

**Alfa-aril-etanol-amin-származékok és e vegyületeket tartalmazó béta-3 adrenergiás receptor agonista hatású gyógyászati készítmények**

**KIVONAT** **NYOMDAPÉLDÁNY**  
**MÁSOLATA**

A találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek, ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények és kezelési eljárás képezik. A találmány szerinti gyógyászati készítmények az (I) általános képletű vegyület mellett tartalmazhatnak egyéb elhízás elleni szert is.

A találmány szerinti vegyületek és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények eredményesen adhatók a  $\beta_3$  adrenergiás receptor által mediált betegségek, állapotok vagy rendellenességek kezelésére emlősöknek; ezen betegségek, állapotok vagy rendellenességek közül megemlíthetők az alábbiak: elhízottság, diabetes, gyulladásos bélbetegség, nyelőcső gyulladás, nyombél gyulladás, Crohn-féle betegség, asztma, fekély, gyomorhurut, magas koleszterinszint, szív- és érrendszeri betegségek, vizelet inkontinencia, depresszió és légúti gyulladásos rendellenességek.

A találmány szerinti vegyületek és készítmények ezen kívül alkalmazhatók az étkezésre szánt állatoknál a sovány hús tartalom fokozására is.

Az (I) általános képletben a szubsztituensek jelentése igen sokféle, így például

Ar jelentése piridil- vagy fenilcsoport;

R jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom,  $-\text{CF}_3$ , 1-6 szénatomos alkil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, 3-8 szénatomos cikloalkil-,  $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ ,  $-\text{NR}_9\text{SO}_2\text{R}_{10}$ ,  $-\text{NR}_9\text{COR}_{10}$  vagy  $-\text{SO}_2\text{R}_9$ ;

- $R_1$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy hidroxilcsoport;
- $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- $R_5$  jelentése aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrű, amelyben 1-4 heteroatom van jelen oxigénatom, kénatom vagy nitrogénatom közül választva;
- $R_6$  és  $R_7$  jelentése egymástól függetlenül például halogénatom, ciano-, 1-8 szénatomos acil-,  $-\text{CO}_2\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ , hidroxil-, 1-5 szénatomos alkoxi-,  $-\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ ,  $-\text{NR}_9\text{SO}_2\text{R}_{10}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$  vagy  $-\text{SO}_2\text{R}_9$ ; 1-6 szénatomos alkilcsoport, ami adott esetben szubsztituálva lehet; 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxi-, arilcsoport vagy heterociklusos csoport, amely gyűrűs csoportok adott esetben szubsztituálva lehetnek különböző csoportokkal;
- $R_8$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatom; továbbá
- $R_9$  és  $R_{10}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, alkil-alkoxi-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, aril- vagy heterociklusos csoport;
- X jelentése vegyértékkötés vagy oxigénatom; továbbá
- Y jelentése vegyértékkötés, 1-6 szénatomos alkil-,  $-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  vagy oxigénatom; azzal a feltétellel, hogy
- (i) amennyiben Ar jelentése fenilcsoport, úgy R jelentése  $-\text{NR}_9\text{SO}_2\text{R}_{10}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$  vagy  $-\text{SO}_2\text{R}_9$ ; és
- (ii) amennyiben Ar jelentése fenilcsoport, R jelentése  $-\text{NR}_9\text{SO}_2\text{R}_{10}$ , továbbá  $R_6$  és  $R_7$  jelentése egyaránt hidrogénatom, úgy  $R_5$  jelentése imidazolilcsoporttól eltérő.

**Alfa-aril-etanol-amin-származékok és e vegyületeket tartalmazó béta-3  
adrenergiás receptor agonista hatású gyógyászati készítmények**

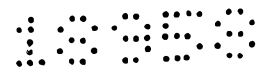
**KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű, béta-3 adrenergiás receptor agonista hatású vegyületek, valamint ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények és kezelési eljárás; a találmány szerinti vegyületek és készítmények többek között alkalmazhatók hipoglicémia kezelésére és elhízás elleni szerként.

A találmány tárgyát képezik továbbá az (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmazható közbenső termékek; az (I) általános képletű vegyületeknek elhízás elleni szerekekkel való kombinációja; ezen vegyületeket és kombinációkat tartalmazó gyógyászati készítmények; a találmány szerinti vegyületek, kombinációk és gyógyászati készítmények alkalmazhatók a béta-3 adrenergiás receptor által mediált betegségek, állapotok vagy rendellenességek kezelésére emlősöknél. A találmány szerinti vegyületek és kombinációk alkalmazhatók az étkezésre szánt állatoknál a sovány hús tartalom fokozására, így kezelhetők patás állatok, mint szarvasmarha, sertés és hasonlók, valamint a baromfi.

A találmány szerinti vegyületek és kombinációk alkalmazhatók továbbá a bél motilitási rendellenességek, depresszió, prosztatata betegség, diszlipidémia és a légúti gyulladásos rendellenességek kezelésére.

A diabetes mellitus betegségre jellemző a szénhidrátok termelésében és felhasználásában mutatkozó metabolikus meghibásodás, aminek eredményeként a szervezet nem képes a megfelelő vércukor szintet fenntartani. Ezen rendellenességek eredményeként többek között magas vércukor szint vagy hiperglicémia lép fel. A diabetes kezelésére vonatkozó kutatásoknál arra törekednek, hogy normalizálják az éhgyomorra és étkezés után mért vércukor szintet. Jelenleg a betegségek kezelésénél exogén inzulint, orálisan adható gyógyszereket és megfelelő diéta előírását alkalmazzák.



A diabetes mellitus két jelentősebb változatát különböztetjük meg, az 1-es típusú diabetest vagy inzulintól függő diabetes mellitus-t (IDDM), ami a szénhidrátok felhasználását szabályozó hormon, az inzulin abszolút hiánya következtében lép fel. A 2-es típusú diabetes vagy inzulintól nem függő diabetes mellitus (NIDDM) gyakran normális vagy akár magasabb inzulin szinteknél is jelentkezhethet. Úgy tűnik, ezen betegség oka, hogy a szövetek nem képesek inzulinra megfelelő választ adni. A 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek legnagyobb része elhízott.

A találmány szerinti vegyületek hatásosan csökkentik a vér glükóz szintet, amennyiben a vegyületeket hiperglicémiában vagy diabetesben szenvedő emlős betegeknek orálisan adjuk be.

Az elhízottság egy jelentős egészségügyi rizikót jelent, ami halálhoz és 2-es típusú diabetes mellitus, magas vérnyomás és diszlipidémia kialakulásához vezethet. Az Amerikai Egyesült Államokban a felnőtt lakosságnak több mint 50 %-a túlsúlyos, és a lakosságnak csaknem 25 %-a elhízottnak tekinthető. Az Amerikai Egyesült Államokban az elhízottság előfordulása évente 3 %-kal növekszik. Az elhízott személyek nagyobb része az Amerikai Egyesült Államokban és Európában található, de az elhízás jelensége Japánban is növekvőben van. Ezen túlmenően az elhízottság nagyon káros betegség, ami megtámadhatja az érintett személyek mentális egészségét és önbecsülését is, ami végső soron károsan befolyásolhatja az érintett személyeknek egyéb személyekkel való szociális érintkezését. Sajnálatosképpen az elhízottság előidéző oka igen komplex, és nem teljesen tisztázott, az elhízottsággal kapcsolatosan a társadalomban elterjedt sztereotip vélemények és előítéletek csak súlyosbítják a betegség pszichológiai hatását. Az elhízottságnak a társadalomra általában kifejtett hatása miatt nagy erőfeszítések történtek az elhízottság kezelésére, azonban a hosszú távon végzett kezelés és/vagy megelőzés eredménye eddig nem volt kielégítő.



A találmány szerinti vegyületek, gyógyászati készítmények és kombinációk csökkentik a testtömeget, vagy emlősöknek adva csökkentik a testsúly növekedést. A találmány szerinti vegyületeknek a testtömeg növekedést befolyásoló képessége annak tulajdonítható, hogy a vegyületek aktiválják a béta-3 adrenergiás receptorokat, amelyek a zsírszövetek metabolizmusát stimulálják.

A béta-adrenergiás szereket általában  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  és  $\beta_3$  receptor specifikus alcsoportként sorolják be. A  $\beta$ -receptor agonisták elősegítik az adenil cikláz aktiválását. A  $\beta_1$ -receptor aktiválása fokozza a szívverés gyorsaságát, ezzel szemben a  $\beta_2$ -receptorok aktiválása a simaizom szövetek relaxációját idézi elő, ami vérnyomás csökkenést és izomremegést idéz elő. A  $\beta_3$ -receptorok aktiválása stimulálja a lipolízist (így például a zsírszövetekben lévő triglicerideknek glicerinné és zsírsavvá való lebomlását), valamint a metabolizmus felgyorsulását (energia leadás), ily módon elősegítve a zsírtömeg csökkenését. Ennek következtében a  $\beta_3$ -receptorokat stimuláló vegyületek eredményesen adhatók elhízás elleni szerként és alkalmazhatók az étkezésre szánt állatoknál a soványhús tartalom növelésére. Ezen túlmenően a  $\beta_3$ -receptor agonista hatással rendelkező vegyületek hipoglicémiás hatásúak is, noha ezen hatás pontos mechanizmusa jelenleg még nem ismert.

Egészen napjainkig feltételezték, hogy a  $\beta_3$ -adrenergiás receptorok főleg zsírszövetekben fordulnak elő, azonban ma már tudjuk, hogy a  $\beta_3$ -receptorok ettől különböző szövetekben is megtalálhatók, így a belekben [J. Clin. Invest., **91**, 344 (1993)], valamint az agyban [Eur. J. Pharm., **219**, 193 (1992)]. Kimutatták, hogy a  $\beta_3$ -receptorok stimulálásával a simaizmok relaxációja idézhető elő a vastagbélben, légcsőben és hörgőkben [lásd például Life Sciences, **44**, 1411 (1989); Br. J. Pharm., **112**, 55 (1994) és Br. J. Pharmacol., **110**, 1311 (1993) közleményeket]. Ezen túlmenően azt találták, hogy a  $\beta_3$ -receptorok stimulálásával a hisztaminnal összehúzódnásra készített tengerimalac ileum rela-



xációja idézhető elő [lásd például a J. Pharm. Exp. Ther., 260, 1, 192 (1992) közleményt].

A  $\beta_3$ -receptor humán prosztatata szövetben is expresszálódik [J. Clin. Invest., 91, 344 (1993)]. Minthogy a  $\beta_3$ -receptorok stimulálásával relaxálhatók azon simaizmok, amelyek  $\beta_3$ -receptorokat expresszálnak, mint a bél simaizmok, így a szakember feltételezheti, hogy a prosztatata simaizmok relaxációja is kiváltható. Fentieket figyelembe véve a  $\beta_3$ -agonisták eredményesen alkalmazhatók prosztatata betegségek kezelésére vagy megelőzésére.

Az 5 977 124 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban olyan  $\beta_3$ -adrenergiás receptor agonistákat mutatnak be, amelyek eredményesen alkalmazhatók többek között hipoglicémia és elhízottság kezelésére.

Az 5 776 983 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban katecholamin-származékokat ismertetnek, amelyek  $\beta_3$ -agonistaként alkalmazhatók.

Az 5 030 640 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban  $\alpha$ -heterociklusos etanol-amino-alkil-indol vegyületeket ismertetnek, amelyek hatásos növekedés fokozók, hörgőtágítók, antidepresszánsok és elhízás elleni szerek.

Az 5 019 578 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban növekedést fokozó  $\alpha$ -heterociklusos-etanol-amin vegyületeket mutatnak be.

A 4 478 849 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban etanol-amin-származékokat tartalmazó gyógyászati készítményeket ismertetnek, és eljárást ezen készítmények alkalmazására elhízás és/vagy hiperglicémia kezelésénél.

A 4 385 455 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás Het-CHOH-CH<sub>2</sub>-NH-aralkil képletű heterociklusos vegyületeket ismertet, amely vegyületek eredményesen adhatók glaukóma, valamint szív- és érrendszeri betegségek kezelésére.



A 0 516 349 számú európai szabadalmi bejelentésben (közzététel időpontja: 1992. december 2.) 2-hidroxi-fenetil-amin-származékokat ismertetnek, amelyek elhízás elleni szerként, hipoglicémiás szerként és hasonló kezelésre alkalmazhatók.

Az 5 153 210 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás  $R^0$ - $-X-CH(OH)-CH_2-N(R^1)-C(R^2)(R^3)-(CH_2)_n-Y-A-R^4-R^5$  általános képletű heterociklusos vegyületeket ismertet, amely vegyületek eredményesen adhatók elhízás ellenes és hiperglicémia ellenes szerként.

A WO 99/65877 számú nemzetközi közrebocsátási iratban (közrebocsátás időpontja: 1999. december 23.) (H) általános képletű heterociklusos vegyületeket mutatnak be, amely vegyületek alkalmazhatók olyan betegségek kezelésére, amelyek jól reagálnak az atipikus  $\beta$ -adrenoceptor agonisták beadására.

#### A találmány összefoglalása

A találmány tárgyát (I) általános képletű  $\beta_3$ -adrenergiás receptor agonisták, valamint e vegyületek sztereoizomerjei és prekursorjai, a vegyületek, sztereoizomerek és prekursorok gyógyászatilag megfelelő sói képezik, ahol a képletben Ar, R,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ , X és Y jelentése az alábbiakban megadottal azonos.

A találmány egy másik aspektusát képezik az (I) általános képletű vegyületek előállításához alkalmazható közbenső termékek; továbbá az (I) általános képletű vegyületeknek, ezek sztereoizomerjeinek és prekursorjainak, valamint a vegyületek, sztereoizomerek és prekursorok gyógyászatilag megfelelő sóinak elhízás ellenes szerekekkel való kombinációi; az (I) általános képletű vegyületeket, ezek sztereoizomerjeit és prekursorjait, valamint e vegyületek, sztereoizomerek és prekursorok gyógyászatilag megfelelő sóit tartalmazó gyógyászati készítmények, továbbá (I) általános képletű vegyületeket, ezek sztereoizomerjeit és prekursorjait, valamint e vegyületek, sztereoizomerek és prekursorok gyógyászatilag megfelelő sóit és elhízás ellenes szereket tartalmazó gyógyászati ké-

szítmények; továbbá kezelési eljárás a  $\beta_3$ -adrenergiás receptorok által mediált betegségek, állapotok vagy rendellenességek kezelésére emlősöknél, amelynek során a kezelt emlősnek (I) általános képletű vegyületet, ennek sztereoizomerjét vagy prekursorját, vagy ezt tartalmazó gyógyászati készítményt adunk; vagy (I) általános képletű vegyületnek, vagy a vegyület, sztereoizomer vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sójának egy elhízás elleni szerrel való kombinációját adjuk, vagy gyógyászati készítmény, amely a vegyület gyógyászatilag megfelelő sóját, sztereoizomerjét vagy prekursorját és egy elhízás elleni szert tartalmaz.

### A találmány részletes ismertetése

A találmány tárgyát az (I) általános képletű  $\beta_3$ -adrenergiás receptor agonisták, e vegyületek sztereoizomerjei és prekursorjai, valamint a vegyületek, sztereoizomerek és prekursorok gyógyászatilag megfelelő sói képezik, ahol a képletben

- Ar jelentése piridil- vagy fenilcsoport;
- R jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom,  $-\text{CF}_3$ , 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 3-8 szénatomos cikloalkil-,  $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ ,  $-\text{NR}_9\text{SO}_2\text{R}_{10}$ ,  $-\text{NR}_9\text{COR}_{10}$  vagy  $-\text{SO}_2\text{R}_9$ ;
- $\text{R}_1$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy hidroxilcsoport;
- $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- $\text{R}_5$  jelentése 5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrű, amelyben 1-4 heteroatom van jelen oxigénatom, kénatom vagy nitrogénatom közül választva;
- $\text{R}_6$  és  $\text{R}_7$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, ciano-, oxo-, 1-6 szénatomos acil-,  $-\text{CO}_2\text{R}_9$ ,  $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ , hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-,  $-\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ ,  $-\text{NR}_9\text{SO}_2\text{R}_{10}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$  vagy  $-\text{SO}_2\text{R}_9$ ; 1-6 szénatomos alkilcsoport, ami adott esetben szubsztituálva van 3-8 szénatomos

cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, aril-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-, alkil-alkoxi-, hidroxi-,  $-NR_9R_{10}$ ,  $-NR_9SO_2R_{10}$ ,  $-SO_2NR_9R_{10}$  vagy  $-SO_2R_9$  vagy heterociklusos csoporttal; 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, ami adott esetben szubsztituálva van 1-6 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, aril-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-, alkil-alkoxi-, hidroxi-,  $-NR_9R_{10}$ ,  $-NR_9SO_2R_{10}$ ,  $-SO_2NR_9R_{10}$ ,  $-SO_2R_9$  vagy heterociklusos csoporttal; arilcsoport, ami adott esetben szubsztituálva van 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, aril-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-, alkil-alkoxi- vagy hidroxics csoporttal;  $-NR_9R_{10}$ ,  $-NR_9SO_2R_{10}$ ,  $-SO_2NR_9R_{10}$ ,  $-SO_2R_9$  vagy heterociklusos csoporttal; vagy heterociklusos csoport, ami adott esetben szubsztituálva van 1-6 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, aril-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-, alkil-alkoxi-, hidroxi-,  $-NR_9R_{10}$ ,  $-NR_9SO_2R_{10}$ ,  $-SO_2NR_9R_{10}$ ,  $-SO_2R_9$  vagy heterociklusos csoporttal;

$R_8$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatom; továbbá

$R_9$  és  $R_{10}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, alkil-alkoxi-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, aril- vagy heterociklusos csoport;

X jelentése vegyértékkötés vagy oxigénatom; továbbá

Y jelentése vegyértékkötés, 1-6 szénatomos alkil-,  $-OCH_2-$ ,  $-CH_2O-$  vagy oxigénatom; azzal a feltétellel, hogy

(i) amennyiben Ar jelentése fenilcsoport, úgy R jelentése  $-NR_9SO_2R_{10}$ ,  $-SO_2NR_9R_{10}$  vagy  $-SO_2R_9$ ; és

(ii) amennyiben Ar jelentése fenilcsoport, R jelentése  $-NR_9SO_2R_{10}$ , továbbá  $R_6$  és  $R_7$  jelentése egyaránt hidrogénatom, úgy  $R_5$  jelentése imidazolilcsoporttól eltérő.

Különösen előnyösek a (I) általános képlet alá tartozó (I') általános képletű R sztereokonfigurációjú vegyületek és ezek prekursorjai, valamint a vegyületek, sztereoizomerek és prekursorok gyógyászatilag megfelelő sói, ahol a képletben Ar, R,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ , X és Y jelentése a fentiekben megadottal azonos.

Az (I) általános képletű vegyületek, ezek sztereoizomerjeinek és prekursorjainak, valamint a vegyületek, sztereoizomerek és prekursorok gyógyászatilag megfelelő sóinak első általános alcsoportját képezik azok a vegyületek, amelyek képletében Ar jelentése piridilcsoport, R,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  és  $R_8$  jelentése hidrogénatom, X jelentése oxigénatom, Y jelentése vegyértékkötés; valamint  $R_5$  jelentése 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, ami választható dihidropiridazinonil-, imidazolil-, izotiazolil-, izoxazolil-, oxadiazolil-, oxazolinil-, oxazolil-, pirazinil-, pirazolil-, piridazinonil-, piridazinil-, piridil-, pirimidinonil-, pirimidil-, tiadiazolil-, tiazolinil-, tiazolil-, triazinil- és triazolilcsoport közül.

Az (I) általános képlet alá tartozó vegyületek, ezek sztereoizomerjei és prekursorjai, valamint a vegyületek, sztereoizomerek és prekursorok gyógyászatilag megfelelő sói első előnyös alcsoportjához tartozó vegyületek közül különösen előnyösek az alábbiak:

(R)-2-{2-[4-(4-benzofurán-2-il-tiazol-2-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{2-[4-(2-benzil-oxi-metil-oxazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{2-[4-(2-butyl-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{2-[4-(2-terc-butil-tiazol-4-il)-fenoksi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-  
-etanol;

(R)-2-{2-[4-(2-ciklopentil-tiazol-4-il)-fenoksi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-  
-etanol;

(R)-2-{2-[4-(2,5-dimetil-oxazol-4-il)-fenoksi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-  
-etanol;

(R)-2-(2-{4-[2-(2-etil-piridin-4-il)-tiazol-4-il]-fenoksi}-etil-amino)-1-  
-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{2-[4-(2-etil-oxazol-4-il)-fenoksi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-eta-  
nol;

(R)-2-{2-[4-(4-etil-tiazol-2-il)-fenoksi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{2-[4-(2-etil-tiazol-4-il)-fenoksi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{2-[4-(2-hidroxi-metil-oxazol-4-il)-fenoksi]-etil-amino}-1-piridin-  
-3-il-etanol;

(R)-6-{4-[2-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-etil-amino)-etoksi]-fenil}-4,5-  
-dihidro-2H-piridazin-3-on;

(R)-2-[2-(4-imidazol-1-il-fenoksi)-etil-amino]-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{2-[4-(2-izopropil-1H-imidazol-4-il)-fenoksi]-etil-amino}-1-  
-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{2-[4-(2-izopropil-oxazol-4-il)-fenoksi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-  
-etanol;

(R)-2-{2-[4-(2-izopropil-tiazol-4-il)-fenoksi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-  
-etanol;

(R)-2-{2-[4-(2-metoksi-metil-oxazol-4-il)-fenoksi]-etil-amino}-1-piridin-  
-3-il-etanol;

(R)-2-(2-{4-[2-(4-metoksi-fenil)-tiazol-4-il]-fenoksi}-etil-amino)-1-  
-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{2-[4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{2-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{2-[4-(2-metil-oxazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{2-[4-(5-metil-oxazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-(2-{4-[2-(2-metil-propán-2-szulfonil-metil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-etil-amino)-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{2-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{2-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{2-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{2-[4-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{2-[4-(2'-metil-[2,4']bitiazolil-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-[2-(4-oxazol-4-il-fenoxi)-etil-amino]-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-[2-(4-oxazol-5-il-fenoxi)-etil-amino]-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{2-[4-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{2-[4-(2-fenil-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{2-[4-(4-fenil-tiazol-2-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-propil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(1H-pirazol-3-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2- { 2- [ 4-(2-piridin-3-il-1H-imidazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2- { 2- [ 4-(2-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2- { 2- [ 4-(2-piridin-3-il-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2- { 2- [ 4-(2-piridin-4-il-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2- [ 2-(4-tiazol-2-il-fenoxi)-etil-amino ] -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2- [ 2-(4-tiazol-4-il-fenoxi)-etil-amino ] -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2- { 2- [ 4-(2-tiofén-2-il-1H-imidazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2- { 2- [ 4-(2-tiofen-2-il-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2- { 2- [ 4-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2- { 2- [ 4-(2-p-tolil-tiazol-2-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2- { 2- [ 4-(2-trifluor-metil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-(2- { 4- [ 2-(4-trifluor-metil-fenil)-tiazol-4-il ] -fenoxi } -etil-amino)-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2- { 2- [ 4-(4-trifluor-metil-tiazol-2-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etanol; és

(R)-1-piridin-3-il-2-{ 2-[ 4-(2-trifluor-metil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino }-etanol.

