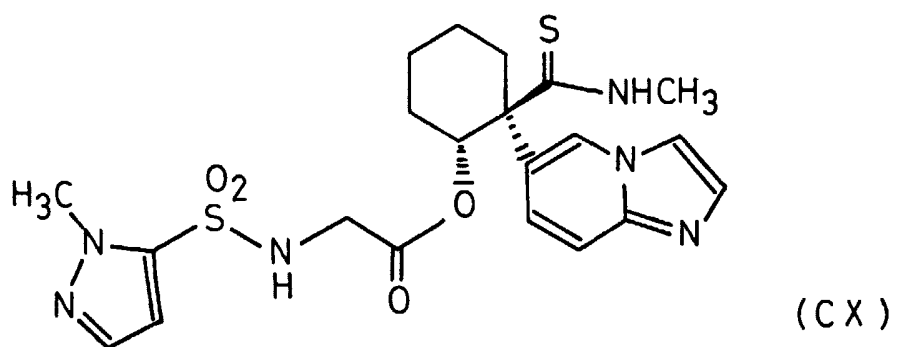
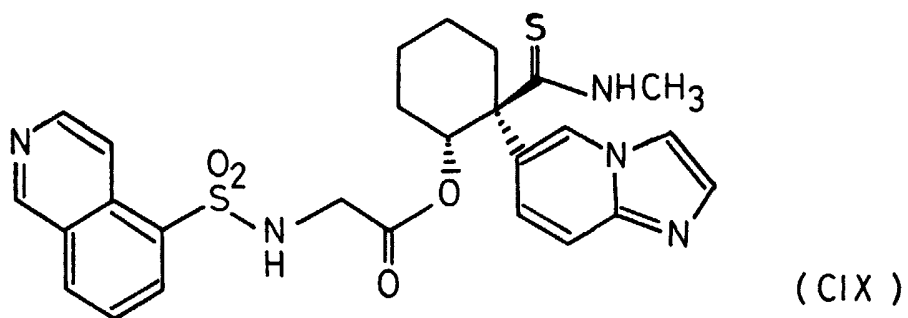
(XC)

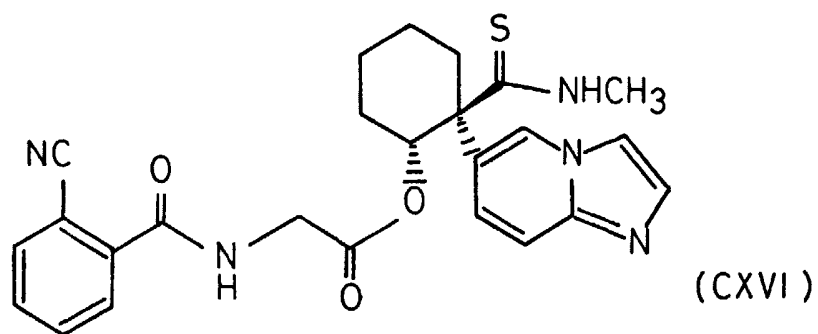
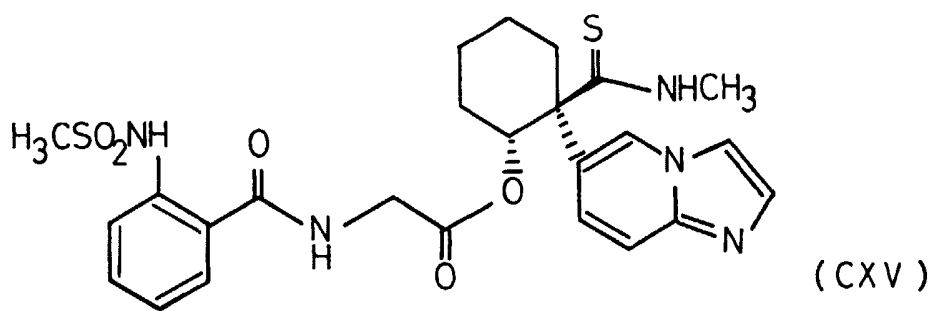
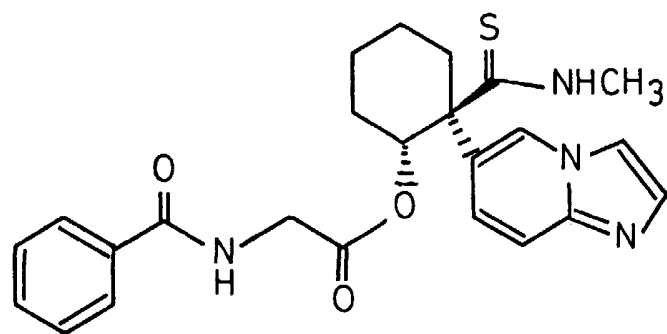


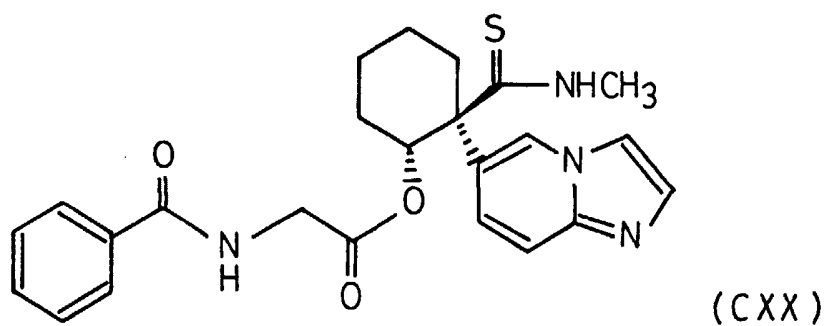
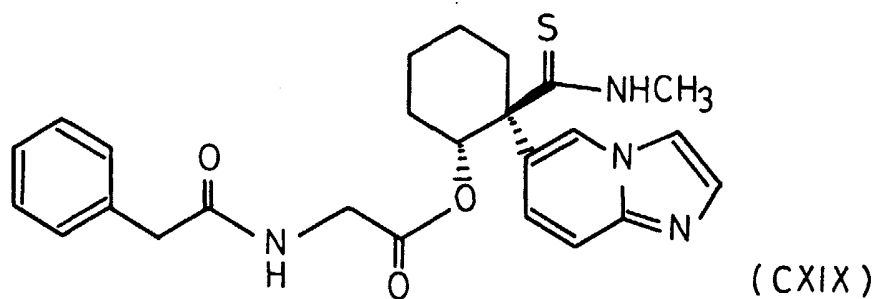
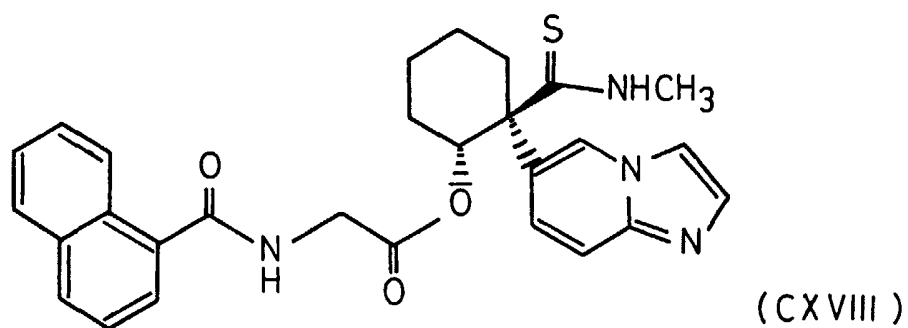
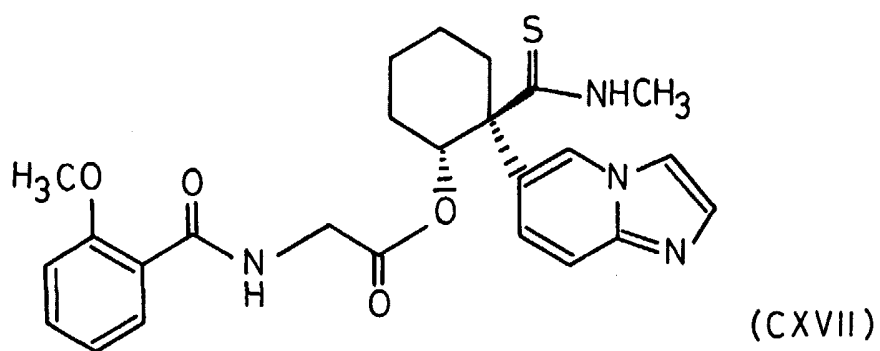