Az (I) általános képlet alá tartozó vegyületek, ezek sztereoizomerjei és prekurzorjai, valamint a vegyületek, sztereoizomerek és prekurzorok gyógyászatilag megfelelő sói első előnyös alcsoportjához tartozó vegyületek közül különösen előnyösek az alábbiak:

(R)-2-{ 2-[ 4-(etil-tiazol-2-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{ 2-[ 4-(2-metoxi-metil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{ 2-[ 4-(2-metil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{ 2-[ 4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-[ 2-(4-oxazol-4-il-fenoxi)-etil-amino ] -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{ 2-[ 4-(1H-pirazol-3-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-[ 2-(4-tiazol-2-il-fenoxi)-etil-amino ] -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-[ 2-(4-tiazol-4-il-fenoxi)-etil-amino ] -etanol; és

(R)-1-piridin-3-il-2-{ 2-[ 4-(4-trifluor-metil-tiazol-2-il)-fenoxi ] -etil-amino }-etanol.

Az (I) általános képletű vegyületek, ezek sztereoizomerjeinek és prekurzorjainak, valamint a vegyületek, sztereoizomerek és prekurzorok gyógyászatilag megfelelő sóinak második előnyös alcsoportjához tartoznak azok a vegyületek, amelyek képletében Ar jelentése fenilcsoport; R jelentése -NR<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>; R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy halogénatom; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> és R<sub>8</sub> jelentése hidrogénatom; X jelentése oxigénatom és Y jelentése vegyértékkötés; továbbá R<sub>5</sub> jelentése 5 vagy 6 tagból álló heterociklusos csoport, dihidropiridazinonil-, imidazolil-, izotiazolil-, izoxazolil-, oxadiazolil-, oxazolinil-, oxazolil-, pirazinil-, pirazolil-, piridazinonil-, piridazinil-,

piridil-, pirimidinonil-, pirimidil-, tiadiazolil-, tiazolinil-, tiazolil-, triazinil- és triazolilcsoport közül választva.

Az (I) általános képletű vegyületek, ezek sztereoizomerjeinek és prekursorjainak, valamint a vegyületek, sztereoizomerek és prekursorok gyógyászatilag megfelelő sóinak második előnyös alcsoportjához tartozó vegyületek közül különösen előnyösek az alábbi vegyületek:

(R)-N- [2-klór-5-(2- { 2- [ 4-(2-etil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-hidroxi-etil)-fenil ] -metánszulfonamid;

(R)-N- [2-klór-5-(2- { 2- [ 4-(2-etil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-hidroxi-etil)-fenil ] -metánszulfonamid;

(R)-N- [2-klór-5-(1-hidroxi-2- { 2- [ 4-(2-izopropil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etil)-fenil ] -metánszulfonamid;

(R)-N- [2-klór-5-(1-hidroxi-2- { 2- [ 4-(2-izopropil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etil)-fenil ] -metánszulfonamid;

(R)-N- [2-klór-5-(1-hidroxi-2- { 2- [ 4-(2-metil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etil)-fenil ] -metánszulfonamid;

(R)-N- [2-klór-5-(1-hidroxi-2- { 2- [ 4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etil)-fenil ] -metánszulfonamid;

(R)-N- [2-klór-5-(1-hidroxi-2- { 2- [ 4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etil)-fenil ] -metánszulfonamid;

(R)-N-(2-klór-5- { 1-hidroxi-2- [ 2-(4-oxazol-4-il-fenoxi)-etil-amino ] -etil } -fenil)-metánszulfonamid;

(R)-N- [2-klór-5- { 1-hidroxi-2- { 2- [ 4-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etil)-fenil ] -metánszulfonamid;

(R)-N- [2-klór-5- { 1-hidroxi-2- { 2- [ 4-(2-piridin-3-il-1H-imidazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etil)-fenil ] -metánszulfonamid;

(R)-N- [2-klór-5-(1-hidroxi-2- { 2- [ 4-(2-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etil)-fenil ] -metánszulfonamid;



(R)-N-(2-klór-5-(1-hidroxi-2-[2-(4-tiazol-4-il-fenoxi)-etil-amino]-etil)-fenil)-metánszulfonamid és

(R)-N-(2-klór-5-{1-hidroxi-2-{2-[4-(2-trifluor-metil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etil)-fenil}-metánszulfonamid.

Az (I) általános képletű vegyületek, ezek sztereoizomerjeinek és prekursorjainak, valamint a vegyületek, sztereoizomerek és prekursorok gyógyászatiilag megfelelő sóinak második előnyös alcsoportjához tartozó vegyületek közül különösen előnyösek az alábbi vegyületek:

(R)-N-[2-klór-5-(2-{4-(2-etil-oxazol-4-il)-fenoxi}-etil-amino)-1-hidroxi-etil)-fenil]-metánszulfonamid;

(R)-N-[2-klór-5-(2-{4-(2-etil-tiazol-4-il)-fenoxi}-etil-amino)-1-hidroxi-etil)-fenil]-metánszulfonamid;

(R)-N-[2-klór-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etil)-fenil]-metánszulfonamid;

(R)-N-(2-klór-5-{1-hidroxi-2-[2-(4-tiazol-4-il-fenoxi)-etil-amino]-etil}-fenil)-metánszulfonamid és

(R)-N-[2-klór-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-metil-oxazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etil)-fenil]-metánszulfonamid; és

(R)-N-(2-klór-5-{1-hidroxi-2-[2-(4-oxazol-4-il-fenoxi)-etil-amino]-etil}-fenil)-szulfonamid.

A találmány tárgyát képezik ezen kívül az (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas amin közbenső termékek és e vegyületek savaddíciós sói, ahol a vegyületek (II-a) általános képletében

R<sub>5</sub> jelentése 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport izotiazolil-, izoxazolil-, oxadiazolil-, oxazolinil-, oxazolil-, pirazolil-, piridazinil-, tiadiazolil-, tiazolinil-, tiazolil- és triazinilcsoport közül választva;

R<sub>6</sub> és R<sub>7</sub> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, ciano-, oxo-, 1-6 szénatomos acil-, -CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, hidroxi-, 1-6 szénatomos al-

koxi-,  $-\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ ,  $-\text{NR}_9\text{SO}_2\text{R}_{10}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$  vagy  $-\text{SO}_2\text{R}_9$ ; 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet 3-8 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, aril-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-, alkil-alkoxi-, hidroxilcsoporttal,  $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ ,  $-\text{NR}_9\text{SO}_2\text{R}_{10}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_9$  vagy heterociklusos csoporttal; 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet 1-6 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, aril-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-, alkil-alkoxi-, hidroxil-,  $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ ,  $-\text{NR}_9\text{SO}_2\text{R}_{10}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_9$  vagy heterociklusos csoporttal; arilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, aril-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-, alkil-alkoxi-, hidroxil-,  $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ ,  $-\text{NR}_9\text{SO}_2\text{R}_{10}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_9$  vagy heterociklusos csoporttal; vagy heterociklusos csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet 1-6 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, aril-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-, alkil-alkoxi-, hidroxilcsoporttal,  $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ ,  $-\text{NR}_9\text{SO}_2\text{R}_{10}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_9$  vagy heterociklusos csoporttal;

$\text{R}_8$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatom; továbbá

$\text{Y}$  jelentése vegyértékkötés vagy  $-\text{CH}_2$ -csoport.

A fent megadott képlet alá tartozó amin közbenső termékek közül előnyösek az alábbi vegyületek, valamint e vegyületek savaddíciós sói:

2-[4-(4-benzofurán-2-il-tiazol-2-il)-fenoxi]-etil-amin;

2-[4-(2-benzil-oxi-metil-oxazol-4-il)-fenoxi]-etil-amin;

2-[4-(2-terc-butyl-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amin;

2-[4-(2-butyl-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amin;

2-[4-(2-ciklopentil-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amin;

- 2- [ 4-(2,5-dimetil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amin;  
2- [ 4-(2-etil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amin;  
2- { 4- [ 2-(2-etil-piridin-4-il)-tiazol-4-il ] -fenoxi } -etil-amin;  
2- [ 4-(4-etil-tiazol-2-il)-fenoxi ] -etil-amin;  
2- [ 4-(4-etil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amin;  
2- [ 4-(2-hidroxi-metil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amin;  
2- [ 4-(2-izopropil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amin;  
2- [ 4-(2-izopropil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amin;  
2- [ 4-(2-metoksi-metil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amin;  
2- { 4- [ 2-(4-metoksi-fenil)-tiazol-4-il ] -fenoxi } -etil-amin;  
2- [ 4-(2-metil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amin;  
2- [ 4-(5-metil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amin;  
2-(3-metil-4-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amin;  
2- { 4- [ 2-(2-metil-propán-2-szulfonil-metil)-tiazol-4-il ] -fenoxi } -etil-  
-amin;  
2- [ 4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-fenoxi ] -etil-amin;  
2- [ 4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amin;  
2- [ 4-(4-metil-tiazol-2-il)-fenoxi ] -etil-amin;  
2- [ 4-(2'-metil- [ 2,4' ] bitiazolil-4-il)-fenoxi ] -etil-amin;  
2- [ 4-(5-metil- [ 1,3,4 ] oxadiazol-2-il)-fenoxi ] -etil-amin;  
2-(4- [ 1,3,5 ] oxadiazol-2-il)-fenoxi ] -etil-amin;  
2-(4-oxazol-2-il-fenoxi)-etil-amin;  
2-(4-oxazol-4-il-fenoxi)-etil-amin;  
2-(4-oxazol-5-il-fenoxi)-etil-amin;  
2- [ 4-(2-fenetil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amin;  
2- [ 4-(5-fenil- [ 1,3,4 ] oxadiazol-2-il-metil)-fenoxi ] -etil-amin;  
2- [ 4-(4-fenil-tiazol-2-il)-fenoxi ] -etil-amin;  
2- [ 4-(2-fenil-tiazol-4-il)-fenil ] -etil-amin;

2-[4-(2-propil-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amin;  
2-(4-pirazol-1-il-fenoxi)-etil-amin;  
2-[4-(1H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil-amin;  
2-[4-(2-piridin-3-il-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amin;  
2-[4-(2-piridin-4-il-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amin;  
2-(4-[1,2,3] tiadiazol-5-il-fenoxi)-etil-amin;  
2-(4-tiazol-2-il-fenoxi)-etil-amin;  
2-(4-tiazol-4-il-fenoxi)-etil-amin;  
2-[4-(2-tiofén-2-il-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amin;  
2-[4-(2-p-tolil-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amin;  
2-[4-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-fenoxi]-etil-amin;  
2-[4-(2-trifluor-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amin;  
2-{4-[2-(4-trifluor-metil-fenil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-etil-amin;  
2-[4-(4-trifluor-metil-tiazol-2-il)-fenoxi]-etil-amin; és  
2-[4-(5-trifluor-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil-amin.

A találmány szerinti vegyületeket és a közbenső termékeket a IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) vagy a CAS (Chemical Abstracts) nomenklatura rendszer szerint neveztük el.

A különböző szénhidrogén csoportokban lévő szénatomok számát ezek minimumával (a) és maximumával (b) jelöljük egy előtag (a-b) formájában. Így például az 1-3 szénatomos alkilcsoport megjelölés olyan alkilcsoportra vonatkozik, amelyben a szénatomok száma 1-től 3-ig terjedhet, így jelentése metil-, etil-, propil-, izopropilcsoport valamint ezen csoportok összes izomer és egyenes vagy elágazó láncú alakjai.

Az "alkil" megjelölés egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogéncsoportot jelent. Az alkilcsoportokra példaként említjük meg a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, szek-butil-, pentil- és hexilcsoportot.

Az "alkoxi" kifejezés oxigénatomhoz kapcsolódó alkilcsoportot jelent. Az alkoxicsoportokra példaként említjük a metoxi-, etoxi-, terc-butoxi-, propoxi- és izobutoxicsoportot.

A "halogén" vagy "halo" kifejezések klóratomot, fluoratomot, brómatomot vagy jódatomot jelentenek.

A "cikloalkil" kifejezés gyűrűs szénhidrogéncsoportot jelent. A cikloalkilcsoportokra példaként említjük a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- és cikloheptilcsoportot. A cikloalkilcsoportokban jelen lehet egy vagy több kettőskötés vagy hármaskötés, vagy a kettőskötések és hármaskötések kombinációja, azonban a cikloalkilcsoport nem lehet aromás. Kettőskötést vagy hármaskötést tartalmazó cikloalkilcsoportokra példaként említjük meg a ciklopentenil-, ciklohexenil-, ciklohexadienil-, ciklobutadienilcsoportot és hasonlókat. A cikloalkil kifejezés magában foglalja a policiklusos csoportokat, így a biciklusos vagy triciklusos csoportokat is.

Az "acil" kifejezés egy szerves savból ( $-\text{COOH}$ ) a hidroxilcsoport eltávolításával ( $-\text{OH}$ ) nyert csoportot jelenti.

Az "aril" kifejezés gyűrűs aromás szénhidrogéneket jelent. Az arilcsoportokra példaként említjük a fenil-, naftil- és bifenilcsoportot. Az arilcsoport lehet szubsztituált vagy szubsztituálatlan.

A "heteroatom" kifejezés oxigénatomot, nitrogénatomot, kénatomot és foszforatomot foglal magában.

Az  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_9$  és  $R_{10}$  helyén álló "heterociklusos" csoport kifejezés gyűrűs, aromás vagy nemaromás szénhidrogéncsoportra vonatkozik, ahol a gyűrűben 1-4 szénatom helyett heteroatom állhat. Amennyiben a heterociklusos csoport egynél több heteroatomot tartalmaz, úgy ezen heteroatomok lehetnek azonosak vagy egymástól eltérőek. Az 5- vagy 6-tagú aromás vagy nemaromás heterociklusos csoportokra példaként említjük meg a kromenil-, dihidropiridazinonil-, dihidropiridazinil-, furil-, imidazolidinil-, imidazolil-,



indazolil-, indolizinil-, indolil-, izobenzofuril-, izoindolil-, izokinolil-, izotiazolil-, izoxazolil-, morfolinil-, naftiridinil-, oxadiazolil-, oxazinil-, oxazolil-, oxazolil-, ftalazinil-, piperazinil-, piperidil-, purinil-, piranil-, pirazolil-, piridazinonil-, piridazinil-, piridil-, pirimidinonil-, pirimidil-, pirrolidinil-, pirrolil-, kinolizinil-, kinolil-, kinoxalinil-, tiadiazolil-, tiazolinil-, tiazolil-, tienil-, tiomorfolinil-, triazolil- és xantenilcsoportot. Nyilvánvalóan a heterociklusos csoport egynél több módon kapcsolódhat egyéb csoportokhoz. Amennyiben nincs egy speciális kötésmód definiálva, úgy minden lehetséges megoldás figyelembe jöhet. Így például a "piridil" kifejezés 2-, 3- vagy 4-piridilcsoportot jelent, a "tienil" megjelölés pedig 2- vagy 3-tienilcsoportra vonatkozik.

Az öt-hat tagból álló aromás vagy nemaromás heterociklusos csoportokra példaként említjük meg az 1,4-dioxanil-, 3H-1,2,3-dioxazolil-, 1,2,4-dioxazolil-, 1,3,2-dioxazolil-, 1,3,4-dioxazolil-, 1,2-dioxinil-, 1,3-dioxinil-, 1,3-dioxolanil-, 1,4-ditianil-, 1,2-ditiolil-, 1,3-ditiolil-, 2-imidazolinil-, 2H-imidazolil-, o-izoxazinil-, p-izoxazinil-, 1,2,3-oxadiazolil-, 1,2,4-oxadiazolil-, 1,2,5-oxadiazolil-, 1,3,4-oxadiazolil-, 4H-1,2-oxazinil-, 2H-1,3-oxazinil-, 6H-1,3-oxazinil-, 6H-1,2-oxazinil-, 1,4-oxazinil-, 2H-1,2-oxazinil-, 4H-1,4-oxazinil-, 1,2,4-oxatiazinil-, 1,4-oxazinil-, 1,2,5-oxatiazinil-, 1,2,6-oxatiazinil-, 1,4,2-oxadiazinil-, 5H-1,2,5-oxatiazolil-, 3H-1,2-oxatiolil-, 1,3-oxatiolil-, 2H-piranil-, 4H-piranil-, 2-pirazolinil-, 2-pirrolinil-, 3-pirrolinil-, 1,3,4-tiadiazolil-, 1,2,3-triazinil-, 1,2,4-triazinil-, 1,3,5-triazinil-, 1,2,3-triazolil-, 1,2,4-triazolil- és 1,3,5-tritianil-csoportot.

Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a heterociklusos csoport egynél több gyűrűt is tartalmazhat. A kondenzált biciklusos gyűrűs rendszerre példaként említjük a naftilcsoportot. A találmány tárgyához tartoznak az áthidalt gyűrűs csoportok, valamint a spiro szerkezetű gyűrűk is. Így például a "spirocikloalkil" kifejezés spiro kapcsolódású cikloalkilcsoportot jelent (ahol két gyűrűnek egyetlen közös

atomon van a kapcsolódása). Ezen kívül hangsúlyozni kívánjuk, hacsak más-képp nincs feltüntetve, a gyűrűs csoportok megfelelő izomerjei is ide tartoznak.

Két kondenzált, részben telített, teljes mértékben telített vagy teljes mértékben telítetlen 5- és/vagy 6-tagú gyűrűből álló biciklusos gyűrűrendszerre példaként említjük meg egymástól függetlenül az adott esetben 1-4 heteroatomot tartalmazó alábbi csoportokat: antranilil-, benzimidazolil-, benzofuril-, 2H-1-benzopirasil-, benzotiazolil-, benzo[b]tienil-, benzo[c]tienil-, 2H-1,3-benzoxazinil-, 2H-1,4-benzoxazinil-, 1H-2,3-benzoxazinil-, 4H-3,1-benzoxazinil-, 2H-1,2-benzoxazinil-, 4H-1,4-benzoxazinil-, benzoxazolil-, cinnolinil-, ciklopenta[b]piridil-, dekalinil-, indazolil-, indenil-, indolinil-, indolizinil-, indolil-, 1H-indoxazinil-, izobenzofuril-, izoindenil-, izoindolil-, izokinolil-, naftil-, naftiridinil-, ftalazinil-, 1,8-pteridinil-, purinil-, pirano[3,4-b]pirrolil-, pirido[3,2-b]piridil-, pirido[3,4-b]piridil-, pirido[4,3-b]piridil-, kinazolinil-, kinolil-, kinoxalinil- és tetralinilcsoport.

A leírásban szereplő "szubsztituált" kifejezés azt jelenti, hogy egy molekulán lévő hidrogénatom helyett hidrogénatomtól eltérő atom vagy molekula áll. A hidrogénatomot helyettesítő atomot vagy molekulát "szubsztituensnek" nevezzük.

A "gyógyászatiilag hatásos mennyiség" kifejezés az (I) általános képletű vegyület, e vegyület sztereoizomerjének vagy prekursorjának, vagy a vegyület, sztereoizomer vagy prekursor gyógyászatiilag megfelelő sójának azon mennyiségét jelöli, ami egy adott betegség, állapot vagy rendellenesség egy vagy több szimptomáját képes enyhíteni, javítani vagy megszüntetni, vagy egy adott betegség, állapot vagy rendellenesség egy vagy több szimptomájának kialakulását képes megelőzni vagy késleltetni.

Az "emlős" kifejezés állatokra vonatkozik, ideértve például a kutyát, macskát, szarvasmarhát, juhot, lovat és humán személyeket. Az emlősök közül

előnyösek a humán személyek, ide tartoznak a hímnemű és nőnemű személyek egyaránt.

A "kezelni" vagy "kezelés" kifejezések magukban foglalják a preventív, azaz profilaktikus és a gyógyító kezelést egyaránt.