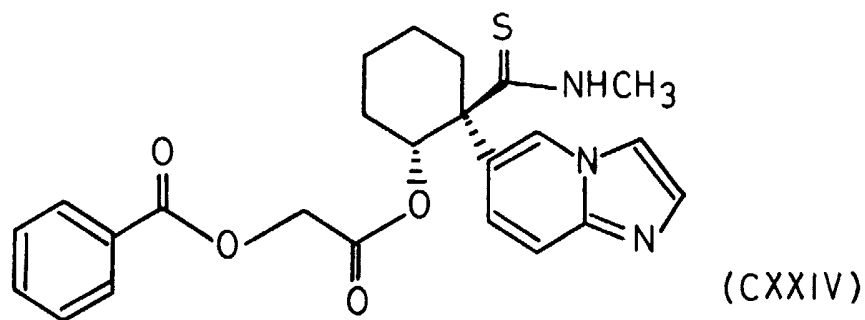
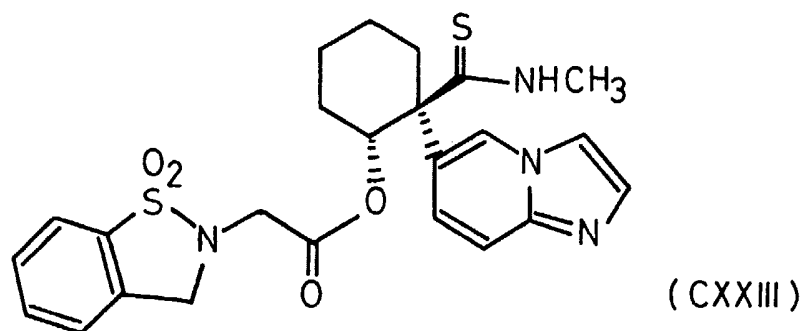
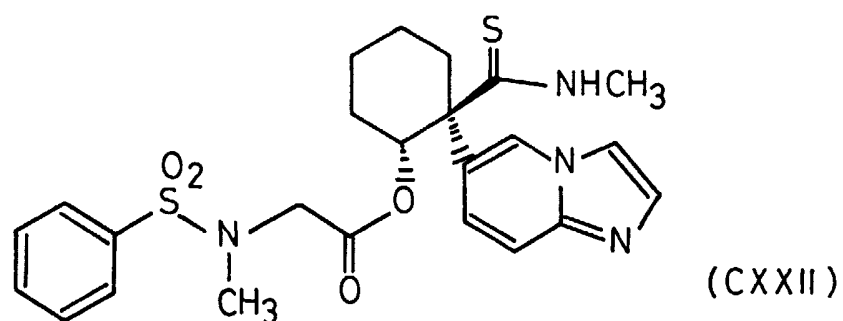
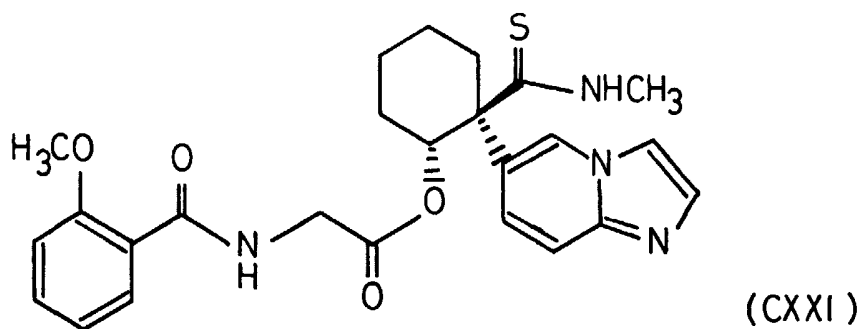