A találmány egy másik aspektusa szerint az (I) általános képletű vegyületeket, ezek sztereoizomerjeit és prekursorjait, valamint a vegyületek, sztereoizomerek és prekursorok gyógyászatilag megfelelő sóit elhízás ellenes szerrel kombinálva alkalmazhatjuk.

Az elhízás ellenes szer előnyösen választható az alábbi csoportból: apolipoprotein-B szekréció/mikroszóma triglicerid transzfer fehérje (apo-B/MTP) inhibitor, MCR-4 agonista, kolecisztokinin-A (CCK-A) agonista, monoamin újrafelvételt gátló inhibitor (mint szibutramin), szimpatomimetikus szer, szerotoninergiás szer (mint fenfluramin vagy dexfenfluramin), dopamin agonista (mint bromokriptin), melanocita stimuláló hormon receptor analóg, kannabinoid receptor agonista, melanint koncentráló hormon antagonist, leptin (azaz OB fehérje), leptin analóg, leptin receptor agonista, galanin antagonist, lipáz inhibitor (mint tetrahidrolipsztatin, azaz orlisztát), anoretikus szer (mint bombesin agonista), neuropeptid-Y antagonist, tiromimetikus szer, dehidroepiandroszteron vagy ennek analógja, glükokortikoid receptor agonista vagy antagonist, orexin receptor antagonist, urokortin-kötő fehérje antagonist, glükagon-szerű peptid-1 receptor agonista, csillós neurotrófiás faktor (mint Axokin), valamint humán agouti-vel kapcsolatos fehérje (AGRP). A szakember számára ismertek egyéb elhízás elleni szerek is, ideértve a leírásban ismertetett előnyös szereket, ezen szerek jól ismertek vagy a leírás alapján megismerhetők.

Különösen előnyös elhízás elleni szerek az alábbiak közül választottak: orlisztát, szibutramin, fenfluramin, dexfenfluramin, bromokriptin, fentermin, efedrin, leptin, fenilpropanolamin és pszeudoefedrin.

A találmány szerinti kombinációkhoz és gyógyászati készítményekhez alkalmazható elhízás elleni szerek a szakember számára jól ismert módszerekkel állíthatók elő, így például a fentermin előállítását a 2 408 345 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti; szibutramin előállítható a 4 929 629 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módszer szerint; a fenfluramin és dexfenfluramin előállítható a 3 198 834 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módszer szerint; a bromokriptin előállítását a 3 752 814 és a 3 752 888 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások ismertetik; az orlisztát előállítását az 5 274 143, az 5 420 305, az 5 540 917 és az 5 654 874 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások mutatják be.

A találmány szerinti eljárással kezelhetők továbbá a  $\beta_3$  adrenergiás receptor által mediált betegségek, állapotok és rendellenességek emlősöknél, amikor is az érintett emlősnek gyógyászatilag hatásos mennyiségben (I) általános képletű vegyületet vagy e vegyület sztereoizomerjét vagy prekursorját vagy a vegyület, sztereoizomer vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját adjuk; vagy adható az (I) általános képletű vegyület, e vegyület sztereoizomerje vagy prekursorja, vagy a vegyület, sztereoizomer vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sója egy elhízás elleni szerrel kombinálva; a találmány szerinti gyógyászati készítmény hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet, e vegyület sztereoizomerjét vagy prekursorját vagy a vegyület, sztereoizomer vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját, valamint gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, hordozóanyagot vagy hígítószert tartalmaz; vagy a gyógyászati készítmény hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet, e vegyület sztereoizomerjét vagy prekursorját vagy a vegyület, sztereoizomer vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját és gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, hordozóanyagot vagy hígítószert és ezen kívül egy elhízás elleni szert tartalmaz.

A  $\beta_3$  adrenergiás receptor által mediált betegségek, állapotok vagy rendellenességek közé tartozik célszerűen választva az elhízás, diabetes, túlérzékeny bélszindróma, gyulladásos bélbetegség, nyelőcső gyulladás, nyombél gyulladás, Crohn-féle betegség, végbél gyulladás, asztma, bélmotilitási rendellenesség, fekély, gyomorhurut, magas koleszterinszint, szív- és érrendszeri betegségek, vizelet inkontinencia, depresszió, prosztatata betegségek, diszlipidémia és légúti gyulladásos rendellenesség.

A találmány szerinti eljárással növelhető az étkezésre szánt állatoknál a soványhús tartalom, amikor is az étkezésre szánt állatnak a sovány húst növelő mennyiségben (I) általános képletű vegyületet, e vegyület sztereoizomerjét vagy prekursorját vagy a vegyület, sztereoizomer vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját adjuk; vagy olyan gyógyászati készítményt adunk, amely sovány húst növelő mennyiségben (I) általános képletű vegyületet, ennek sztereoizomerjét vagy prekursorját, vagy a vegyület, sztereoizomer vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját, valamint gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, hordozóanyagot vagy hígítószert tartalmaz; vagy olyan gyógyászati készítményt adunk, amely a sovány hús mennyiségének növelésére alkalmas mennyiségben (I) általános képletű vegyületet, ennek sztereoizomerjét vagy prekursorját vagy a vegyület, sztereoizomer vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját, ezen kívül gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, hordozóanyagot vagy hígítószert, továbbá egy elhízás elleni szert tartalmaz.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, ezek sztereoizomerjei és prekursorjai, valamint a vegyületek, sztereoizomerek és prekursorok gyógyászatilag megfelelő sói napi mintegy 0,01 és mintegy 1000 mg közötti dózisban adhatók a kezelt betegnek. Egy mintegy 70 kg testtömegű normális felnőtt humán személynek általában elegendő mintegy 0,01 és mintegy 300 mg közötti dózist beadni. Azonban az általánosságban megadott dózistartománytól el lehet térni, figyelembe véve a kezelt személy korát és testtömegét, a beadás

módját, valamint az egyidejűleg adott elhízás elleni szer típusát és hasonló szempontokat. Egy adott beteg esetében a dózis nagyságát és az optimális dózis mennyiségét a szakember határozza meg, figyelembe véve a leírásban ismertetett adatokat. Meg kívánjuk jegyezni, hogy a találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók tartós hatóanyagleadású, szabályozott hatóanyagleadású, késleltetett hatóanyagleadású készítmények formájában is, amely típusú készítmények a szakember számára jól ismertek.

Az elhízás elleni szer dózisa is számos tényezőtől függ, ideértve a kezelt személy egészségi állapotát, a kezelés tervezett időtartamát, amennyiben ilyen van, az egyidejűleg adott gyógyszerek jellegét és fajtáját, a kezelés gyakoriságát, valamint az elérni kívánt hatás jellegét. Általában az elhízás elleni szer napi dózisa általában mintegy 0,001 és mintegy 100 mg/kg testtömeg között van, előnyösen ez az érték napi mintegy 0,1 és mintegy 10 mg/kg testtömeg közötti. Az általánosságban megadott dózistartományoktól el lehet térni, figyelembe véve a kezelt személy korát és testtömegét, valamint a beadás módját, az adott esetben választott elhízás elleni szer fajtáját és hasonló tényezőket. Egy adott beteg esetében a beadandó dózis nagyságát és az optimális dózist a szakember határozza meg a leírásban ismertetett adatok figyelembe vételével.

A találmány szerinti eljárásnál az (I) általános képletű vegyületet, ennek sztereoizomerjét vagy prekursorját vagy a vegyület, sztereoizomer vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját vagy pedig az (I) általános képletű vegyületet, ennek sztereoizomerjét vagy prekursorját vagy a vegyület, sztereoizomer vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját és az elhízás ellenes szert előnyösen gyógyászati készítmény formájában adjuk. A találmány szerinti kombinációs megoldásnál az (I) általános képletű vegyületet, ennek sztereoizomerjét vagy prekursorját vagy a vegyület, sztereoizomer vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját és az elhízás elleni szert egymástól elkülönítve vagy mindkét komponenst tartalmazó gyógyászati készítmény formájában együtt ad-

juk. Általában a beadás előnyösen orálisan történik. Amennyiben azonban a kezelt személy nem képes a gyógyszert lenyelni, vagy egyéb okok miatt az orális beadás nem oldható meg vagy nemkívánatos, célszerű a parenterális vagy transzdermális beadást választani.

A találmány szerinti eljárásnál amennyiben az (I) általános képletű vegyületet, e vegyület sztereoizomerjét vagy prekursorját, vagy a vegyület, sztereoizomer vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját és egy elhízás elleni szert együtt adjuk, úgy ez történhet egyidejűleg vagy egymást követően, ahol az egyidejű beadás az előnyös. Az egymást követő beadásnál az (I) általános képletű vegyületnek, e vegyület sztereoizomerjének vagy prekursorjának vagy a vegyület, sztereoizomer vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sójának és az elhízás elleni szernek beadása bármilyen sorrendben történhet. Általában célszerű, hogy ez a beadás orálisan történjen. Különösen előnyös, ha a kezelés orálisan és egyidejűleg történik. Amennyiben az (I) általános képletű vegyület, ennek sztereoizomerje vagy prekursorja vagy a vegyület, sztereoizomer vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sója és az elhízás elleni szer beadása egymást követően történik, úgy ez történhet azonos úton vagy egymástól eltérő módszerrel.

A találmány szerinti eljárásnál az (I) általános képletű vegyületet, ennek sztereoizomerjét vagy prekursorját vagy a vegyület, sztereoizomer vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját vagy pedig az (I) általános képletű vegyületet, ennek sztereoizomerjét vagy prekursorját vagy a vegyület, sztereoizomer vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját és egy elhízás elleni szert előnyösen gyógyászati készítmény formájában adjuk a kezelt betegnek, ahol a készítmény gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, töltőanyagot vagy hígítószert tartalmaz. Ennek értelmében az (I) általános képletű vegyületet, ennek sztereoizomerjét vagy prekursorját vagy a vegyület, sztereoizomer vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját és az elhízás elleni szert adhatjuk a

betegeknek egymástól elkülönítve vagy együtt, bármely szokásos úton orálisan, rektálisan, transzdermálisan, parenterálisan (így például intravénásan, intramuszkulárisan vagy szubkután úton), intraciszternálisan, intravaginálisan, intraperitoneálisan, intravezikálisan, lokálisan (így például por, kenőcs vagy csepp formájában), vagy bukkálisan vagy nazális dózisok formájában.

A parenterális injekció céljára alkalmas készítmények gyógyászatilag megfelelő steril vizes vagy nemvizes oldatot, diszperziót, szuszpenziót vagy emulziót képezhetnek, vagy kialakíthatók steril porok formájában, amelyeket a felhasználás előtt steril injekcióként beadható oldatok vagy diszperziók alakjában állítunk helyre. A megfelelő vizes vagy nemvizes vivőanyagokra, hígítószerre, oldószerre vagy töltőanyagokra példaként említjük meg a vizet, etanolt, poliolokat (propilén-glikol, polietilén-glikol, glicerín és hasonló), ezek megfelelő elegyeit, a növényi olajokat (mint az olívaolajat), valamint az injekciós célra alkalmas szerves észtereket, mint etil-oleátot. A megfelelő fluiditás fenntartható például bevonatképzéssel, ehhez alkalmazható lecitin, vagy diszperziók esetében a megfelelő részecskeméret biztosításával vagy felületaktív anyagok alkalmazásával.

A készítmények tartalmazhatnak adjuvánsokat is, így konzerválószerket, nedvesítőszerket, emulgeáló- és diszpergálószerket. A mikroorganizmus szennyezés megelőzésére alkalmazhatók különböző antibakteriális vagy gombaellenes szerek, így például parabének, klórbutanol, fenol, szorbinsav és hasonló. Célszerű lehet a készítményhez izotóniát biztosító szert, például cukrokat, nátrium-kloridot és hasonlót adni. Az injekciós célra készült gyógyászati készítmények esetében a tartós abszorpciót az abszorpció késleltetésére alkalmas szerekkel, így például alumínium-monosztearáttal és zselatinnal érhetjük el.

Az orális beadásra szánt szilárd dózisalakokhoz tartoznak a kapszulák, tabletták, porok és granulátumok. Ezen szilárd dózisalakoknál a hatóanyagot

legalább egy szokásos közömbös gyógyászati töltőanyaggal (vagy vivőanyaggal), mint nátrium-citráttal vagy dikalcium-foszfáttal keverjük el, vagy alkalmazhatók (a) töltőanyagok vagy hígítószeresek, például keményítő, laktóz, szacharóz, mannit és kovasav; (b) kötőanyagok, például karboxi-metil-cellulóz, alginátok, zselatin, poli(vinil-pirrolidon), szacharóz és akácia; (c) nedvesség visszatartó anyagok, mint például glicerín; (d) szétesést elősegítő szeresek, mint például agar-agar, kalcium-karbonát, burgonya vagy tápióka keményítő, algin-sav, némely komplex szilikát és nátrium-karbonát; (e) oldódást retardáló szeresek, mint például paraffin; (f) abszorpciót gyorsító szeresek, mint például kvaterner ammónium-vegyületek; (g) nedvesítőszerek, mint például cetil-alkohol és glicerín-monosztearát; (h) abszorbensek, mint például kaolin és bentonit; és/vagy (i) csúsztatószeresek, mint például talkum, kalcium-sztearát, magnézium-sztearát, szilárd polietilén-glikolok, nátrium-lauril-szulfát és ezek elegyei. A kapszulák és tabletták esetében a dózisalakok tartalmazhatnak puffer szereket is.

Hasonló típusú vegyületeket alkalmazhatunk töltőanyagként a kemény vagy lágy zselatin kapszulák töltésére, ahol segédanyagként alkalmazhatók laktóz vagy tejcukor, vagy nagy móltömegű polietilén-glikolok és hasonlóak.

A szilárd dózisalakok, mint a tabletták, drazsék, kapszulák és granulátumok készülhetnek bevonattal is, így alkalmazhatók enterális bevonatok és egyéb jól ismert megoldások. A készítmények tartalmazhatnak opálósítószereket is, a készítmények kialakíthatók oly módon is, hogy a hatóanyagot késleltetve adják le. A beágyazásra alkalmas készítményekhez használhatók polimer vegyületek és viaszok. A hatóanyag készülhet mikrokapszulázott formában is, amennyiben célszerű, egy vagy több fent említett segédanyag felhasználásával.

Az orális beadásra szánt folyékony dózisalakokhoz tartoznak a gyógyászatilag megfelelő emulziók, oldatok, szuszpenziók, szirupok és elixírek. A hatóanyag mellett a folyékony dózisalakok tartalmazhatnak általában használt

közömbös hígítószereket, mint vizet és egyéb oldószereket, szolubilizálószereket és emulgeálószereket, így például etil-alkoholt, izopropil-alkoholt, etil-karbonátot, etil-acetátot, benzil-alkoholt, benzil-benzoátot, propilén-glikolt, 1,3-butilén-glikolt, dimetil-formamidot, olajokat, különösen gyapjúmagolajat, földimogyoróolajat, kukoricacsíraolajat, olívaolajat, ricinusolajat és szezámolajat, glicerint, tetrahidrofuril-alkoholt, polietilén-glikolokat és szorbitán zsírsavésztereket vagy ezen vegyületek elegyeit és hasonlókat.

Ezen közömbös hígítók mellett a készítmények tartalmazhatnak adjuvánsokat is, így például nedvesítőszereket, emulgeáló- és szuszpendálószereket, édesítőszereket, ízanyagokat és illatosítószereket.

A hatóanyag mellett a szuszpenziók tartalmazhatnak szuszpendálószereket, például etoxilezett izosztearil-alkoholokat, polioxietilén-szorbitot és szorbitán-észtereket, mikrokristályos cellulózt, alumínium-metahidroxidot, bentonitot, agar-agart és tragakantot, valamint ezen anyagok elegyeit és hasonlókat.

A rektális vagy vaginális beadásra szánt készítményekhez tartoznak célszerűen a kúpok, ezek előállításánál úgy járunk el, hogy a találmány szerinti vegyületet megfelelő nem irritáló segédanyaggal vagy vivőanyaggal keverjük el, erre a célra alkalmazható kakaóvaj, polietilén-glikol vagy kúpviasz, amelyek szobahőmérsékleten szilárd halmazállapotúak, azonban a test hőmérsékletén folyékonyak, és így a rektumban vagy a vaginaüregben megolvadnak, és a hatóanyagot leadják.

Az (I) általános képletű vegyületet, ennek sztereoizomerjét vagy prekursorját vagy a vegyületek, sztereoizomerek és prekursorok gyógyászatilag megfelelő sóját tartalmazó vagy az (I) általános képletű vegyületet, ennek sztereoizomerjét vagy prekursorját és a vegyületek, sztereoizomerek és prekursorok gyógyászatilag megfelelő sóját, valamint egy elhízás elleni szert tartalmazó, helyi alkalmazásra szánt dózissalakok lehetnek kenőcsök, porok, sprayek és inhalálószeresek. A hatóanyagot vagy hatóanyagokat steril körülmények között,

gyógyászatilag megfelelő vivőanyaggal, és szükséges konzerválószerekkel, pufferekkel és hajtóanyagokkal elegyítjük. A találmány oltalmi körébe tartoznak a szemészeti készítmények is, így szemkenőcsök, porok és oldatok.

Az alábbiakban példaként olyan készítményeket és dózisalakat mutatunk be, amelyek nem humán állatok kezelésére adhatók. Az (I) általános képletű vegyületek, ezek sztereoizomerjei és prekursorjai, valamint a vegyületek, sztereoizomerek és prekursorok gyógyászatilag megfelelő sói, továbbá az (I) általános képletű vegyületek, ezek sztereoizomerjei és prekursorjai, valamint a vegyületek sztereoizomerek és prekursorok gyógyászatilag megfelelő sói és az elhízás ellenes szer beadható orálisan vagy nem orálisan, így például injekció formájában.

Az (I) általános képletű vegyületekből, ezek sztereoizomerjéből vagy prekursorjából vagy a vegyületek, sztereoizomerek vagy prekursorok gyógyászatilag megfelelő sójából vagy pedig az (I) általános képletű vegyületből, ennek sztereoizomerjéből vagy prekursorjából vagy a vegyületek, sztereoizomerek vagy prekursorok gyógyászatilag megfelelő sójából és egy elhízás elleni szerből olyan mennyiséget alkalmazunk, hogy az hatásos dózist képezzen, általában a napi dózis az állatoknak orálisan adva mintegy 0,01 és mintegy 1,000 mg/kg testtömeg között van, előnyösen ez a mennyiség mintegy 0,01 és mintegy 300 mg/kg testtömeg.

A vegyületek egyszerű módon elkeverhetők az itatáshoz használt vízzel is, így a vegyületek hatásos dózisa a napi vízellátással jut az állatok szervezetébe. A hatóanyagot közvetlenül hozzámérhetjük az ivóvízhez, előnyösen folyadék, vízzoldható koncentrátum (mint vízzoldható sóból készített vizes oldat) formájában.

A hatóanyag egyszerű megoldással hozzákeverhető a táplálékhoz is, vagy az állati táplálék kiegészítőjeként adható, ezt előkeveréknek vagy koncentrátumként is említjük. A hatóanyagot leggyakrabban előkeverék vagy koncentrá-

tum formájában adjuk a táplálékhoz. Vivőanyagként célszerűen folyadékot vagy szilárd anyagot használunk, ilyen célra alkalmazható víz, különböző lisztek, mint lucerna liszt, szójabab liszt, gyapotmagolaj liszt, lenmagolaj liszt, kukoricacsutkából készült liszt és kukoricaliszt, melasz, karbamid, csontliszt, valamint szervetlen elegyek, mint amilyeneket a szárnyasok táplálására általában alkalmaznak. Különösen hatásos vivőanyag maga az állati táplálék, vagyis a tápláléknak egy kis része. A vivőanyag alkalmazásával elősegíthető a hatóanyag egyenletes eloszlása a kész táplálékban, amelyhez az előkeveréket hozzáadjuk. Igen lényeges, hogy a hatóanyagot alaposan elkeverjük az előkeverékben, majd ezt követően a táplálékban. Ebből a célból úgy járunk el, hogy a hatóanyagot megfelelő olajos vivőanyagban, így szójaolajban, kukoricaolajban, gyapotmagolajban vagy hasonlóban vagy illó szerves oldószerben diszpergáljuk vagy feloldjuk, majd az így nyert oldatot vagy diszperziót a vivőanyaggal elkeverjük. Nyilvánvaló, hogy a koncentrátumban a hatóanyag mennyisége széles határok között változtatható, minthogy a kész táplálékban a hatóanyag mennyiségét oly módon állítjuk be, hogy az előkeveréket a táplálékkal megfelelő arányban keverjük el, így a kívánt hatóanyag koncentrációt biztosíthatjuk.

Nagy hatású koncentrátumokat fehérjetartalmú vivőanyaggal, így szójababolaj liszttel és egyéb lisztekkel keverjük el a táplálék előállítása során, így koncentrált adalékanyagot kapunk, ami alkalmas az állatok közvetlen táplálására. Ilyen esetben az állatok a szokásos táplálékot kapják. Másik megoldásként a koncentrált táplálékkiegészítő anyagot közvetlenül a táplálékhoz keverhetjük, így táplálkozás szempontjából kiegyensúlyozott táplálékhoz jutunk, amely terápiásan hatásos mennyiségben tartalmazza a találmány szerinti vegyületet. Az elegyeket szokásos módszerrel alaposan elkeverve homogén termékhez jutunk.

Amennyiben a táplálékkiegészítőt öntetként alkalmazzuk a táplálék tetejére felvive, ez elősegítheti a vegyület egyenletes eloszlását az öntettel bevont táplálékban.

A sovány hús és zsír arányának javítására, és a sovány hús tartalom fokozására végzett kezelésnél az itatóvíz és táplálék előkészítésénél általában úgy járunk el, hogy a találmány szerinti vegyületet kellő mennyiségű állati táplálékkal keverjük össze, így a táplálékban vagy vízben mintegy  $10^{-3}$  és 500 ppm közötti hatóanyag koncentrációt alakítunk ki.

A találmány szerinti hatóanyaggal kezelt sertés, szarvasmarha, juh és kecske esetében a tápanyag általában 1-400 g hatóanyagot tartalmaz 1 tonna táplálékra számítva, ezen állatoknál a hatóanyag optimális mennyisége mintegy 50 és 300 g között van 1 tonna táplálékra számítva.

A szárnyas állatok és ház körüli kedvencek táplálékában általában mintegy 1-400 g, előnyösen 10-400 g hatóanyagot keverünk be 1 tonna táplálékra számítva.

Az állatok parenterális kezelésénél a találmány szerinti vegyületeket paszta vagy szemcse formájában készíthetjük el, és implantátum formájában adhatjuk, általában az állatok fejbőre vagy fül mögötti bőr alá helyezve olyan esetekben, amikor fokozni akarjuk az állatoknál a soványhús képződését és javítani kívánjuk a sovány húsnak a zsírhoz viszonyított arányát.

Általában a parenterális beadás történhet injekció útján is, amikor a találmány szerinti vegyületből kellő mennyiséget adunk be ahhoz, hogy az állat naponta 0,01 - 20 mg/kg testtömeg hatóanyagot kapjon. A szárnyas állatok, sertés, szarvasmarha, juh, kecske és ház körüli kedvenc állatok esetében az előnyös dózis 0,05 és 10 mg/kg testtömeg között van 1 napra számítva.

A paszta alakú készítmények előállításánál úgy járunk el, hogy a hatóanyagot gyógyászatilag megfelelő olajban, így földimogyoróolajban, szezámolajban, kukoricaolajban vagy hasonlóknak diszpergáljuk.

A találmány szerinti vegyületet tartalmazó szemcsék (pelletek) előállításánál úgy járunk el, hogy a találmány szerinti hatóanyagot hígítószerrel, így viasszal, karnauba viasszal vagy hasonlóval, továbbá csúsztatószerrel, mint magnézium- vagy kalcium-sztearáttal keverjük el.

Meg kívánjuk jegyezni, hogy az állatoknak egynél több szemcsét is adhatunk annak érdekében, hogy a sovány hús képződés fokozásához és a sovány húsnak a zsírhoz viszonyított arányának javításához szükséges dózisszintet biztosítsuk. Ezen túlmenően azt találtuk, hogy az állattartás során az állat testében a hatóanyag megfelelő szintjének fenntartására az implantátumok behelyezését időnként meg kell ismételni.

A találmány szerinti megoldás előnyösen alkalmazható az állatgyógyászatban. A ház körüli kedvencek tulajdonosa vagy az állatgyógyász számára, aki az állat soványságát fokozni kívánja és/vagy a nemkívánatos zsírtól az állatot meg kívánja szabadítani, a találmány szerinti megoldás kedvező eredményeket biztosít. A szárnyas állatok és sertés tenyésztői a találmány szerinti eljárás alkalmazásával soványabb állatokat tudnak tenyészteni, amelyekért a húsipar magasabb vételárat fizet.

A "gyógyászatiilag megfelelő sók, észterek, amidok vagy prekursorok" kifejezés a találmány szerinti vegyületek karbonsavsóit, aminosav addíciós sóit, észtereit, amidjait és prekursorjait jelenti, amelyek a betegeknek adhatók anélkül, hogy toxicitás, irritáció, allergiás válasz vagy hasonló lépne fel, ahol az előny/rizikó arány ésszerű és elfogadható, és összhangban áll az elérni kívánt hatással; fentiekhez tartoznak a vegyületek ikerion alakjai is, ahol ez lehetséges.

A leírásban szereplő "sók" kifejezés az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek sztereoizomerjeinek vagy prekursorjainak szervetlen vagy szerves sóit jelenti. Ezen sók készülhetnek a vegyületek végső elkülönítésénél és tisztításánál *in situ* körülmények között, vagy pedig az (I) általános képletű vegyüle-

teket vagy ezek sztereoizomerjeit vagy prekursorjait elkülönítés után megfelelő szerves vagy szervetlen savval reagáltatva, majd a képződött sók elkülönítve. A sók közül példaként említjük meg a hidrobromid, hidroklorid, szulfát, hidrogén-szulfát, nitrát, acetát, oxalát, mezilát, palmitát, sztearát, laurát, borát, benzoát, laktát, foszfát, tozilát, citrát, maleát, fumarát, szukcinát, tartarát, naftilát, glükoheptanoát, laktobionát és laurilszulfonát sókat és hasonlókat. A sókhoz tartoznak az alkálifémekkel és alkáliföldfémekkel készített sók is, ezek közül említjük meg például a nátrium-, lítium-, kálium-, kalcium-, magnéziumsókat és hasonlókat, továbbá a nemtoxikus ammónium-, kvaterner ammónium- és amin kationokkal készült sókat, ezek közül a korlátozás szándéka nélkül említjük meg az ammónium-, tetrametil-ammónium-, tetraetil-ammónium-, metil-amin-, dimetil-amin, trimetil-amin, trietil-amin-, etil-amin-sót és hasonlókat. [Lásd például Berge és munkatársai: J. Pharm. Sci., **66**, 1-19 (1977)].

A "prekursor" kifejezés olyan vegyületre vonatkozik, amely *in vivo* körülmények között átalakulva (I) általános képletű vegyületet, ennek sztereoizomerjét vagy a vegyület vagy sztereoizomer gyógyászatilag megfelelő sóját adja le. Az átalakulás különféle mechanizmusok révén mehet végbe, így például a vérben bekövetkező hidrolízissel. A prekursorok alkalmazását a szakirodalom ismerteti [Higuchi T. és Stella W., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems" (Prekursorok) 14. kötet, A. C. S. Symposium sorozat; valamint Bioreversible Carriers (Bioreverzibilis vivőanyagok), Drug Design, szerkesztő: Roche E. B., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987)].

Így például amennyiben az (I) általános képletű vegyület, ennek sztereoizomerje vagy a vegyület vagy sztereoizomer gyógyászatilag megfelelő sója karbonsav funkciós csoportot hordoz, úgy a prekursor képezhető észter formájában, amikor is a savcsoportban lévő hidrogénatomot olyan csoporttal cseréljük le, mint 1-8 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkanoil-oxi-metil-, 4-9 szénatomos 1-(alkanoil-oxi)-etil-, 5-10 szénatomos 1-metil-1-(alkanoil-oxi)-etil-,

3-6 szénatomos alkoxi-karbonil-oxi-metil-, 4-7 szénatomos 1-(alkoxi-karbonil-oxi)-etil-, 5-8 szénatomos 1-metil-1-(alkoxi-karbonil-oxi)-etil-, 3-9 szénatomos N-(alkoxi-karbonil)-amino-metil-, 4-10 szénatomos 1-(N-alkoxi-karbonil)-amino)-etil-, 3-ftalidil-, 4-krotono-laktonil-, gamma-butirolakton-4-il-, di-N,N-(1-2 szénatomos alkil)-amino-(2-3 szénatomos alkil)- (így például  $\beta$ -dimetil-aminoetil)-, karbamoil-(1-2 szénatomos alkil)-, N,N-di(1-2 szénatomos alkil)-karbamoil-(1-2 szénatomos alkil)- és piperidino-, pirrolidino- vagy morfolino-(2-3 szénatomos alkil)-csoport.

Hasonlóképpen amennyiben az (I) általános képletű vegyület vagy ennek sztereoizomerje alkohol funkciós csoportot tartalmaz, úgy ebből prekursor képezhető oly módon, hogy az alkoholcsoportban lévő hidrogénatomot olyan csoporttal helyettesítjük, mint 1-6 szénatomos alkanoil-oxi-metil-, 1-(1-6 szénatomos alkanoil)-oxi-etil-, 1-metil-1-(1-6 szénatomos alkanoil)-oxi-etil-, 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-oxi-metil-, N-(1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-metil-, szukcinoil-, 1-6 szénatomos alkanoil-,  $\alpha$ -amino-(1-4 szénatomos alkanoil)-, aril-acil- és  $\alpha$ -amino-acil- vagy  $\alpha$ -amino-acil- $\alpha$ -amino-acil-csoport, ahol mindegyik  $\alpha$ -amino-acil-csoport egymástól függetlenül választható a természetben előforduló L-aminosavak,  $P(O)(OH)_2$ ,  $-P(O)(O-(1-6 \text{ szénatomos alkil})_2$ - vagy glikozilcsoport közül (amely utóbbi csoporthoz úgy jutunk, hogy egy szénhidrát hemiacétál alakjáról a hidroxilcsoportot eltávolítjuk).

Amennyiben az (I) általános képletű vegyület vagy ennek sztereoizomerje amino funkciós csoportot hordoz, úgy e vegyületből prekursor készíthető az aminocsoport hidrogénatomjának helyettesítésével, a hidrogénatom helyettesíthető például R-karbonil-, RO-karbonil-, NRR'-karbonil-csoporttal, ahol R és R' jelentése egymástól függetlenül 1-10 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, benzilcsoport vagy az R-karbonilcsoport jelentése természetben előforduló  $\alpha$ -amino-acil- vagy a természetben előforduló  $\alpha$ -amino-acil-(természetes)- $\alpha$ -amino-acil-csoport,  $-C(OH)C(O)OY$ , ahol Y jelentése H, 1-6

szénatomos alkil- vagy benzilcsoport,  $-C(OY_0)Y_1$ , ahol  $Y_0$  jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport és  $Y_1$  jelentése 1-6 szénatomos alkil-, karboxi-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-(1-4 szénatomos alkil)- vagy mono-N- vagy di-(N,N-(1-6 szénatomos alkil)-amino)-alkil-,  $-C(Y_2)Y_3$ , ahol  $Y_2$  jelentése H-atom vagy metilcsoport és  $Y_3$  jelentése mono-N- vagy di-N,N-(1-6 szénatomos alkil)-amino-, morfolino-, piperidin-1-il- vagy pirrolidin-1-il-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületekben aszimmetrikus vagy királis centrum lehet jelen, és ezért különböző sztereoizomer alakokban képződhetnek. Az (I) általános képletű vegyületek összes sztereoizomer alakja, valamint ezek elegyei, ideértve a racém elegyeket is, mind a találmány részét képezik. Ezen túlmenően a találmány oltalmi körébe tartoznak a geometriai és térizomerek is. Így például amennyiben az (I) általános képletű vegyületben kettőskötés van jelen, az oltalmi körbe tartoznak a cisz- és transz-alakok, valamint ezek elegyei is.

A diasztereomer elegyek szétválaszthatók különálló diasztereomerekre a szakember számára jól ismert módszerrel a diasztereomerek fizikai-kémiai tulajdonságaiban mutatkozó különbségek alapján; a szétválasztás történhet kromatográfiás művelettel és/vagy frakcionált kristályosítással. Az enantiomerek oly módon választhatók szét, hogy az enantiomer elegyet diasztereomer eleggyé alakítjuk át az elegyet optikailag aktív vegyülettel, így például alkohollal reagáltatva, majd a diasztereomereket ezután szétválasztjuk és megfelelő művelettel (így például hidrolízissel) az elkülönített diasztereomereket a megfelelő tiszta enantiomerekké alakítjuk. Ezen túlmenően az (I) általános képletű vegyületek némelyike atrópiizomeriát mutathat (így például a szubsztituált biaril vegyületek), ezek is a találmány részét képezik.

Az (I) általános képletű vegyületek nem szolvatált vagy szolvatált alakokként képződhetnek, a szolvátok képzése történhet gyógyászatiilag meg-

felelő oldószerekkel, így vízzel, etanollal és hasonlókkal, a szolvatált és nem szolvatált alakok is mind a találmány részét képezik.

Ezen túlmenően az (I) általános képletű vegyületek különböző tautomer alakokban képződhetnek, ezek mind a találmány oltalmi körébe tartoznak. Így például az imidazol összes tautomer alakja szintén a találmány részét képezi. Hasonlóképpen például a keto-enol vagy imin-enamin alakok is mind a találmány részét képezik.

A találmány tárgyát képező (I) általános képletű vegyületek előállíthatók *in vitro* körülmények között laboratóriumi műveletekkel, amelyek a szerves vegyész számára jól ismertek, vagy pedig a vegyületek előállíthatók *in vivo* módszerrel, így például metabolizmus, fermentáció, emésztés és hasonlók révén. Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók az *in vitro* és *in vivo* módszerek kombinációjával is.

A találmány oltalmi körébe tartoznak az (I) általános képletű vegyületek izotóppal jelzett változatai is, amelyek azonosak a leírásban bemutatott (I) általános képletű vegyületekkel, azzal az eltéréssel, hogy a vegyületben egy vagy több atomot eltérő atomtömegű vagy tömegszámú, rendszerint természetben előforduló atom helyettesít. A találmány szerinti vegyületekbe beépíthető izotópokra példaként említjük meg a hidrogén, szén, nitrogén, oxigén, foszfor, fluor és klóratom izotópjait, mint a  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  és  $^{36}\text{Cl}$  izotópokat. Azok az (I) általános képletű vegyületek, ezek sztereoizomerjei és prekursorjai, valamint a vegyületek, sztereoizomerek vagy prekursorok gyógyászatilag megfelelő sói, amelyekben fent említett izotópok és/vagy egyéb atomok izotópjai vannak jelen, mind a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Némely izotóppal jelzett találmány szerinti vegyület, mint a  $^3\text{H}$  és  $^{14}\text{C}$ -vel jelzett vegyületek különösen eredményesen alkalmazhatók a vegyületek és/vagy a szubsztrátum szövetekben való eloszlásának vizsgálatára. A tritiumot, azaz

$^3\text{H}$ -t és a  $^{14}\text{C}$ -t tartalmazó vegyületek különösen előnyösek, minthogy ezek előállítása viszonylag egyszerű és a vegyületek könnyen kimutathatók. A súlyosabb izotópokkal, mint deutériummal, így a  $^2\text{H}$ -val való szubsztitúció gyógyászati előnyökkel jár, minthogy az ily módon jelzett vegyület nagyobb metabolikus stabilitást mutat, például megnövekszik az *in vivo* körülmények között mért felezési idő, vagy csökken a szükséges dózis nagysága, így a  $^2\text{H}$  izotópokat tartalmazó vegyületek alkalmazása némely esetben előnyös. Az izotóppal jelzett (I) általános képletű vegyületek előállítása általában a reakcióvázlatokban bemutatott és/vagy példákban ismertetett módszerek szerint történhet, amikor is azonban egy izotóppal nem jelzett reagens helyett izotóppal jelzett reagenst alkalmazunk.

Az (I) általános képletű vegyületek ismert módszerekkel vagy ezekkel analóg módszerekkel állíthatók elő. Az (I) általános képletű vegyületek előállítását az I-III. reakcióvázlat szemlélteti. A IV-VI. reakcióvázlat az (I) általános képletű vegyületek előállításához alkalmazható közbenső termékek előállítását mutatja be. Hacsak másképp nincs feltüntetve, a reakcióvázlatokban szereplő általános képletekben a szubsztituensek jelentése a fentiekben megadottal azonos.

Az I. reakcióvázlat szerint megfelelően szubsztituált (III) általános képlet alá tartozó oxirán-származékot megfelelően szubsztituált (II) általános képletű amin vegyülettel kondenzálva (I) általános képletű vegyületekhez jutunk.

A (II) általános képletű amin-származékok a (IV), (V) és (VI) reakcióvázlatban bemutatottak szerint egyszerű megoldással állíthatók elő, azonban a szakember számára ismertek egyéb előállítási módszerek is, amelyeket a leírásban is megemlítünk.

A (III) általános képletű oxirán-származékok ismert módszerekkel állíthatók elő, így például az 5 541 197, 5 561 142, 5 705 515 és 6 037 362 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint, mindezen közlemé-

nyeket találmányunknál referenciaként tekintjük. Ahol ez lehetséges, az oxirán-származékok kereskedelmi forgalomból is beszerezhetők.

A (III) általános képletű oxirán-vegyület és a (II) általános képletű amin vegyület kondenzációját szokásos módon, magasabb hőmérsékleten poláros protikus oldószerben, például alkoholban, mint metanolban vagy etanolban végezzük. Másik lehetőségként alkalmazható egy társ-oldószer rendszer is, így például poláros aprotikus társoldószert, mint dimetil-szulfoxidot adva a protikus oldószerhez. A keletkezett (I) általános képletű vegyületek elkülönítése és tisztítása szokásos módon történhet. Ezen kondenzációt és tisztítást az általános előállítási módszereknél az A) módszer mutatja be.

Másik megoldásként a II. reakcióvázlat szerint az (I) általános képletű vegyületek előállításánál úgy járunk el, hogy megfelelően szubsztituált védett (IV) általános képletű alkohol-származékot (II) általános képletű amin vegyülettel reagáltatunk. A (IV) általános képletű védett alkohol-vegyületekben megfelelő kilépőcsoport van jelen, amely a (II) általános képletű amin vegyületben lévő nitrogénatom nukleofil támadására könnyen leszakad. A (IV) általános képletű védett alkohol vegyületen megfelelő kilépőcsoportként jelen lehet például mezilát-, tozilát- vagy nozilátcsoport, vagy halogenidek, mint például klóratom, brómatom vagy jódatom. A (IV) általános képletű védett alkohol-származékok ismert módszerekkel állíthatók elő, például a 6 008 361 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban leírtak szerint, amely közleményt találmányunknál referenciaként tekintjük. Azonban a védett alkohokok előállítására egyéb ismert módszerek is alkalmazhatók, figyelembe véve jelen leírásban megadott útmutatásokat. [Lásd például Greene T. W., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York (1991), valamint ezen műben szereplő referenciákat.]

A (IV) általános képletű védett alkohol vegyület és (II) általános képletű amin származék kondenzációját szokásos módon megfelelő sztérikusan gátolt

bázis, mint például N,N-diizopropil-etil-amin (Hunig-féle bázis) jelenlétében poláros aprotikus oldószerben, így dimetil-szulfoxidban végezzük magasabb hőmérsékleten. Az így képződött (V) általános képletű védett aminoalkoholokról a védőcsoportot ezután jól ismert módszerrel távolíthatjuk el, így például amennyiben az (V) általános képletű vegyület egy szililezett származék, úgy a vegyületet előnyösen tetrabutil-ammónium-fluoriddal kezeljük. Ezen kondenzációra és a védőcsoport eltávolítására az általános előállítási módszerek közül a B) módszer mutat be megfelelő példát.

Másik lehetőségként az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a III. reakcióvázlat szerint is, az (Ia) általános képletű kiindulási vegyületeket dehalogénezve, ahol a képletben Ar jelentése megfelelően szubsztituált 6-klór-piridin-származék.

A fent említett (Ia) általános képletű 6-klór-piridin-származék dehalogénezése ismert módszerekkel történhet. Legelőnyösebben a dehalogénezés végezhető fém katalizátor, előnyösen aktív szenes palládium jelenlétében poláros oldószerben, így metanolban. A műveletet előnyösen szobahőmérsékleten végezzük, a reakció néhány óra alatt, így például egy éjszaka alatt végbemegy. A szakember számára ismertek egyéb dehalogénezési módszerek is. Ezen dehalogénezési reakcióra példát ismertet az általános előállítási módszerek között bemutatott C) módszer.

Az I. és II. reakcióvázlatnál alkalmazott (II) általános képletű amin származékok előállítása a IV., V. és VI. reakcióvázlat szerint történhet. Meg kívánjuk jegyezni, hogy ezen példák kizárólag a találmány szerinti megoldások szemléltetését célozzák, és nem tekinthetők semmilyen értelemben a találmány oltalmi körének korlátozásaként, minthogy a szakember számára ismertek lehetnek az aminszármazékok előállítására szolgáló egyéb módszerek is, amelyeket leírásunkban is megemlítenk.