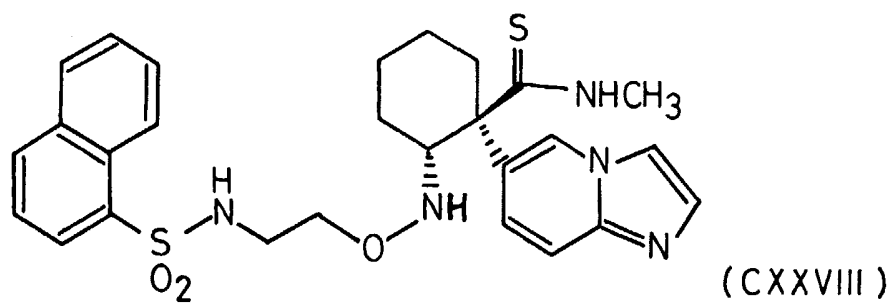
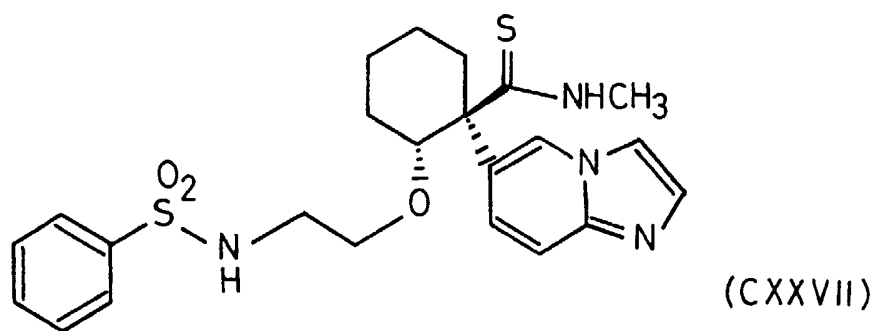
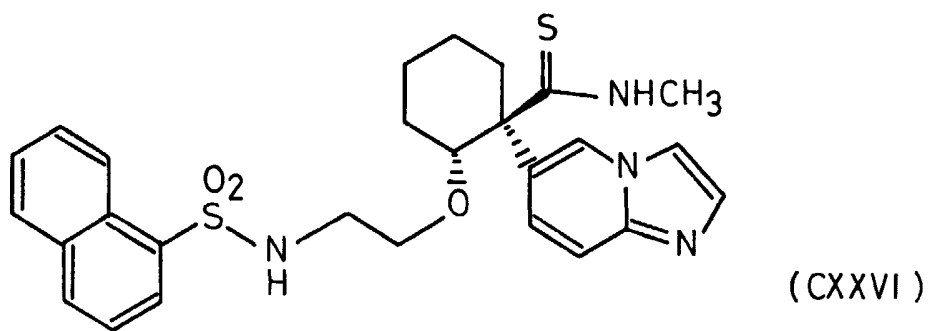
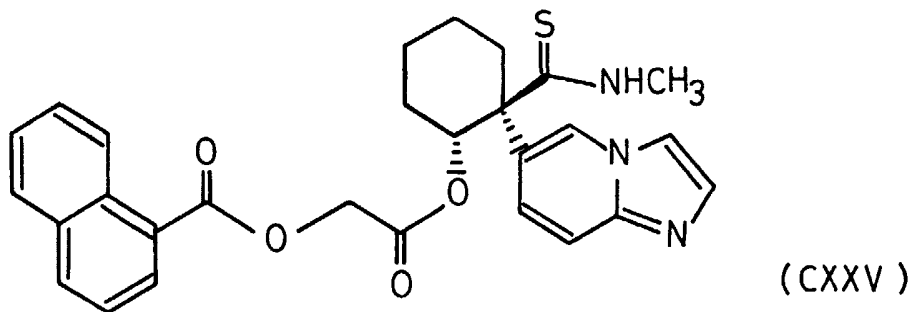