A IV. reakcióvázlat egyszerű szintetikus módszert ismertet a (II) általános képletű vegyületek előállítására, ahol megfelelően szubsztituált (VI) általános képletű anizol-származékot alkalmazunk kiindulási vegyületként, amelyre az  $R_5$  heterociklusos csoportot felvihetjük. Ezen anizol-származékok a szakember számára jól ismertek, ismert módszerekkel előállíthatók vagy a kereskedelmi forgalomban beszerezhetők. A (VI) általános képletű anizol-származékok a IVa-IVc. reakcióvázlat szerint alakíthatók funkciós csoportot hordozó vegyületté, ily módon (VII) általános képletű heteroaril vegyületekhez jutunk. A IV. reakcióvázlat és ehhez kapcsolódó reakcióvázlatok ugyan (VI) általános képletű anizol-származékot mutatnak be kiindulási vegyületként, azonban hangsúlyozni kívánjuk, hogy megfelelően szubsztituált fenol vegyület szintén alkalmazható az anizol-származék helyett, amennyiben a fenolvegyület kémiaiilag kompatibilis az egyéb funkciós csoportokat hordozó vegyületekkel, és/vagy a következő szintézislépéseknél jelenlévő vagy alkalmazott reagensekkel. Az így előállított (VII) általános képletű heteroaril-származékokat ezután demetilezzük, például metánszulfonsavval vagy bór-tribromiddal, amikoris megfelelően szubsztituált (VIII) általános képletű fenol-származékot kapunk. Az így előállított (VIII) általános képletű fenol-származékot ezután védett aminoalkohollal kapcsoljuk össze, a reakció eredményeként (IX) általános képletű védett aminocsoportot tartalmazó származékhoz jutunk. Ezen kapcsolási reakciót az 1. példában ismertetett művelet ismerteti. A (IX) általános képletű alkoholban lévő amin védőcsoport kiválasztása a szakember szokásos ismereti körébe tartozik. Az általában alkalmazott amin védőcsoportokra példákat mutat be például Greene T. W. fentiekben említett műve, valamint az ebben hivatkozott referenciák. A (VIII) általános képletű fenol-származék és a (IX) általános képletű védett amin vegyület kapcsolása a szakember számára jól ismert módszerekkel történhet, azonban a kapcsolást előnyösen az úgynevezett Mitsunobu reakció szerint végezzük. Ezen reakciót általában szobahőmérsékleten (vagy

amennyiben szükséges, magasabb hőmérsékleten) keverés közben végezzük dehidratálószer, mint például sztöchiometrikus mennyiségű diazokarboxil vegyület, mint 1,1'-(azodikarbonil)-dipiperidin (ADDP) és egy foszfin, mint például trifenil-foszfin jelenlétében. A műveletet végezhetjük a reakcióval szemben közömbös oldószerben, így tetrahidrofuránban, dimetil-formamidban vagy szénhidrogén vagy halogénezett szénhidrogén oldószerben. Az így keletkezett (IX) általános képletű védett amincsoportot tartalmazó származékról ezután szokásos módon távolítjuk el a védőcsoportot, például ez történhet metánszulfonsavval vagy egyéb védőcsoport eltávolítására alkalmas szerrel a szakember számára jól ismert körülmények között, így végezhető hidrogenolízis megfelelő fém katalizátor, mint aktívszenes palládium jelenlétében közömbös oldószerben. A hidrogenolízist általában szobahőmérséklet és mintegy 90 °C között végezzük. A védőcsoport eltávolítására példaként szolgálhat a 2. példában ismertetett művelet.

A IVa-IVe. jelzésű reakcióvázlatok az I., II. és IV. reakcióvázlat szerint alkalmazott (II) általános képletű amin vegyületek különböző prekursorjainak előállítását mutatják be, ahol az R<sub>5</sub> heterociklusos csoport jelentése az alábbiakban megadottal azonos. Mint a fentiekben már említettük, hangsúlyozni kívánjuk, hogy a példák kizárólag a szemléltetés célját szolgálják az oltalmi kör korlátozása nélkül.

A tiazol, oxazol és imidazol funkciós csoportot hordozó (VIIa) általános képletű anizol-származékokat a IVa. reakcióvázlatban ismertetett példa szerint állíthatjuk elő, kiindulási anyagként (VIa) általános képletű megfelelően szubsztituált tioamid-, amid- vagy amidin-származékot alkalmazva. Ezen tioamid-, amid- vagy amidin-származékok a szakember számára jól ismertek, a kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy ismert módszerekkel állíthatók elő. A (VIa) általános képlet alá tartozó tioamid-, amid- vagy amidin-származékot megfelelő  $\alpha$ -bróm-ketonnal ciklizálva az előállítani kívánt (VIIa) általános

nos képletű vegyületekhez jutunk. Ezen  $\alpha$ -bróm-ke-ton vegyületek a szakember számára szintén jól ismertek, a vegyületek a kereskedelmi forgalomban beszerezhetők, vagy a szakember számára ismert módszerekkel állíthatók elő.

Másik megoldásként a (VIIb) általános képletű tiazol, oxazol és imidazol térizomer-származékok a IVb. reakcióvázlatban bemutatott példa szerint állíthatók elő. A IVb. reakcióvázlat szerint a (VIb) általános képlet alá tartozó, megfelelően szubsztituált acilezett anizol-származékot szokásos módszerekkel  $\alpha$ -halogénezzük, előnyösen  $\alpha$ -brómozzuk, például a (VIb) általános képletű vegyületet tetrabutil-ammónium-tribromiddal (TBABBr<sub>3</sub>) vagy dibró-m-barbitursavval (DBBA) reagáltatva. Az így előállított (VIb') általános képlet alá tartozó  $\alpha$ -bróm-ke-ton vegyületet megfelelő tioamid-, amid- vagy amidin-származékkal kondenzálva (VIIb) általános képletű tiazol-, oxazol- vagy imidazol-származékot kapunk. A kondenzáció végezhető oldószer nélkül vagy előnyösen poláros oldószer, mint alkohol vagy halogénezett szénhidrogén, mint kloroform jelenlétében.

A (VIIc) általános képlet alá tartozó izoxazol vagy pirazol közbenső termékek a IVc. reakcióvázlatban bemutatott példa szerint állíthatók elő. A IVc. reakcióvázlat szerint VIc. általános képletű acilezett anizol-származékot megfelelően szubsztituált észterrel és koronaéterrel, például 18-korona-6-tal reagáltatunk egy szerves bázis, mint kálium-terc-butoxid jelenlétében, nemprotonos oldószeres közegben, így tetrahidrofuránban magasabb hőmérsékleten. Az így keletkezett (IVc') általános képlet alá tartozó diketo-származékot megfelelően szubsztituált hidrazin-származékkal vagy hidroxil-aminnal ciklizáljuk poláros oldószerben, így etanolban magasabb hőmérsékleten, amikor is (VIIc) általános képlet alá tartozó pirazol-származékot és ennek (VIIc') általános képlet alá tartozó tér izomerjét kapjuk.

A (VIId) általános képlet alá tartozó izoxazol vagy pirazol közbenső vegyületeket a IVd. reakcióvázlatban bemutatott példa szerint állíthatjuk elő. A

IVd. reakcióvázlat szerint megfelelően szubsztituált IVd. általános képlet alá tartozó diketo-származékot megfelelően szubsztituált hidrazin-származékkal vagy hidroxil-amminnal kondenzálunk, így (VIId) általános képlet alá tartozó fénol származékok keletkeznek. A (VIId) általános képletű diketo közbenső származék a kereskedelmi forgalomban beszerezhető, vagy ismert módszerekkel előállítható. A kondenzációs reakciót előnyösen poláros oldószerben, így etanolban végezzük magasabb hőmérsékleten. Egy (VIId) általános képlet alá tartozó vegyület előállítását a 35. példában mutatjuk be.

A (VIIe) általános képlet alá tartozó imidazol közbenső származékok vagy a (VIIe') általános képletű pirazol-származékok előállítását a IVe. reakcióvázlatban bemutatott példa szemlélteti. A IVe. reakcióvázlat szerint megfelelően szubsztituált (VIe) általános képlet alá tartozó bórsav-származékot megfelelően szubsztituált imidazollal vagy pirazol-származékkal reagáltatunk megfelelő katalizátor, előnyösen réz(II)-acetát jelenlétében, oldószerként halogénezett szénhidrogént, előnyösen diklór-metánt alkalmazva, amikor is (VIIe) általános képlet alá tartozó imidazol-származékot vagy (VIIe') általános képletű pirazol-származékot kapunk. A (VIe) általános képletű bórsav-származékok, valamint a megfelelően szubsztituált imidazol- vagy pirazol-származékok a kereskedelmi forgalomban beszerezhetőek, vagy ismert módszerrel állíthatók elő. A (VIIe') általános képlet alá tartozó vegyületek előállítására szemléltető példát mutat be az alábbiakban a 30. példa.

Az V. reakcióvázlat a (II) általános képlet alá tartozó amin vegyületek előállításának másik megoldását mutatja be, ahol kiindulási vegyületként megfelelően szubsztituált (X) általános képletű fluor-benzol-származékot alkalmazunk. A (X) általános képletű fluor-benzol-származékok a kereskedelmi forgalomban beszerezhetőek, vagy másik lehetőségként ismert módszerrel állíthatók elő. A (X) általános képletű fluor-benzol-származék építőelemként szolgál, amelyre a heterociklusos csoportot tartalmazó  $R_5$  szubsztituens felvihető,

majd az így nyert (XI) általános képletű vegyületet megfelelően szubsztituált amino-alkohollal reagáltatva (II) általános képletű vegyületekhez jutunk. Az amino-alkohol és a (XI) általános képletű fluor-benzol-származék reakcióját általában poláros aprotikus oldószerben, előnyösen dimetil-szulfoxidban végezzük magasabb hőmérsékleten szerves vagy szervetlen bázis, előnyösen kálium-terc-butoxid jelenlétében. Az V. reakcióvázlat szerinti, a (II) általános képletű aminvegyületek előállítására szolgáló műveletet a 28. és 29. példák szemléltetik.

Az Va. reakcióvázlat szemlélteti az V. reakcióvázlatban bemutatott (XI) általános képlet alá tartozó heterociklusos amin vegyületek prekursorjának előállítását, ahol a képletben  $R_5$  jelentése piridazin-3-on-csoport. Az Va. reakcióvázlat szerint a kiindulási vegyületként alkalmazott (Xa) általános képletű fluor-benzol vegyületet hidrazin-hidrátal kondenzáltatjuk poláros, protikus oldószerben, mint etanolban magasabb hőmérsékleten, így (XIa) általános képletű amin prekuzort kapunk. A (XIa) általános képlet alá tartozó prekursorok előállítására szemléltető példát mutat be a 28. példa.

A (II) általános képletű amin közbenső termékek általánosan alkalmazható, másik előállítási eljárását szemlélteti a VI. reakcióvázlat, ahol kiindulási anyagként (XII) általános képlet alá tartozó védett amin vegyületet reagáltatunk. A (XII) általános képletű védett amin vegyületek ismert módszerrel állíthatók elő. A (XII) általános képletű vegyületben a funkciós csoportok oly módon vannak megválasztva, hogy belőle a (IX) általános képletű amin vegyületek előállíthatók legyenek, a (IX) általános képletű vegyületek alkalmazhatók azután a (IX) általános képletű védett amin vegyületek előállítására, amelyben az  $R_5$  szubsztituált heterociklusos csoport már jelen van. Ezen heterociklusos csoportokat tartalmazó vegyületek előállítását a VIa-VId. reakcióvázlatok mutatják be. Általában a (XII) általános képletű védett amin kiindulási vegyületet, ahol a képletben X jelentése egy vegyértékkötés, oly módon

állítjuk elő, hogy a kereskedelmi forgalomban beszerezhető fenil-alkil-amin kiindulási vegyületet megfelelő származékká alakítjuk át. Egy ilyen származékká való átalakítást mutat be az alábbiakban a 11. példa. Amennyiben X jelentése oxigénatom, úgy a (XII) általános képletű védett amin származékok előállításánál általában úgy járunk el, hogy Mitsunobu kapcsolási reakciót végzünk megfelelően szubsztituált kereskedelmi forgalomban beszerezhető fenol vegyülettel és etanol-amin-származékkal. Ilyen kapcsolási reakciót szemléltet az alábbiakban bemutatott 20. példa.

A VIa. reakcióvázlat szerint (XIIa) általános képlet alá tartozó, amin védőcsoportot hordozó származékot szokásos Friedel-Crafts reakciókörülmények között acilezünk, így (XIIa') általános képletű acil-származékhoz jutunk. A szakember számára ezen acilezés jól ismert módon megy végbe, általában úgy járunk el, hogy (XIIa) általános képlet alá tartozó vegyületet megfelelően szubsztituált savkloriddal reagáltatunk egy Lewis-sav, mint alumínium(III)-klorid jelenlétében, a műveletet a reakcióval szemben közömbös oldószerben, így például diklór-metánban vagy hasonló halogénezett szénhidrogénben végzzük szobahőmérsékleten vagy ez alatt. Az így keletkezett (XIIa') általános képletű acilezett származékot ezután az acilcsoportban lévő ketocsoporthoz viszonyítva  $\alpha$ -helyzetben halogénezve (XIIa'') általános képletű  $\alpha$ -halogén-ke-ton vegyületet kapunk. Ezen  $\alpha$ -halogénezést, előnyösen  $\alpha$ -brómozást szokásos módszerekkel végezhetjük, előnyösen úgy járunk el, hogy a (XIIa) általános képletű vegyületet tetrabutil-ammónium-tribromiddal (TBABBr<sub>3</sub>) vagy dibrom-barbitursavval (DBBA) reagáltatjuk. Ezen  $\alpha$ -brómozásra szemléltető példát találunk a 21. példában leírva. Az ily módon előállított (XIIa'') általános képlet alá tartozó  $\alpha$ -bróm-ke-ton vegyületet ezután megfelelő tioamid, amid vagy amidin származékkal kondenzáltatva (IXa) általános képletű védett tiazol, oxazol vagy imidazol-származékot kapunk. A kondenzációs reakció végezhető oldószer nélkül (ami a termék tisztaságát fokozza és megkönnyíti a reakcióelegy

feldolgozását és tisztítását), de általában a kondenzációs reakciót a reakcióval szemben közömbös oldószerben végezzük, például etanolban, kloroformban vagy hasonló oldószerben. A kondenzációs reakcióra példát mutat be az alábbi 22. példa. Az ily módon előállított (IXa) általános képletű védett amin-származékról ezután a védőcsoportot a IV. reakcióvázlattal kapcsolatosan ismertetett módszer segítségével távolítjuk el. A védőcsoport eltávolítását szemlélteti a 23. példa.

A VIb. reakcióvázlat szerinti (IXb) általános képletű védett tiazol-származékok előállítása (XIIb) általános képlet alá tartozó, védett amincsoportot hordozó amidszármazékokból kiindulva történhet, e vegyületeket megfelelően szubsztituált dimetil-amino-dimetil-acetállal reagáltatjuk magasabb hőmérsékleten oldószertől mentes közegben, majd a reakcióelegyet szintén magasabb hőmérsékleten hidrazin-hidráttal kezeljük jégecetes közegben. Az ily módon keletkezett (IXb) általános képlet alá tartozó védett amin-származékokról a védőcsoport a IV. reakcióvázlatnál ismertetett módszerrel távolítható el.

A VIc. reakcióvázlat a IXc. általános képletű oxadiazol vegyületek előállítását mutatja be, ennek során úgy járunk el, hogy megfelelően szubsztituált (XIIc) általános képletű hidrazid vegyületeket savkloriddal reagáltatunk standard körülmények között, így például egy bázis, előnyösen szerves bázis, mint trietil-amin jelenlétében, a reakciót közömbös szerves oldószerben, mint diklór-metánban végezzük. Amennyiben szükséges, a keletkezett diacil-hidrazid közbenső terméket ezután ciklizálószerrel, mint triflin-anhidriddel kezeljük, amikor is gyűrűzáródás következik be. Az így előállított (IXc) általános képletű védett amin-származékról a védőcsoportot a IV. reakcióvázlatnál ismertetett módszerrel távolítjuk el. A (IXc) általános képletű védett amin-származékok előállítását, valamint a védőcsoport eltávolítását a 24-27. példák szemléltetik olyan esetben, ahol Y jelentése  $-CH_2-$  csoport.

A VIId. reakcióvázlat szemlélteti a (IXd) általános képletű védett tiazol-, oxazol- vagy imidazol-származékok előállítását, aholis kiindulási anyagként (XIId) általános képletű nitril vegyületből indulunk ki. A (XIId) általános képletű nitril-vegyületek előállítása a kereskedelmi forgalomban beszerezhető fenol- és etanol-amin származékokból kiindulva történik, a kiindulási vegyületeket a fentiekben említett Mitsunobu kapcsolási reakcióval kapcsoljuk össze. A (XIId) általános képletű nitril-származékok redukcióját például fém-hidriddel, mint diizobutil-alumínium-hidriddel (DIBAL-H) végezzük a reakcióval szemben közömbös szénhidrogén oldószerben, így toluolban vagy hexánban, vagy halogénezett szénhidrogén oldószerben, mint diklór-metánban, így (XIId') általános képletű aldehid-származékokhoz jutunk. Az így előállított (XIId') általános képletű aldehid vegyületeket ezután  $\alpha$ -helyzetben halogénezve (XIId'')  $\alpha$ -halogén-aldehidhez jutunk. Az  $\alpha$ -halogénezést előnyösen a VIa. reakcióvázlatnál leírtak szerint végezzük. Az így nyert előnyös (XIId'') általános képletű  $\alpha$ -bróm-aldehidet ezután megfelelő tioamiddal, amiddal vagy amidin vegyülettel kondenzáltatjuk, amikor is (IXd) általános képlet alá tartozó védett tiazol, oxazol vagy imidazol származékot kapunk; előnyösen a VIa. reakcióvázlatnál ismertetett módszer szerint járunk el. Az így keletkezett (IXd) általános képletű védett amin-származékról ezután a védőcsoportot eltávolítjuk, e műveletnél a IV. reakcióvázlatnál leírtak szerint járunk el.

Az (I) általános képletű vegyületek, valamint ezek különböző közbenső termékeinek elkülönítését és tisztítását a szakember számára jól ismert szokásos módszerekkel végezzük. Így például alkalmazható a szakember számára jól ismert kromatográfiás művelet (HPLC, oszlopkromatográfia, ahol abszorbenseket, mint szilikagélt alkalmazunk, vékonyréteg-kromatográfia), végezhető átkristályosítás, valamint differenciális (azaz folyadék-folyadék) extrakciós módszer.

## Kísérleti rész

### Kémiai előállítások

A találmány szerinti megoldásokat az alábbi példák szemléltetik. Hangsúlyozni kívánjuk azonban, hogy a találmány oltalmi köre nem korlátozódik a példák speciális részleteire, minthogy a szakember számára nyilvánvaló, hogy a leírást figyelembe véve egyéb variációk is lehetségesek.

#### 1. példa

##### **{2-[4-(4-Metil-oxazol-2-il)-fenoxi]-etil}-karbamidsav-benzil-észter [(1) képletű vegyület]**

322 mg (1,02 mmol) [2-(4-karbamoil-fenoxi)-etil]-karbamidsav-benzil-észtert és 3,8 g (20,4 mmol) 1-bróm-2,2-dimetoxi-propánt gömblombikba töltünk, majd az elegyet mintegy 30 percig mintegy 130 °C hőmérsékleten hőkezeljük. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük és vízhez öntjük. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. Az így nyert nyers terméket oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (hexán/etil-acetát 1:1) 167 mg előállítani kívánt oxazol termékhez jutunk (hozam: 47 %); LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 353.1.

#### 2. példa

##### **2-[4-(4-Metil-oxazol-2-il)-fenoxi]-etil-amin [(2) képletű vegyület]**

166 mg (0,47 mmol) 1. példa szerint előállított {2-[4-(4-metil-oxazol-2-il)-fenoxi]-etil}-karbamidsav-benzil-észter 5 ml metanollal készült oldatához 50 mg 10 %-os Pd/C-t, valamint 192 mg (2,4 mmol) 1,4-ciklohexadiént adunk. Az elegyet mintegy 16 óra hosszat keverjük, ezután diatómaföldön átszűrjük, a szűrőt metanollal mossuk. A szűrletet vákuumban szárazra betöményítve 92 mg cím szerinti vegyülethez jutunk (hozam: 90 %); az  $^1\text{H-NMR}$  vizsgálat szerint a termék tisztának mutatkozott, a terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben. LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 219,2.

### 3. példa

#### 4-Hidroxi-tiobenzamid [(3) képletű vegyület]

5,00 g (41,9 mmol) 4-hidroxi-benzonitrilt, 7,02 g (41,9 mmol) dietil-tiofoszforsavat és 8 ml vizet gömblombikba töltünk, majd az elegyet keverés közben mintegy 80 °C hőmérsékleten 30 percig hőkezeljük. 10 ml víz hozzáadása után a szuszpenziót további 1 óra hosszat hőkezeljük. Az elegyet ezután szobahőmérsékleten 16 óra hosszat keverjük, majd víz és dietil-éter/etil-acetát 1:1 arányú elegyével extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. Az így nyert szilárd anyagot oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, hexán/etil-acetát) 5,54 g terméket különítünk el sárga színű szilárd anyag formájában (hozam: 87 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 6,74 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 7,83 (d, 2H, J = 8,7 Hz).

### 4. példa

#### 4-(4-Fenil-tiazol-2-il)-fenol [(4) képletű vegyület]

520 mg (2,61 mmol) 2-bróm-acetofenon és 400 mg (2,61 mmol) 4-hidroxi-tiobenzamid 10 ml etanollal készült oldatát gömblombikban visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. 1 óra eltelte után a reakcióelegyet mintegy 35 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd további 12 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet ezután vákuumban betöményítve olajhoz jutunk, ezt etil-acetát és metilén-klorid elegyében feloldjuk és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mosuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. Az így nyert nyers olajat oszlopkromatográfiás művelettel tisztítjuk (szilikagél, metilén-klorid → 2 % metanol/metilén-klorid). 516 mg cím szerinti vegyületet különítünk el fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 78 %). LRMS ([M+H]<sup>+</sup>) = 254,1.

## 5. példa

### **Benzil-{2-[4-(4-fenil-tiazol-2-il)-fenoxi]-etil}-karbamát [(5) képletű vegyület]**

516 mg (2,03 mmol) 4-(4-fenil-tiazol-2-il)-fenol 6,8 ml toluollal készült oldatához 786 mg (3,00 mmol) trifenil-foszfint és 585 mg (3,00 mmol) N-(2-hidroxi-etil)-karbamátot adunk. Az oldatot mintegy 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd 757 mg (3,00 mmol) 1,1-(azodikarbonil)-dipiperidint adunk hozzá. Az elegyet mintegy 0 °C hőmérsékleten mintegy 10 percig keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A viszkózus oldathoz 6,8 ml toluolt és 6,8 ml tetrahidrofuránt adunk. A reakcióelegyet mintegy 48 óra hosszat tovább keverjük, majd a szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük, a szűrőlepenyt minimális mennyiségű toluol/tetrahidrofurán 1:1 arányú elegyével mossuk. A szűrletet vákuumban betöményítve félszilárd anyagot kapunk, ezt oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, metilén-klorid → 2 % metanol/metilén-klorid) 396 mg tiszta termékhez jutunk (hozam: 45 %). LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 430,9.

## 6. példa

### **2-[4-(4-Fenil-tiazol-2-il)-fenoxi]-etil-amin [(6) képletű vegyület]**

396 mg (0,92 mmol) benzil-{2-[4-(4-fenil-tiazol-2-il)-fenoxi]-etil}-karbamát 4,6 ml metilén-kloriddal készült oldatához 0,895 ml (13,8 mmol) metánszulfonsavat csepegtetve homogén sárga színű oldathoz jutunk. A reakcióelegyet mintegy 16 óra hosszat keverjük, ezután metilén-kloriddal meghígítjuk, majd normál nátrium-hidroxid-oldattal a pH-t 12-13-as értékre állítjuk. Az elegyet metilén-kloriddal extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. Az így nyert nyers terméket oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, metilén-klorid → 2 % metanol/metilén-klorid) 213 mg cím szerinti vegyületet kapunk (hozam: 78 %). LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 297,2.

### 7. példa

**Benzil-{2-[4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-etil}-karbamát [(7) képletű vegyület]**

112 mg (1,18 mmol) acetamidin-hidrokloridot, 160 mg (0,39 mmol) benzil-[2-(4-bróm-acetil-fenoxi)-etil]-karbamátot és 80,3 mg (1,18 mmol) nátrium-etoxidot gömblombikba töltünk, a komponenseket etanolban feloldjuk és mintegy 2 óra hosszat mintegy 80 °C hőmérsékleten hőkezeljük. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd a heterogén elegyet szűrjük. A szűrletet vákuumban betöményítve olajat kapunk, ezt oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, 5 % metanol/metilén-klorid → 10 % metanol/metilén-klorid) 92 mg előállítani kívánt vegyülethez jutunk (hozam: 64 %). LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 352,2.

### 8. példa

**2-[4-(2-Metil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-etil-amin [(8) képletű vegyület]**

Nitrogéngázzal átöblített Parr-féle edénybe 78 mg (0,22 mmol) benzil-{2-[4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-etil}-karbamát 15 ml metanollal készült oldatát és egy adagban 20 mg 10 %-os Pd/C-t töltünk. A reakcióelegyet  $3,1 \cdot 10^5$  Pa nyomáson mintegy 4 óra hosszat hidrogénezzük. A reakcióelegyet ezután diatómaföldön átszűrjük, a szűrőt metanollal mossuk. A szűrletet vákuumban betöményítve 49 mg cím szerinti vegyületet kapunk (hozam: 100 %), amit további tisztítás nélkül használunk fel. LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 218,2.

### 9. példa

**N-[2-(4-Acetil-fenil)-etil]-acetamid [(9) képletű vegyület]**

500 ml térfogatú lánggal szárított lombikba 6,53 g (40,0 mmol) N-fenetil-acetamidot adunk, 65 ml metilén-kloridban feloldjuk, majd egy adagban 7,22 g (92,0 mmol) acetyl-kloridot adunk hozzá. Az így nyert oldatot mintegy 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd részletekben 30 perc alatt 18,1 g (136 mmol)

alumínium-kloridot adunk hozzá. Az oldatot mintegy 0 °C hőmérsékleten mintegy 5 percig keverjük, majd a jeges fürdő eltávolítása után az elegyet visszafolyatató hűtő alkalmazásával mintegy 30 percig forraljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, jeges vízhez öntjük, 10 percig végzett keverés után 2x100 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat egymást követően vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. 7,52 g fehér színű szilárd termék képződik (hozam: 92 %); az NMR vizsgálat szerint a termék mintegy 90 % tisztaságú, az így nyert anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben. LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 206,2.

#### 10. példa

##### N-[2-(4-Bróm-acetil-fenil)-etil]-acetamid [(10) képletű vegyület]

7,23 g (35,2 mmol) N-[2-(4-acetil-fenil)-etil]-acetamidot gömblombikba töltünk, majd 120 ml metilén-klorid és 60 ml metanol elegyében feloldjuk. Egy adagban 17,0 g (35,2 mmol) tetrabutil-ammónium-tribromidot adva az oldathoz az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Az illó komponenseket ezután vákuumban eltávolítva olajhoz jutunk, ezt 100 ml metilén-kloridban újra szuszpendáljuk és 125 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk. Az egyesített vizes extraktumokat 3x100 ml metilén-kloriddal visszaextraháljuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. Az így nyert nyers olajat oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, metilén-klorid → 7 % metanol/metilén-klorid) és az így nyert anyagot 110 ml vízzel mosva 8,27 g tiszta terméket kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 83 %). LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 283,0, 284,9.

#### 11. példa

##### N-{2-[4-(2-Fenil-tiazol-4-il)-fenil]-etil}-acetamid [(11) képletű vegyület]

Gömbblombikban 357 mg (2,60 mmol) tiobenzamidot és 740 mg (2,60 mmol) N-{2-(4-bróm-acetil-fenil)-etil}-acetamidot 30 ml etanollal elegyítünk, majd az elegyet mintegy 80 °C hőmérsékleten 3 óra hosszat hőkezeljük. A reakcióelegyet ezután vákuumban betöményítve 838 mg csaknem fehér színű szilárd terméket kapunk (hozam: 100 %); az NMR vizsgálat szerint a termék tisztasága megfelelő; az így nyert anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben. LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 323,2.

### 12. példa

#### 2-{4-(2-Fenil-tiazol-4-il)-fenil}-etil-amin [(12) képletű vegyület]

838 mg (2,60 mmol) N-{2-[4-(2-fenil-tiazol-4-il)-fenil]-etil}-acetamidot gömbblombikba töltünk, ehhez 5,0 ml koncentrált HCl-t adunk, majd a keletkezett oldatot 16 óra hosszat mintegy 120 °C hőmérsékleten hőkezeljük. Az oldatot ezután 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, 5 normál nátrium-hidroxiddal a pH-t 12-es értékre állítjuk, majd metilén-kloriddal négyszer extrahálunk. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. Az így nyert nyers terméket oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, metilén-klorid → 20 % metanol/metilén-klorid) 617 mg terméket kapunk (hozam: 85 %). LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 281,2.

### 13. példa

#### N-(1,1-Dimetil-2-fenil-etil)-2,2,2-trifluor-acetamid [(13) képletű vegyület]

5,0 g (26,9 mmol) fentermin-hidrokloridot és 7,0 ml (86,2 mmol) piridint 500 ml térfogatú, lánggal szárított lombikba töltünk, majd a komponenseket 100 ml metilén-kloridban feloldjuk. Az így nyert oldatot mintegy 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, ezután mintegy 4 perc alatt 7,6 ml (53,9 mmol) trifluor-ecetsav-anhidridet csepegtetünk az oldathoz. Az elegyet ezután mintegy 0 °C hőmérsékleten 5 percig keverjük, majd a jeges fürdőt ezután eltávolítjuk. A re-

akcióelegyet szobahőmérsékleten mintegy 90 percig keverjük, majd ismét 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, ezután 100 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot adagolunk hozzá. A szerves és vizes fázist elkülönítjük, a vizes fázist 100 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. 6,35 g fehér színű szilárd terméket kapunk (hozam: 96 %), amit további tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben. LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 244,2.

#### 14. példa

**N-[2-(4-Acetil-fenil)-1,1-dimetil-etil]-2,2,2-trifluor-acetamid [(14)  
képletű vegyület]**

5,93 g (24,2 mmol) N-(1,1-dimetil-2-fenil-etil)-2,2,2-trifluor-acetamidot, 4,00 g (55,6 mmol) acetil-kloridot és metilén-kloridot töltünk 250 ml térfogatú, lánggal szárított lombikba. Az így nyert oldatot mintegy 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd mintegy 30 perc alatt részletekben 11,0 g (82,2 mmol) alumínium(III)-kloridot adagolunk hozzá. Az adagolás közben az oldat színe zöldesbarnára változik. Az adagolás befejeződése után az oldatot visszafolyató hűtő alkalmazásával mintegy 30 percig forraljuk, ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, majd 300 ml jeges vízhez öntjük. Az elegyet 10 percig keverjük, majd 125 ml metilén-klorid hozzáadása után a fázisokat szétválasztjuk. A vizes fázist további 125 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat egymást követően vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük majd vákuumban betöményítjük. Az így nyert 6,9 g olajat (hozam: 99 %) további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben; NMR vizsgálattal a termék tisztasága mintegy 85 %; LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 288,2.

### 15. példa

**N-[2-(Bróm-acetil-fenil)-1,1-dimetil-etil]-2,2,2-trifluor-acetamid [(15) képletű vegyület]**

6,90 g (21,0 mmol) N-(1,1-dimetil-2-fenil-etil)-2,2,2-trifluor-acetamidot gömblombikba töltünk, majd 66 ml metilén-klorid és 33 ml metanol elegyében feloldjuk. Az oldathoz egy adagban 10,6 g (22,0 mmol) tetrabutyl-ammónium-tribromidot adunk, majd az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Az illó komponenseket ezután vákuumban betöményítjük, a maradékként kapott olajat 100 ml metilén-kloridban újra szuszpendáljuk, majd 125 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk. A vizes extraktumokat 3x10 ml metilén-kloriddal újra extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A visszamaradó olajat oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, 60 % metilén-klorid/hexán → 10 % etil-acetát/metilén-klorid) 5,18 g terméket kapunk, az így nyert anyagot hexánból átkristályosítva 3,14 g tiszta vegyületet kapunk fehér színű pelyhes szilárd anyag formájában (hozam: 41 %).

### 16. példa

**N-{1,1-Dimetil-2-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenil]-etil}-2,2,2-trifluor-acetamid [(16) képletű vegyület]**

388 mg (1,06 mmol) N-[2-(bróm-acetil-fenil)-1,1-dimetil-etil]-2,2,2-trifluor-acetamidot és 80 mg (1,06 mmol) tioacetamidot gömblombikba töltünk, a komponenseket 10 ml etanolban feloldjuk, majd az elegyet mintegy 2,5 óra hosszat mintegy 80 °C hőmérsékleten hőkezeljük. A reakcióelegyet ezután vákuumban betöményítjük, a visszamaradó olajat további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakciólépésben. LRMS ( $[M+1]^+$ ) = 343,2.

### 17. példa

#### **1,1-Dimetil-2-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenil]-etil-amin [(17) képletű vegyület]**

Mintegy 362 mg (1,06 mmol) N-{1,1-dimetil-2-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenil]-etil}-2,2,2-trifluor-acetamidot gömblombikba töltünk, 7,5 ml metanol/tetrahidrofuran 2:1 térfogatarányú elegyével szuszpendáljuk, majd 3,2 ml (15 ekvivalens) 5 normál nátrium-hidroxid-oldatot csepegtetünk hozzá. A színtelenből aranybarna színűre változott oldatot egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vákuumban betöményítve az illó komponenseket eltávolítjuk, a maradékot etil-acetát és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát elegyével kirázzuk. A vizes fázist elkülönítjük, majd etil-acetáttal kétszer mossuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; így 242 mg terméket kapunk (hozam: 93 % a két lépésre számítva); a terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben. LRMS ( $[M+1]^+$ ) = 247,3.

### 18. példa

#### **terc-Butil-{2-[4-(5-metil-4H-[1,2,4] triazol-3-il-metil)-fenoxi]-etil}-karbamát [(18) képletű vegyület]**

605 mg (2,05 mmol) terc-butil-[2-(4-karbamoil-metil-fenoxi)-etil]-karbamátot és 5 ml N,N-dimetil-acetamid-dimetil-acetált elegyítünk, majd az elegyet mintegy 120 °C hőmérsékleten mintegy 90 percig hőkezeljük. A narancssárga színű oldatot ezután hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd vákuumban betöményítjük. Az így nyert olajat 6 ml ecetsavban feloldjuk, az oldathoz 0,20 ml (4,10 mmol) hidrazin-hidrátot adunk. Az elegyet ezután mintegy 90 percig mintegy 90 °C hőmérsékleten hőkezeljük, ezután vízhez öntjük és 5 normál nátrium-hidroxid-oldattal a pH-t 7-es értékre állítjuk. A keletkezett anyagot etil-acetát és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal ki-

rázzuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. Az így nyert nyers terméket oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, kloroform  $\rightarrow$  4 % metanol/kloroform) 403 mg előállítani kívánt termékhez jutunk (hozam: 59 %). LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 333,2.

### 19. példa

**2-[4-(5-Metil-4H-[1,2,4] triazol-3-ilmetil)-fenoxi]-etil-amin [(19) képletű vegyület]**

380 mg (1,14 mmol) terc-butil-{2-[4-(5-metil-4H-[1,2,4] triazol-3-ilmetil)-fenoxi]-etil}-karbamát 10 ml metilén-kloriddal készült oldatához 1,7 ml trifluor-ecetsavat adunk. Az így nyert elegyet mintegy 30 percig keverjük, majd vákuumban betöményítjük. A visszamaradó nyers olajat etil-acetátban feloldjuk, az oldat pH-ját vizes nátrium-hidroxid-oldattal 10-es értékre állítjuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; így 120 mg amin terméket kapunk (hozam: 45 %). LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 233,1.

### 20. példa

**Benzil-[2-(4-acetil-fenoxi)-etil]-karbamát [(20) képletű vegyület]**

Mechanikus keverővel ellátott gömblombikba 5,00 g (36,7 mmol) 4-hidrox-acetofenont töltünk, ezt 122 ml toluolban feloldjuk, az oldathoz 14,4 g (55,1 mmol) trifenil-foszfint és 10,8 g (55,1 mmol) benzil-N-(2-hidrox-etil)-karbamátot adunk. A reakcióelegyet 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd egy adagban 13,9 g (55,1 mmol) 1,1'-(azodikarbonil)-dipiperidint adunk hozzá. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 10 percig tartó keverés után újabb adag 122 ml toluolt és 122 ml tetrahidrofuránt adunk a sűrű narancssárga oldathoz. Az elegyet további 24 óra hosszat keverjük, a szilárd

anyagot szűrőssel eltávolítjuk. A szűrletet vákuumban betöményítve, majd a keletkezett szilárd anyagot oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (szilika-gél, hexán → hexán/etil-acetát 2:1) 9,68 g előállítani kívánt terméket kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 84 %); LRMS ( $[M-1]^+$ ) = 312,2.

## 21. példa

**Benzil-[2-(4-bróm-acetil-fenoxi)-etil]-karbamát [(21) képletű vegyület]**

10,2 g (32,5 mmol) benzil-[2-(4-acetil-fenoxi)-etil]-karbamátot 100 ml metilén-klorid és 50 ml metanol elegyében feloldunk, majd az oldathoz egy adagban 15,7 g (32,5 mmol) tetrabutyl-ammónium-tribromidot adunk. A reakcióelegyet mintegy 16 óra hosszat keverjük, majd vízzel meghígítjuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  oldattal mossuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; a nyers maradékot oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (szilika-gél, hexán → hexán/etil-acetát 2:1) 11,5 g színtelen olajhoz jutunk, ami állás közben megszilárdul (hozam: 90 %).

## 22. példa

**Benzil-{2-[4-(2-metil-oxazol-4-il)-fenoxi]-etil}-karbamát [(22) képletű vegyület]**

2,95 g (50,0 mmol) acetamidot és 1,20 g (3,06 mmol) benzil-[2-(4-bróm-acetil-fenoxi)-etil]-karbamátot töltünk gömblombikba, majd az elegyet mintegy 90 percig mintegy 130 °C hőmérsékleten hőkezeljük. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, a keletkezett narancssárga színű szilárd anyagot etil-acetát és víz elegyével felvesszük, majd etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A visszamaradó nyers szilárd anyagot oszlopkromato-

gráfiás művelettel tisztítva (szilikagél, metilén-klorid → 10 % etil-acetát/metilén-klorid) 621 mg terméket kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 58 %). LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 353,3.

### 23. példa

#### 2-[4-(2-Metil-oxazol-4-il)-fenoxi]-etil-amin [(23) képletű vegyület]

788 mg (2,07 mmol) benzil-{2-[4-(2-metil-oxazol-4-il)-fenoxi]-etil}-karbamátot gömblombikba töltünk, a lombikot nitrogéngázzal átáramoltatjuk, majd 200 mg 20 tömeg%-os Pd/C-t, 15 ml etil-acetátot és 5 ml metanolt töltünk a lombikba. 0,90 ml (9,60 mmol) 1,4-ciklohexadién hozzáadása után az oldatot szobahőmérsékleten mintegy 1 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet ezután diatómaföldön átszűrjük, a szűrőlepenyt metanollal mossuk. A szűrletet vákuumban betöményítve és a maradékot oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, metilén-klorid → 20 % metanol/metilén-klorid) 456 mg előállítani kívánt terméket kapunk (hozam: 89 %). LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 247,2.

### 24. példa

#### [2-[4-[2-[(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil]-metil-amino]-2-oxo-etil]-fenoxi]-etil]-imidodikarbonsav-bisz-(1,1-dimetil-etil)-észter [(24) képletű vegyület]

7,78 g (37,3 mmol) 2-[4-(2-amino-etoxi)-fenil]-N-metil-acetamidot töltünk gömblombikba, az acetamidot 30 ml dimetil-szulfoxidban feloldjuk, majd szobahőmérsékleten egy adagban 12,2 g (55,9 mmol) di-terc-butyl-dikarbonátot adunk hozzá. A reakcióelegyet mintegy 90 percig keverjük, ekkor 4,56 g (37,3 mmol) dimetil-amino-piridint és újabb adag (8,14 g, 37,3 mmol) di-terc-butyl-dikarbonátot adunk hozzá. 4 óra eltelte után újabb adag (12,2 g, 55,9 mmol) dimetil-amino-piridint adunk az elegyhez, majd egy éjszakán át keverjük. Az elegyet ezután 150 ml dietil-éterrel meghígítjuk és 150 ml vízhez öntjük. A vízes fázist dietil-éterrel kétszer extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűr-

jük, majd vákuumban betöményítjük. A keletkezett nyers terméket oszlop-kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, 5 % etil-acetát/hexán → 35 % etil-acetát/hexán) 11,5 g előállítani kívánt vegyületet kapunk (22,6 mmol).

### 25. példa

#### 4- [2-bisz [(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil] -amino] -etoxi-benzolecetsav- -hidrazid [(25) képletű vegyület]

3,10 g (6,09 mmol) [2- [4- [2- [ [(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil] -metil-amino] -2-oxoetil] -fenoxi] -etil] -imidodikarbonsav-bisz(1,1-dimetil-etil)-észter 30 ml metanollal készült oldatát tartalmazó gömblombikba 1,03 ml (21,3 mmol) hidrazin-monohidrátot csepegtetünk. Az így nyert oldatot egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban betöményítjük. A visszamaradó olajat metilén-klorid és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát elegyével felvesszük, majd metilén-kloriddal extraháljuk. A nyers terméket oszlop-kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, metilén-klorid → 5 % metanol/metilén-klorid) 1,63 g előállítani kívánt vegyületet kapunk olaj formájában; ami állás közben kikristályosodik.

### 26. példa

#### 4- [2-(bisz [(1,1-Dimetil-etoxi)-karbonil] -amino] -etoxi] -benzolecetsav- -2-benzoil-hidrazid [(26) képletű vegyület]

760 mg (1,86 mmol) 4- [2-bisz [(1,1-dimetil-etoxi)-karbonil] -amino] -etoxi-benzolecetsav-hidrazid 20 ml diklór-metánnal készült oldatához 0,258 ml (2,22 mmol) benzoil-kloridot és 0,310 ml (2,22 mmol) trietil-amint adunk. Az oldatot mintegy 24 óra hosszat keverjük, ekkor telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meghígítjuk, majd metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; a visszamaradó nyers szilárd anyagot oszlop-kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, hexán → 50 % etil-

-acetát/hexán) 451 mg terméket kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 47 %). LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 512,1.

### 27. példa

**2-[4-(5-Fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil)-fenoxi]-etil-amin [(27) képletű vegyület]**

435 mg (0,847 mmol) 4-[2-(bis[(1,1-dimetil-etoxi)-karbonil]-amino)-etoxi]-benzolecetsav-2-benzoil-hidrazid 12 ml metilén-kloriddal készült oldathoz 0,150 ml (1,86 mmol) piridint adunk. Az elegyet mintegy -10 °C hőmérsékletre lehűtjük, ezután 0,299 ml (1,78 mmol) triflinsav-anhidridet csepegtünk hozzá. Az adagolás befejezése után a hűtéshez használt fürdőt eltávolítjuk, a reakcióelegyet egy további óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet ezután telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meghígítjuk, majd metilén-kloriddal háromszor extraháljuk. Az egyesített extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A nyers anyagot oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, metilén-klorid → 20 % metanol/metilén-klorid) 60 mg cím szerinti amin vegyületet kapunk (hozam: 25 %). LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 296,1.

### 28. példa

**6-(4-Fluor-fenil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-on [(28) képletű vegyület]**

4,90 g (25,0 mmol) 4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-vajsavat és 1,70 ml (35,0 mmol) hidrazin-hidrátot töltünk gömblombikba, a komponenseket 50 ml etanolban feloldjuk, majd a reakcióelegyet mintegy 90 percig mintegy 80 °C hőmérsékleten hőkezeljük. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd vákuumban betöményítjük. A keletkezett szilárd anyagot 10 ml etanolban szuszpendáljuk, 10 perc keverés után az elegyet leszűrve 4,14 g (21,5 mmol) tiszta terméket kapunk (hozam: 86 %). LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 193,2; olvadáspont: 191-193 °C.