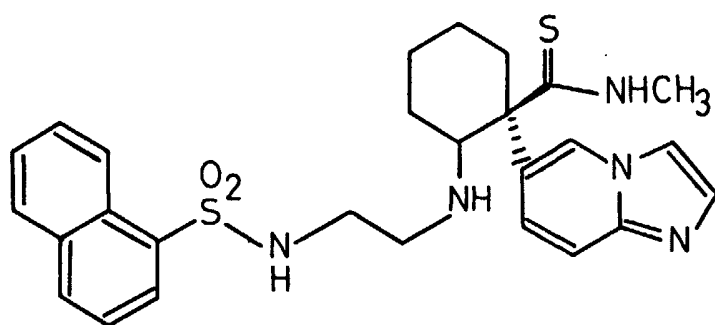




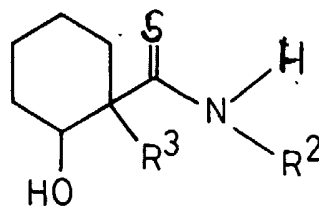






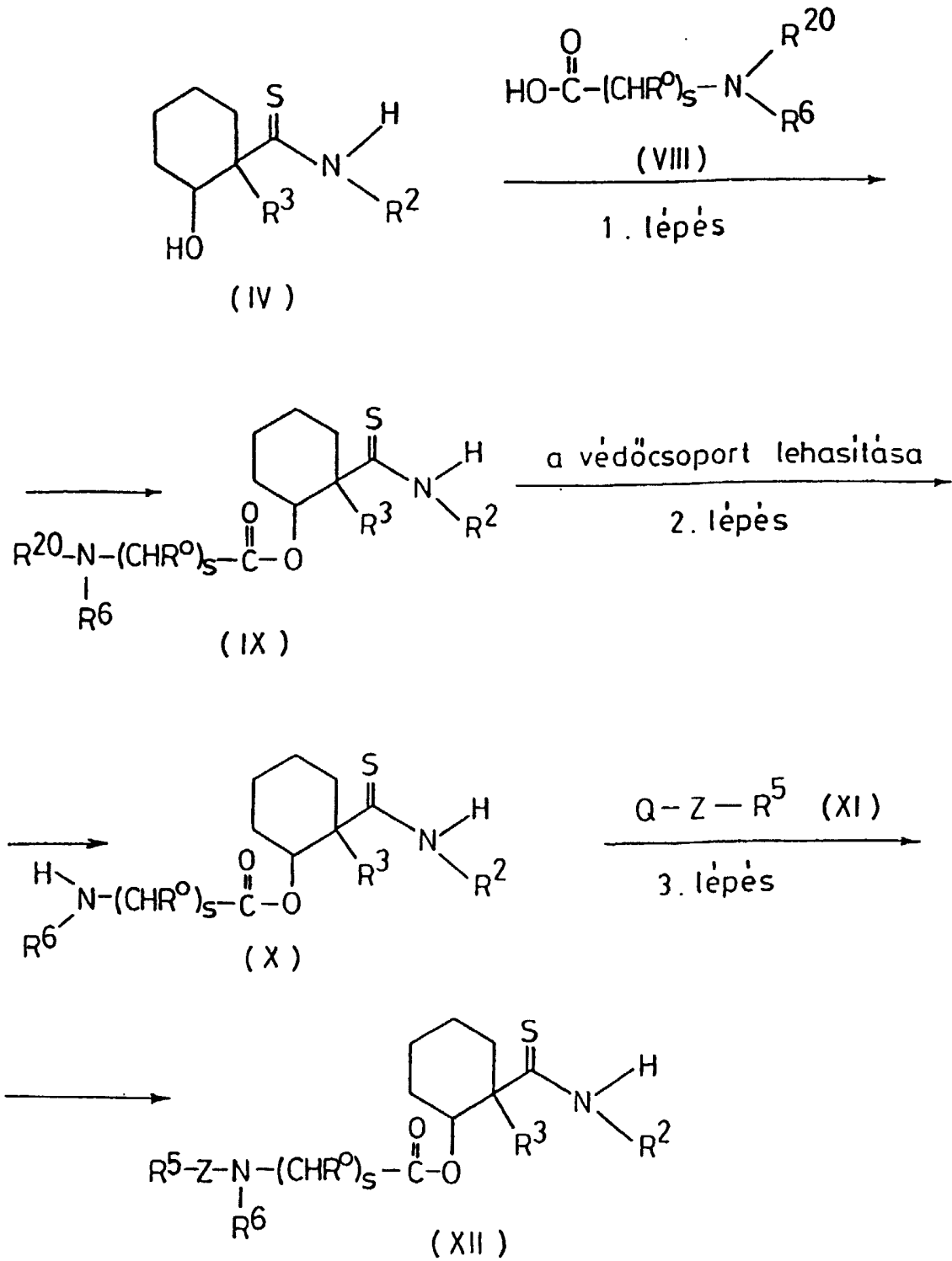


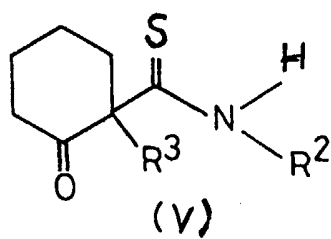
(CXXIX)



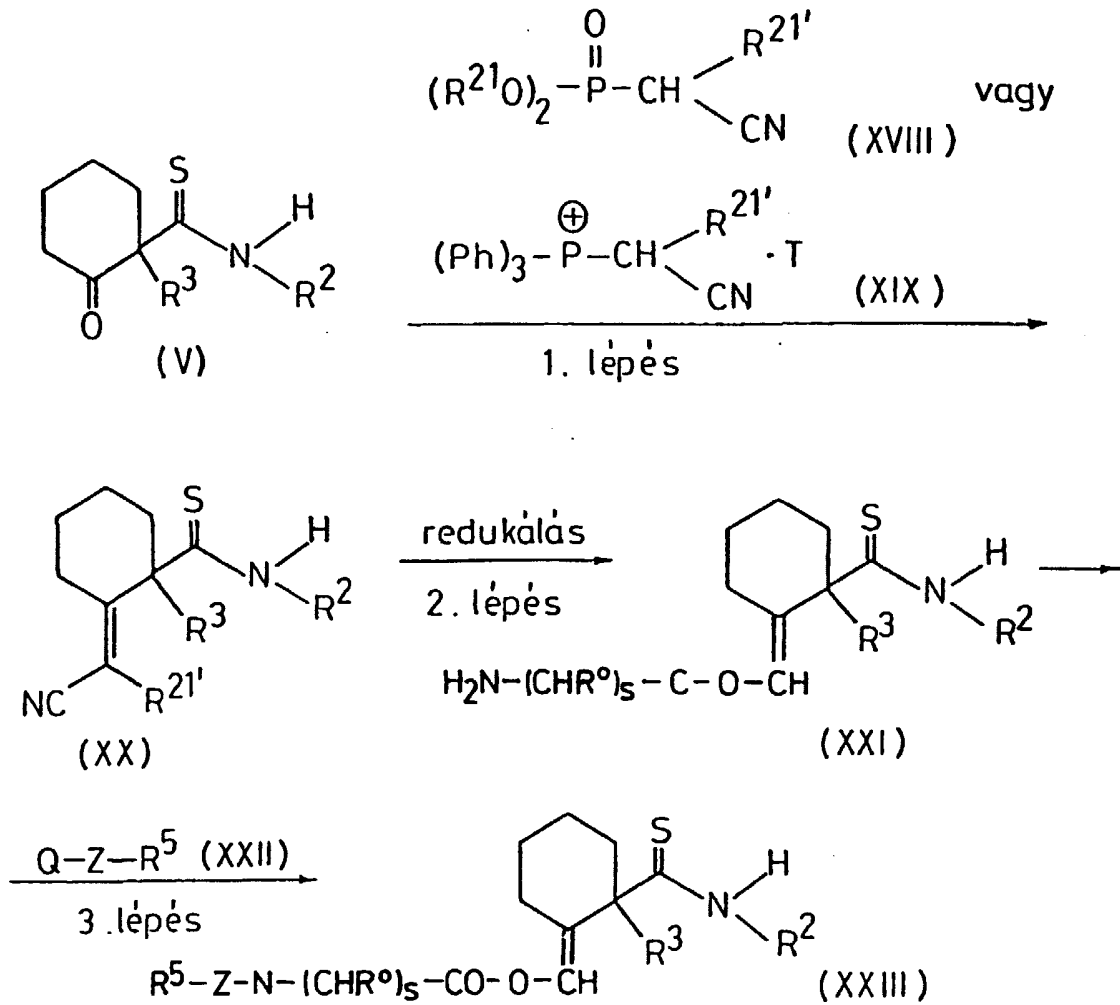
(IV)

A) reakcióvázlat





B) reakcióvázlat



C) reakcióvázlat