### 29. példa

#### 6-[4-(2-Amino-etoxi)-fenil]-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-on [(29) képletű vegyület]

Lánggal szárított gömblombikba 1,7 ml (28,1 mmol) etanol-amint 9,5 ml dimetil-szulfoxidban feloldunk, majd az oldathoz 3,3 g (28,1 mmol) 95 %-os kálium-terc-butoxidot adunk. Az elegyet 10 percig mintegy 65 °C hőmérsékleten keverjük, majd 3,6 g (18,7 mmol) 6-(4-fluor-fenil)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ont adunk hozzá. A sötét színű oldatot mintegy 12 óra hosszat mintegy 80 °C hőmérsékleten tartjuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük. Víz hozzáadása után a keletkezett barna színű szilárd anyagot szűrővel eltávolítjuk. A keletkezett nyers szilárd anyagot oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, 5 % metanol/diklór-metán → 15 % metanol/diklór-metán) 1,5 g fehér színű szilárd terméket kapunk (hozam: 34 %). LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 234,2.

### 30. példa

#### 1-(4-Metoxi-fenil)-1H-pirazol [(30) képletű vegyület]

240 mg (3,52 mmol) pirazolt, 1,07 g (7,04 mmol) 4-metoxi-fenil-bórsavat, 4 Å molekulaszűrőt (1,35 aktivált por) és 570 µl (7,04 mmol) piridint töltünk lánggal szárított lombikba, a komponenseket metilén-kloridban feloldjuk és 960 mg (5,28 mmol) réz(II)-acetátot adunk hozzá. A reakcióelegyet mintegy 2 napig szobahőmérsékleten keverjük, majd diatómaföldön átszűrjük. A szűrletet vákuumban betöményítve és oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél, 8 % etil-acetát/hexán izokratikus) 381 mg cím szerinti vegyületet kapunk (2,18 mmol, hozam: 62 %). LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 175,2.

### 31. példa

#### 4-Pirazol-1-il-fenol [(31) képletű vegyület]

400 mg (2,30 mmol) 30. példa szerint előállított 1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazolt 8 ml metilén-kloridban feloldunk, majd az oldatot -78 °C hőmérsék-

letre lehűtjük. Mintegy 5 perc alatt bór-tribromid oldatot (metilén-kloriddal készült 1,0 mol/l koncentrációjú, 5,05 ml) csepegtetünk fenti oldathoz, amikor is az oldat színe barnára változik. A reakcióelegyet mintegy 30 percig keverjük, ezután a hűtéshez használt fürdőt eltávolítjuk, az elegyet további 3 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, ezután vízhez öntjük, a keletkezett elegy pH-ját mintegy 8-as értékre állítjuk. Az elegyet 3x25 ml metilén-kloriddal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A keletkezett nyers terméket oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (25 % etil-acetát/hexán) 183 mg előállítani kívánt vegyületet kapunk olaj formájában (hozam: 50 %). LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 161,1.

### 32. példa

#### 2-(4-Pirazol-1-il-fenoxi)-etil-amin [(32) képletű vegyület]

175 mg (1,09 mmol) 4-pirazol-1-il-fenolt tartalmazó gömblombikba 3,6 ml toluolt, 430 mg (1,64 mmol) trifenil-foszfint és 320 mg (1,64 mmol) benzil-N-(2-hidroxi-etil)-karbamátot adunk. Az oldatot ezután 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd 414 mg (1,64 mmol) 1,1'-(azodikarbonil)-dipiperidint adunk hozzá. Az elegyet mintegy 10 percig mintegy 0 °C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A viszkózus oldathoz 3,6 ml toluolt és 3,6 ml tetrahidrofuránt adunk. A reakcióelegyet mintegy 48 óra hosszat keverjük, a csapadékként leváló szilárd anyagot szűrjük, majd minimális térfogatú toluol/tetrahidrofurán 1:1 arányú elegyével mossuk. A szűrletet vákuumban betöményítve [2-(4-pirazol-1-il-fenoxi)-etil]-karbamidsav-benzil-észtert kapunk olaj formájában, az így nyert anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

Fentiek szerint előállított 1,23 g nyers benzil-észtert 5 ml metanolban feloldunk, majd az oldathoz 350 mg 10 %-os Pd/C-t és 315 mg (5,0 mmol) ammónium-formátot adunk. Az elegyet ezután mintegy 16 óra hosszat keverjük,

ezután diatómaföldön átszűrjük. A szűrletet vákuumban betöményítve a maradékot vízben szuszpendáljuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A visszamaradó nyers terméket oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (15 % metanol/metilén-klorid) 130 mg előállítani kívánt vegyületet kapunk (hozam: 57 % a két lépésre számítva).

### 33. példa

#### 2-[4-(5-Trifluor-metil-1H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil-amin [(33) képletű vegyület]

836 mg (13,7 mmol) etanol-amint töltünk lánggal szárított gömblombikba, az etanol-amint 2,7 ml dimetil-szulfoxidban feloldjuk, majd az oldathoz 1,54 g (13,7 mmol) 95 %-os kálium-terc-butoxidot adunk. Az elegyet mintegy 65 °C hőmérsékleten mintegy 10 percig keverjük, majd 630 mg (2,74 mmol) 5-(4-fluor-fenil)-3-trifluor-metil-1H-pirazolt adunk hozzá. A sötét színű oldatot mintegy 18 óra hosszat mintegy 85 °C hőmérsékleten hőkezeljük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni. Víz hozzáadása után a keletkezett barna színű szilárd anyagot szűrőssel elkülönítjük. Az így nyert nyers terméket oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (5 % metanol/diklór-metán → 20 % metanol/diklór-metán) 255 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 25 %). LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 272,2.

### 34. példa

#### 4-[1,2,3]-Tiadiazol-4-il-fenol [(34) képletű vegyület]

1,06 g (5,50 mmol) 4-(4-metoxi-fenil)-[1,2,3]tiadiazol 20 ml metilén-kloriddal készült oldatát -78 °C hőmérsékletre lehűtjük. Az oldathoz bór-tribromid oldatot csepegtetve (metilén-kloriddal készült 1,0 mol/l koncentrációjú, 12,1 ml) barna színű oldatot kapunk. A reakcióelegyet mintegy 15 percig keverjük, ekkor a hűtéshez használt fürdőt eltávolítjuk és egy további 12 óra hosszat az elegyet szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ekkor vízhez öntjük, az

elegy pH-ját mintegy 6-os értékre állítjuk. Az elegyet 3x100 ml metilén-kloriddal extrahálva, az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáttal szárítva, szűrve és vákuumban betöményítve 924 mg előállítani kívánt cím szerinti vegyületet kapunk barnás színű szilárd anyag formájában (hozam: 94 %). LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 179,1.

### 35. példa

#### 2-(4-[1,2,3]-Tiadiazol-4-il-fenoxi)-etil-amin [(35) képletű vegyület]

875 mg (4,90 mmol) 4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenolt gömblombikba töltünk, ehhez 16 ml toluolt, 1,93 g (7,36 mmol) trifenil-foszfint és 1,44 g (7,36 mmol) benzil-N-(2-hidroxi-etil)-karbamátot adunk. Az oldatot 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, és 1,86 g (7,36 mmol) 1,1'-(azodikarbonil)-dipiperidint adunk hozzá. Az elegyet mintegy 10 percig mintegy 0 °C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A viszkózus oldathoz újabb 16 ml toluol adagot és 16 ml tetrahidrofuránt adunk. A reakcióelegyet 48 óra hosszat keverjük, a keletkezett szilárd csapadékot szűrőssel elkülönítjük, majd minimális térfogatú toluol/tetrahidrofurán 1:1 arányú eleggyel mossuk. A szűrletet vákuumban betöményítve nyers termékhez jutunk, ezt oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (50 % hexán/etil-acetát) 3,0 g [2-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-fenoxi)-etil]-karbamidsav-benzil-észtert kapunk; hozam: 57 %.

Az így nyert tisztított benzil-észtert 7 ml metilén-kloridban feloldjuk, az oldathoz 1,35 ml (20,9 mmol) metánszulfonsavat adunk. Az oldatot mintegy 2 óra hosszat mintegy 35 °C hőmérsékleten hőkezeljük, ezután metilén-kloriddal és vízzel meghígítjuk. 5 normál nátrium-hidroxid-oldattal a pH-t mintegy 12-es értékre állítjuk, ezután az elegyet metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékként kapott nyers terméket oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (20 % metanol/metilén-klorid) 168 mg előállítani kívánt amin termékhez jutunk (hozam: 59 %). LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 222,2.

**36. példa****4-(4-Metoxi-fenil)-izoxazol [(36) képletű vegyület]**

1,45 g (10,5 mmol) kálium-karbonátot és 14 ml etanolt töltünk egy gömb-lombikba. Az elegyhez 730 mg (10,5 mmol) hidroxil-amin-hidrokloridot és 1,25 g (7,00 mmol) 2-(4-metoxi-fenil)-malon-dialdehydet adunk. A reakcióelegyet 3 óra hosszat mintegy 80 °C hőmérsékleten hőkezeljük, ezután vákuumban térfogatának mintegy negyed részére betöményítjük, majd víz és etil-acetát elegyével kirázzuk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük és vákuumban betöményítjük; így sötét színű olajat kapunk. A nyers olajat oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva 1,06 g előállítani kívánt vegyületet kapunk (86 %); LRMS ( $[M-H]^+$ ) = 174,1.

**37. példa****4-Izoxazol-4-il-fenol [(37) képletű vegyület]**

1,30 g (8,73 mmol) D,L-metionint, 1,02 g (5,82 mmol) 4-(4-metoxi-fenil)-izoxazolt és 24 ml metánszulfonsavat egy gömb-lombikban elegyítünk. Az így kapott oldatot 18 óra hosszat mintegy 70 °C hőmérsékleten hőkezeljük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni és jeges vízhez töltjük. Az elegyet 4-es pH-ra állítjuk, majd a heterogén elegyet leszűrjük. A szilárd anyagot vízzel mosva és szárítva 640 mg cím szerinti vegyülethez jutunk csaknem fehér színű szilárd anyag formájában. LRMS ( $[M-H]^+$ ) = 160,0.

**38. példa****[2-(4-Izoxazol-4-il-fenoxi)-etil]-karbamidsav-benzil-észter [(38) képletű vegyület]**

570 mg (3,54 mmol) 4-izoxazol-4-il-fenolt gömb-lombikba töltünk, ehhez 12 ml toluolt, 1,39 g (5,30 mmol) trifenil-foszfint és 1,04 g (5,30 mmol) N-(2-hidroxi-etil)-karbamátot adunk. Az oldatot mintegy 0 °C hőmérsékletre lehűtjük, majd 1,34 g (5,30 mmol) 1,1'-(azodikarbonil)-dipiperidint adunk hozzá. Az

elegyet ezután mintegy 0 °C hőmérsékleten mintegy 10 percig keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. A viszkózus oldathoz újabb 12 ml toluol adagot és 12 ml tetrahidrofuránt adunk. A reakcióelegyet mintegy 24 óra hosszat keverjük, ezután a csapadék formájában leváló szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük és minimális térfogatú toluol/tetrahidrofurán 1:1 arányú eleggyel mossuk. A szűrletet betöményítve és a maradékként kapott nyers terméket oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (30 % etil-acetát/hexán) 1,06 g előállítani kívánt terméket kapunk fehér színű szilárd anyag formájában (hozam: 88 %).

### 39. példa

#### 2-(4-Izoxazol-4-il-fenoxi)-etil-amin [(39) képletű vegyület]

1,00 g (2,81 mmol) [2-(4-izoxazol-4-il-fenoxi)-etil]-karbamidsav-benzil-észtert 14 ml metilén-kloridban feloldunk, ehhez 2,73 ml (42,2 mmol) metánszulfonsavat adunk. Az így nyert elegyet mintegy 35 °C hőmérsékletre felmelegítjük, 2 óra hosszat ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd metilén-kloriddal és vízzel meghígítjuk. Az elegy pH-ját 5 normál nátrium-hidroxid-oldattal mintegy 12-es értékre állítjuk, az elegyet ezután metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. Az így nyert nyers terméket oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (20 % metanol/metilén-klorid) 202 mg előállítani kívánt amin vegyülethez jutunk (hozam: 53 %). LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 205,3.

Az (I) általános képletű vegyületek a I., II. és III. reakcióvázlat szerinti általános előállítási módszerekkel állíthatók elő, ezen módszereket A), B) és C) módszerként jelöljük; e műveletekhez megfelelő prekursorokat alkalmazunk, ezeket az 1-38. példák szemléltetik, vagy alkalmazhatók analóg vegyületek is.

**A) módszer (I. reakcióvázlat)**

**(R)-1-(6-Klór-piridin-3-il)-2-{2-[4-(4-fenil-tiazol-2-il)-fenoxi]-etil-amino}-etanol [(A-1) képletű vegyület]**

73,0 mg (0,477 mmol) (R)-2-klór-5-oxiranil-piridint (5 541 197 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) valamint 212 mg (0,716 mmol) 4. példa szerint előállított 2-[4-(4-fenil-tiazol-2-il)-fenoxi]-etil-amint gömblombikba töltünk, a komponenseket 5 ml etanolban feloldjuk, majd az elegyet mintegy 16 óra hosszat mintegy 80 °C hőmérsékleten hőkezeljük. Az oldatot ezután vákuumban betöményítjük, az így nyert nyers olajat oszlopkromatográfiás művelettel tisztítjuk (metilén-klorid → 2 % metilén-klorid/metanol); így 107 mg cím szerinti vegyületet kapunk fehér színű szilárd termék formájában (0,236 mmol, hozam: 50 %). LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 452,2.

A fentiekben az A) módszernél leírtak szerint eljárva és különböző kiindulási vegyületeket alkalmazva állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

(R)-2-{2-[4-(4-benzofurán-2-il-tiazol-2-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-(6-klór-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{2-[4-(4-bifenil-4-il-tiazol-2-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-(6-klór-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{2-[4-(2-butyl-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-(6-klór-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{2-[4-(2-terc-butyl-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-(6-klór-piridin-3-il-etanol;

(R)-N-[2-klór-5-(2-{1,1-dimetil-2-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenil]-etil-amino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-metánszulfonamid;

(R)-N-[2-klór-5-(2-{1,1-dimetil-2-[4-(2-fenil-tiazol-4-il)-fenil]-etil-amino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-metánszulfonamid;

(R)-N-[2-klór-5-(2-{2-[4-(2-etil-oxazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-metánszulfonamid;

(R)-N-[2-klór-5-(2-{2-[4-(2-etil-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-metánszulfonamid;

(R)-N-[2-klór-5-(2-{2-[4-(2-etil-tiazol-4-il)-fenil]-1,1-dimetil-etil-amino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-metánszulfonamid;

(R)-N-[2-klór-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-izopropil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etil)-fenil]-metánszulfonamid;

(R)-N-[2-klór-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-izopropil-oxazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etil)-fenil]-metánszulfonamid;

(R)-N-[2-klór-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etil)-fenil]-metánszulfonamid;

(R)-N-[2-klór-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-metil-oxazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etil)-fenil]-metánszulfonamid;

(R)-N-[2-klór-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etil)-fenil]-metánszulfonamid;

(R)-N-(2-klór-5-{1-hidroxi-2-[2-(4-oxazol-4-il-fenoxi)-etil-amino]-etil}-fenil)-metánszulfonamid;

(R)-N-(2-klór-5-{1-hidroxi-2-{2-[4-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etil)-fenil]-metánszulfonamid;

(R)-N-(2-klór-5-{1-hidroxi-2-{2-[4-(2-piridin-3-il-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etil)-fenil]-metánszulfonamid;

(R)-N-(2-klór-5-{1-hidroxi-2-{2-[4-(2-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etil)-fenil]-metánszulfonamid;

(R)-N-(2-klór-5-{1-hidroxi-2-[2-(4-tiazol-4-il-fenoxi)-etil-amino]-etil}-fenil)-metánszulfonamid és

(R)-N-(2-klór-5-{1-hidroxi-2-{2-[4-(2-trifluor-metil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etil)-fenil]-metánszulfonamid.

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{2-[4-(2-ciklopentil-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 1,1-dimetil-2-[ 4-(2-metil-tiazol-4-il)-  
-fenil] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 1,1-dimetil-2-[ 4-oxazol-4-il)-fenoxi] -etil-  
-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2,5-dimetil-oxazol-4-il)-fenoxi] -etil-  
-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 1,1-dimetil-2-[ 4-oxazol-5-il)-fenoxi] -etil-  
-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 1,1-dimetil-2-[ 4-(2-fenil-tiazol-4-il)-  
-fenil] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-etil-oxazol-4-il)-fenoxi] -etil-ami-  
no } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-(2-{ 4-[ 2-etil-piridin-4-il)-tiazol-4-il] -  
-fenoxi } -etil-amino)-etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 3-(2-etil-tiazol-4-il)-fenoxi] -etil-ami-  
no } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(4-etil-tiazol-2-il)-fenoxi] -etil-ami-  
no } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-etil-tiazol-4-il)-fenoxi] -etil-ami-  
no } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-etil-tiazol-4-il)-fenil] -etil-amino } -  
-etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-etil-tiazol-4-il)-fenil] -1,1-dimetil-  
-etil-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-izopropil-1H-imidazol-4-il)-  
-fenoxi] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-izopropil-oxazol-4-il)-fenoxi] -etil-  
-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-izopropil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-  
-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-(2-{ 4-[ 2-(4-metoxi-fenil)-tiazol-4-il ] -  
-fenoxi } -etil-amino)-etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2'-metil- [ 2,4' ] bitiazolil-4-il)-  
-fenoxi ] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi ] -  
-etil-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-metil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-  
-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(5-metil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-  
-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-(2-{ 4-[ 2-(2-metil-propán-2-szulfonil-metil)-  
-tiazol-4-il ] -fenoxi } -etil-amino)-etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(4-metil-tiazol-2-il)-fenoxi ] -etil-ami-  
no } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 3-(2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-ami-  
no } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-ami-  
no } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenil ] -etil-ami-  
no } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(5-metil-1H- [ 1,2,4 ] triazol-3-il-  
-metil)-fenoxi ] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-[ 2-(4-oxazol-4-il-fenoxi)-etil-amino ] -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-[ 2-(4-oxazol-5-il-fenoxi)-etil-amino ] -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-fenetil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-  
-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi] -  
-etil-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(5-fenil- [ 1,3,4 ] oxadiazol-2-il-metil)-  
-fenoxi] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(4-fenil-tiazol-2-il)-fenoxi] -etil-ami-  
no } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 3-(2-fenil-tiazol-4-il)-fenoxi] -etil-ami-  
no } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-fenil-tiazol-4-il)-fenoxi] -etil-ami-  
no } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-fenil-tiazol-4-il)-fenil] -etil-ami-  
no } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-propil-tiazol-4-il)-fenoxi] -etil-  
-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(1H-pirazol-3-il)-fenoxi] -etil-amino } -  
-etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-piridin-3-il-1H-imidazol-4-il)-  
-fenoxi] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-  
-fenoxi] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 3-(2-piridin-3-il-tiazol-4-il)-fenoxi] -  
-etil-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 3-(2-piridin-4-il-tiazol-4-il)-fenoxi] -  
-etil-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-piridin-3-il-tiazol-4-il)-fenoxi] -  
-etil-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-piridin-4-il-tiazol-4-il)-fenoxi] -  
-etil-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-piridin-3-il-tiazol-4-il)-fenil ] -etil-  
-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-[ 2-(4-tiazol-2-il-fenoxi)-etil-amino ] -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-[ 2-(4-tiazol-4-il-fenoxi)-etil-amino ] -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-tiofén-2-il-1H-imidazol-4-il)-  
-fenoxi ] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-tiofén-2-il-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-  
-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-p-tolil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-  
-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(4-p-tolil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-  
-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-trifluor-metil-1H-imidazol-4-il)-  
-fenoxi ] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-(2-{ 3-[ 2-(4-trifluor-metil-fenil)-tiazol-4-il ] -  
-fenoxi } -etil-amino)-etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-(2-{ 4-[ 2-(4-trifluor-metil-fenil)-tiazol-4-il ] -  
-fenoxi } -etil-amino)-etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-trifluor-metil-tiazol-4-il)-fenil ] -  
-etil-amino } -etanol;

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(2-trifluor-metil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -  
-etil-amino } -etanol; és

(R)-1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{ 2-[ 4-(4-trifluor-metil-tiazol-2-il)-fenoxi ] -  
-etil-amino } -etanol.

## B) Módszer (II. reakcióvázlat)

(R)-N-[ 5-(1-(terc-Butil-dimetil-szilanil-oxi)-2-{ 2-[ 4-(2-metil-tiazol-4-  
-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etil)-piridin-2-il ] -acetamid [(B-1) képletű ve-  
gyület]

175 mg (0,747 mmol) 2-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amint és 231 mg (0,498 mmol) toluol-4-szulfonsav-2-(6-acetil-amino-piridin-3-il)-2-(terc-butil-dimetil-szilanil-oxi)-etil-észtert egy gömblombikba töltünk, a komponenseket 0,50 ml dimetil-szulfoxidban feloldjuk, majd egy adagban 0,105 ml (0,600 mmol) diizopropil-etil-amint adunk hozzá. Az így nyert elegyet mintegy 16 óra hosszat mintegy 80 °C hőmérsékleten hőkezeljük, ezután dietil-éter és víz elegyével kirázzuk. A vizes fázist dietil-éterrel négyszer extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A keletkezett fehér színű szilárd terméket oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (metilén-klorid → 10 % metanol/metilén-klorid) 117 mg előállítani kívánt vegyületet kapunk (hozam: 45 %). LRMS ( $[M+1]^+$ ) = 527,1.

**(R)-N-[5-(1-Hidroxi-2-{2-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etil)-piridin-2-il]-acetamid [(B-2) képletű vegyület]**

115 mg (0,218 mmol) (R)-N-[5-(1-(terc-butil-dimetil-szilanil-oxi)-2-{2-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etil)-piridin-2-il]-acetamid 1,5 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához szobahőmérsékleten 0,65 ml tetrabutil-ammónium-fluorid oldatot adunk (tetrahidrofuránnal készült 1,0 mol/l koncentrációjú, 0,65 mmol). Az így nyert oldatot mintegy 2,5 óra hosszat keverjük, majd a reakcióelegyet etil-acetát és víz elegyével kirázzuk. Az elegy pH-ját mintegy 10-11-es értékre állítjuk, a vizes fázist ezután etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. Az így nyert nyers terméket oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (metilén-klorid → 20 % metanol/metilén-klorid) 75 mg előállítani kívánt vegyületet kapunk (hozam: 83 %); LRMS ( $[M+1]^+$ ) = 413,2.

**(R)-1-(6-Amino-piridin-3-il)-2-{4-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etanol [(B-3) képletű vegyület]**

74 mg (0,18 mmol) (R)-N-[5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etil)-piridin-2-il]-acetamidot töltünk egy gömblombikba, ezt 1,0 ml etanolban feloldjuk, majd az oldathoz 1,0 ml 2 normál nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet ezután mintegy 80 °C hőmérsékleten mintegy 20 percig hőkezeljük, ezután vízzel meghígítjuk, a pH-t mintegy 11-es értékre állítjuk. A vizes fázist metilén-kloriddal négyszer extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (metilén-klorid → 20 % metanol/metilén-klorid) 49 mg előállítani kívánt vegyületet kapunk (hozam: 74 %). LRMS ( $[M+1]^+$ ) = 371,2.

**C) Módszer (III. reakcióvázlat)**

**2-{2-[4-(4-Fenil-tiazol-2-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-etanol [(B-4) képletű vegyület]**

107 mg (236 mmol) 1-(6-klór-piridin-3-il)-2-{2-(4-fenil-tiazol-2-il)-fenoxi]-etil-amino}-etanolt nitrogéngázzal átöblített gömblombikba töltünk, majd 2,3 ml metanol, 0,5 ml THF és 0,5 ml etil-acetát elegyében feloldjuk. Ezután 107 mg 10 %-os aktívszenes palládiumot (100 tömeg%) és 149 mg (2,36 mmol) ammónium-formátot adunk az oldathoz. A reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük, ezután diatómaföldön átszűrjük, a szűrőlepenyt etil-acetáttal mosuk. A szűrletet betöményítve fehér színű szilárd anyagot kapunk, ezt oszlopkromatográfiás művelettel tisztítva (metilén-klorid → 4 % metanol/metilén-klorid) 44 mg halványsárga színű szilárd anyagot kapunk (44 %). LRMS ( $[M+H]^+$ ) = 418,3.

A C) módszernél ismertetett művelet szerint eljárva és a megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazva az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

(R)-1-(6-amino-piridin-3-il)-2-{2-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-{2-[4-(2-piridin-3-il-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-{2-[4-(2-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-{2-[3-(2-piridin-3-il-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-{2-[3-(2-piridin-4-il-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-{2-[4-(2-piridin-3-il-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-{2-[4-(2-piridin-3-il-tiazol-4-il)-fenil]-etil-amino}-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-{2-[4-(2-piridin-4-il-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-[2-(4-[1,2,3]tiadiazol-5-il-fenoxi)-etil-amino]-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-[2-(4-tiazol-2-il-fenoxi)-etil-amino]-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-[2-(4-tiazol-4-il-fenoxi)-etil-amino]-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-{2-[4-(2-tiofén-2-il-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-{2-[4-(2-tiofén-2-il-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-{2-[4-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-fenoxi]-etil-amino}-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-{2-[4-(2-p-tolil-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-{ 2-[ 4-(4H [ 1,2,4] triazol-3-il)-fenoxi ] -etil-amino } -  
-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-{ 2-[ 4-(2-trifluor-metil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi ] -  
-etil-amino } -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-(2-{ 3-[ 2-(4-trifluor-metil-fenil)-tiazol-4-il ] -fenoxi } -  
-etil-amino)-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-(2-{ 4-[ 2-(4-trifluor-metil-fenil)-tiazol-4-il ] -fenoxi } -  
-etil-amino)-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-{ 2-[ 4-(5-trifluor-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi ] -etil-  
-amino } -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-{ 2-[ 4-(4-trifluor-metil-tiazol-2-il)-fenoxi ] -etil-ami-  
no } -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-{ 2-[ 4-(2-trifluor-metil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-ami-  
no } -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-{ 2-[ 4-(2-trifluor-metil-tiazol-4-il)-fenil ] -etil-ami-  
no } -etanol;

(R)-2-{ 2-[ 4-(4-benzofurán-2-il-tiazol-2-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-  
-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{ 2-[ 4-(2-benzil-oxi-metil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-  
-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{ 2-[ 4-(2-butil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-eta-  
nol;

(R)-2-{ 2-[ 4-(2-terc-butil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-  
-etanol;

(R)-2-{ 2-[ 4-(2-ciklopentil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-  
-etanol;

(R)-2-{ 1,1-dimetil-2-[ 4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenil ] -etil-amino } -1-  
-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{ 2-[ 4-(2,5-dimetil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-[ 1,1-dimetil-2-(4-oxazol-4-il-fenoxi)-etil-amino ] -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-[ 1,1-dimetil-2-(4-oxazol-5-il-fenoxi)-etil-amino ] -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{ 1,1-dimetil-2-[ 4-(2-fenil-tiazol-4-il)-fenil ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{ 2-[ 4-(2-etil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-(2-{ 4-[ 2-(2-etil-piridin-4-il)-tiazol-4-il ] -fenoxi } -etil-amino)-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{ 2-[ 3-(2-etil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{ 2-[ 4-(4-etil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{ 2-[ 4-(2-etil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{ 2-[ 4-(2-etil-tiazol-4-il)-fenil ] -1,1-dimetil-etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{ 2-[ 4-(2-etil-tiazol-4-il)-fenil ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{ 2-[ 4-(2-hidroxi-metil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-6-{ 4-[ 2-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-etil-amino)-etoxi ] -fenil } -4,5-dihidro-2H-piridazin-3-on;

(R)-2-{ 2-[ 4-(2-izopropil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{ 2-[ 4-(2-izopropil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-{ 2-[ 4-(2-izopropil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-metoxi-metil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-(2- { 4- [ 2-(4-metoxi-fenil)-tiazol-4-il ] -fenoxi } -etil-amino)-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2'-metil- [ 2,4' ] bitiazolil-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(5-metil- [ 1,3,4 ] oxadiazol-2-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 3-metil-4-oxazol-4-il-fenoxi)-etil-amino ] -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-metil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(5-metil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2-(2- { 4- [ 2-(2-metil-propán-2-szulfonil-metil)-tiazol-4-il ] -fenoxi } -etil-amino)-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(5-metil-1H- [ 1,2,4 ] triazol-3-il-metil)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(4-metil-tiazol-2-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 3-(2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenil ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(5-metil-4H- [ 1,2,4 ] triazol-3-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-  
-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- [ 2-(4- [ 1,3,4 ] oxadiazol-2-il-fenoxi)-etil-amino ] -1-piridin-3-il-eta-  
nol;

(R)-2- [ 2-(4-oxazol-2-il-fenoxi)-etil-amino ] -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- [ 2-(4-oxazol-4-il-fenoxi)-etil-amino ] -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- [ 2-(4-oxazol-5-il-fenoxi)-etil-amino ] -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-fenetil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-eta-  
nol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-  
-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 3-(2-fenil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-eta-  
nol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-fenil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-eta-  
nol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-fenil-tiazol-4-il)-fenil ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(4-fenil-tiazol-2-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-eta-  
nol;

(R)-2- { 2- [ 4-(5-fenil- [ 1,3,4 ] oxadiazol-2-il-metil)-fenoxi ] -etil-amino } -1-  
-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-propil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-eta-  
nol;

(R)-2- [ 2-(4-pirazol-3-il-fenoxi)-etil-amino ] -1-piridin-3-il-etanol; és

(R)-2- { 2- [ 4-(1H-pirazol-3-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol.

### Sóképzés

Az (I) általános képletű vegyületek hidrokloridsóját az alábbi példa sze-  
rint állíthatjuk elő.

40 mg (0,095 mmol) (R)-2-{2-[4-(4-fenil-tiazol-2-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-piridin-3-il-etanolt mintegy 3 ml metilén-kloridban feloldunk, az oldathoz dietil-éterrel készült HCl oldatot (0,28 ml, 0,28 mmol, 1,0 mol/l) csepegtetünk. A keletkezett zavaros szuszpenziót vákuumban betöményítve 47 mg fehér színű szilárd anyagot kapunk.

### **Biológiai vizsgálatok**

Az (I) általános képletű vegyületek, ezek sztereoizomerjei és prekurzorjai, valamint a vegyületek, sztereoizomerek és prekurzorok gyógyászatilag megfelelő sói gyakorlatban való alkalmazhatóságát legalább egy alábbi vizsgálattal igazolhatjuk.

#### **1. Vizsgálat**

##### **$\beta_3$ receptor szelektivitás vizsgálata a $\beta_1$ és $\beta_2$ adrenergiás receptorokkal szemben**

Az *in vitro* körülmények között mutatózó  $\beta_3$  receptor agonista hatást, valamint a  $\beta_1$  és  $\beta_2$  adrenergiás receptorokhoz viszonyított szelektivitást kínai hörcsög petefészek sejtekben határozzuk meg a gyűrűs adenzin monofoszfát (cAMP) akkumulációja alapján.

cDNS-sel transzfektált kínai hörcsögtől származó, humán  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  vagy  $\beta_3$  adrenergiás receptorokat expresszáló ovarium sejteket összefolyásig tenyész-tünk Ham-féle F12 tápközegben (előállító Gibco BRL, Life Technologies, Inc., Grand Island, NY) (összetétele: 10 % borjú embrió szérum, 500 mg/ml geneticin, 100 U/ml penicillin, 100 mg/ml sztrep-tomicin, valamint 250 ng/ml fungizon); a műveletet ismert módon végezzük (American Type Culture Catalog of Cell Lines and Hybridomas, 7. kiadás, 36. oldal (1992), ATCC CCL 61 CHO-K1]. A vizsgálati vegyületekből DMSO-val 25 mmol/l koncentrációjú törzsoldatot készítünk (0,1 % végső DMSO koncentráció), a törzsoldat hígítá-sához Ham-féle F12 tápközéget használunk, a hígított oldatot a sejtekhez  $10^{-10}$  és  $10^{-5}$  mol/l közötti dózisban adjuk  $10^{-5}$  mol/l izobutil-metil-xantin



egyidejű hozzáadásával a foszfodiészteráz aktivitás gátlására. A tápközeget és sejteket ezután 60 percig 37 °C hőmérsékleten inkubáljuk. Az inkubációs periódus végén a tápközeget leszívátjuk, majd a sejteket 0,01 normál HCl oldattal lizáljuk. A cAMP tartalmat a sejtekben ezután radioimmunológiai vizsgálattal (RIA) határozzuk meg, a vizsgálati készlet előállítója New England Nuclear cég (Burlington, MA). A sejtben lévő cAMP tartalom és a  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  vagy  $\beta_3$  adrenergiás receptort agonizáló hatás között közvetlen összefüggés áll fenn. Pozitív kontrollként  $10^{-5}$  mol/l koncentrációban nem-szelektív, teljes  $\beta$ -adrenergiás agonista hatású izoproterenolt használunk.

## 2. Vizsgálat

Számos G proteinhez kapcsolt receptor (GPCR) legalább két agonista affinitási állapotot mutat. A GPCR-hez kapcsolódó nagy affinitású agonista esetében szükség van arra, hogy a receptor a GDP-hez kötött heterotrimer G protein komplexszel kapcsolódjon össze, vagy azzal egyesüljön. Általában az alacsony affinitású agonista kötési helyre az jellemző, hogy a receptor nem kötött állapotban van. A nagy affinitású agonista kötési hely alacsony affinitású helyvé alakítható át GTP vagy ennek analógjainak hozzáadásával. Amennyiben nincs jelen agonista, úgy a G proteinek nagy affinitást mutattak a GDP-vel szemben. Agonista jelenlétében a G fehérjék GTP-vel szemben mutatnak nagy affinitást. Így amennyiben a receptor/G protein komplexhez agonistát és GTP-t adunk, úgy a GTP a GDP helyére lép be, és leválasztja a receptort a G proteintől. Az agonisták által előidézett két affinitási állapotot radioligandum versenyztető kötés vizsgálattal lehet kimutatni. Számos GPCR-rel szemben agonista hatású vegyületnél két helyen való illeszkedés figyelhető meg, a számításához a kereskedelmi forgalomban beszerezhető szoftver alkalmazható. A nagy affinitású hely ( $K_{iH}$ ) megfelel a G proteinhez kapcsolódott állapotnak, és a  $\beta_3$  adrenergiás receptorok esetében jó összhang áll fenn a cAMP akkumuláció stimulálására vonatkozó  $ED_{50}$  értékkel.

A [ $^{125}\text{I}$ ]cianopindolol (ICYP)  $\beta_3$  adrenergiás receptorokhoz való kötődésének gyengítésére alkalmas vegyületek kimutatására az alábbi radioligandum kötés vizsgálatot végezhetjük el.

### **Radioligandum kötés vizsgálatok**

#### **ICYP $\beta_3$ adrenergiás receptor versenyeztető kötés vizsgálata**

A [ $^{125}\text{I}$ ]CYP specifikus aktivitása 2000 Ci/mmol. Radiolízis hatására az ICYP nagymértékű bomlása következik be. Ezért a specifikus aktivitás mindig 2000 CI/mmol marad, azonban az idő előrehaladásával a koncentráció csökken. Az ICYP végső koncentrációja 250 pmol/l. Ezért 2,5 nmol/l törzsoldatot (10 x) kell készíteni. A [ $^{125}\text{I}$ ]CYP a New England Nuclear cégtől (Boston, MA) szerezhető be.

#### **Versenyeztetett vegyületek**

Egy 96-lyukú lemezen egy-négy vegyület vizsgálható tizenhárom versenyeztető görbét készítve. Egyetlen vegyület vizsgálata esetében az alábbi példát mutatjuk be.

[1. vegyület]

A 1,2     -10

B 1,2     -9,3

C 1,2     -9

D 1,2     -8,3

E 1,2     -8

F 1,2     -7,3

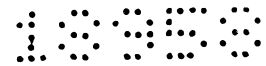
G 1,2     -7

H 1,2     -6,3

A 3,4     -6

B 3,4     -5

C 3,4     -4



D 1,3 pindolol

E 3,4 összes

A következő vegyület az F 3,4-ben kezdődne. A lemezre két pár összes és nem specifikus kötés vizsgálatot viszünk fel.

Az E 3,4 és G 7,8 jelzésű lyukak az összes megkötött cpm vizsgálatára szolgálnak.

A D 3,4 és H 7,8 jelzésű lyukak a nem specifikus kötés meghatározására szolgálnak, ehhez 100  $\mu\text{mol/l}$  pindololt alkalmazunk.

**Minden egyes lyukba az alábbi sorrendben a következő komponenseket adjuk:**

20  $\mu\text{l}$  pufferoldat az "összes" jelzésű lyukakba

20  $\mu\text{l}$  1 mmol/l pindolol a pindolol lyukakba.

20  $\mu\text{l}$  vizsgált vegyület minden koncentrációban a megfelelő lyukakba.

20  $\mu\text{l}$  2,5 nmol/l ICYP minden egyes lyukba.

160  $\mu\text{l}$  membrán 15  $\mu\text{g}$ /160  $\mu\text{l}$ -re hígítva.

### **Eljárás**

1. A vizsgálatot 96 lyukú Packard Unifilter lemezen készítjük elő, amely GF/C szűrőket tartalmaz (Packard; Meriden, CT) 96-lyukú mikrotiter lemez alkalmazásával.

2. Rázás közben szobahőmérsékleten 90-120 percig inkubálást végzünk.

3. Packard sejt-elkülönítő berendezést használunk (Packard; Meriden, CT), a mintákat leszívátjuk előre megnedvesített (0,3 % PEI) szűrő alkalmazásával.

4. Hideg mosópufferrel négyszer átmoszuk.

5. A lemezeket szárítjuk, majd 25  $\mu\text{l}$  Microscint oldatot (ICN Manufacturers cég; Costa Mesa, CA) adunk minden egyes lyukba.

6. Wallac béta lemez leolvasó (Wallac; Turku, Finnország) alkalmazásával a mintákban számlálást végzünk.

### **Kötő puffer**

50 mmol/l Hepes/10 mmol/l  $\text{MgCl}_2$ , pH: 7,4 (a törzsoldat 10-szeres hígításával készítve)

0,2 % BSA (V frakció)

Proteáz inhibitorok (a törzsoldat 100-szoros hígításával készítve)

100  $\mu\text{g/ml}$  bacitracin

100  $\mu\text{g/ml}$  benzamidin

5  $\mu\text{g/ml}$  aprotin

5  $\mu\text{g/ml}$  leupeptin.

### **Mosópuffer**

50 nmol/l Hepes/10 mmol/l  $\text{MgCl}_2$ , pH: 7,4; jéghideg (törzsoldatból 10-szeres hígítással készítve).

## **3. Vizsgálat**

### **Oxigén fogyasztás**

Mint ahogy az a szakember számára ismeretes, nagyobb energia kifejtésekor az állatok általában fokozott mennyiségű oxigént fogyasztanak. Ezen túlmenően emellett metabolikus fűtőanyagok, mint például glükóz és zsírsavak oxidáció révén  $\text{CO}_2$ -vé és  $\text{H}_2\text{O}$ -vá alakulnak, miközben egyidejűleg hő képződik, amely folyamatot általában a szakirodalomban termogenezis néven nevezik. Ennek értelmében ezen energia kifejtés mérésére állatoknál, ideértve a humán személyeket és az ember társállatait, mérik az oxigénfogyasztást, ami a hőképzés indirekt mértékét képezi; az állatoknál, így például humán személyeknél általában indirekt kalorimetria alkalmazható.

Az (I) általános képletű vegyületek, ezek sztereoizomerjei és prekursorjai, valamint a vegyületek, sztereoizomerek és prekursorok gyógyászatilag megfelelő sói által mutatott hőfejlesztéssel együttjáró válaszok értékelése az alábbi módszer szerint történhet hím Sprague-Dawley patkányok alkalmazásával (Charles River, Wilmington, MA).



Az állatok összes oxigénfogyasztása nyitott körű indirekt kaloriméterrel mérhető (Oxymax™, Columbus Instruments, Columbus, OH). A gáz érzékelőket nitrogéngázzal és gáz eleggyel (0,5 % szén-dioxid, 20,5 % oxigén, 79 % nitrogén; Abco Industrial Supplies cég, Waterford, CT) kalibráljuk minden egyes kísérletet megelőzően. 300-380 g testtömegű hím Sprague-Dawley patkányokat helyezünk a kaloriméter lezárt kamráiba (43x43x10 cm), majd a kamrákat aktivitást ellenőrző monitorokba helyezzük. A kamrákban a levegő áramlási sebessége: 1,6-1,7 liter/perc. A kaloriméter szoftver kiszámítja az oxigén fogyasztást (ml/kg/óra), a számításnál figyelembe véve a kamrán átáramló levegő áramlási sebességét, valamint a beáramló és az eltávozó levegőben lévő oxigéntartalom különbségét. Az aktivitást ellenőrző monitorok 15 infravörös fénysugárt ellenőriznek, a fénysugarak egymástól 2,5 cm távolságra minden egyes tengely irányban irányulnak; az állatok sétáló mozgását az esetben jegyezzük fel, amikor két egymás melletti fénysugár megszakad (ugyanazon fénysugárnak ismételt megszakadását nem jegyezzük fel), az eredményeket a megszámlált mozgások adják. Az alap oxigén fogyasztás és a sétáló mozgás aktivitás mérése 10 percenként történik 2,5-3 óra hosszat. Az alap mérések végén a kamrákat kinyitjuk, majd orális szondán keresztül a vizsgálati vegyületet (0,01-20 mg/kg, vízzel, 0,5 % metil-cellulóz oldattal vagy egyéb megfelelő vivőanyaggal készült oldat), vagy ekvivalens térfogatú vivőanyagot adunk be az állatoknak. A hatóanyaggal történő kezelés után 2-6 óra hosszat 10 percenként mérjük az oxigénfogyasztást és a sétáló mozgást. Az oxigénfogyasztásban mutatkozó százalékos elváltozást oly módon számítjuk ki, hogy a kezelés utáni értékek átlagát osztjuk az alap oxigénfogyasztással (a kezelés előtti értékek átlagát véve, azonban az első óra adatait figyelmen kívül hagyva). Az oxigén fogyasztási értékek közül kihagyjuk azon időszakokat, ahol a sétáló mozgás a 100-as értéket meghaladja. Az így számított értékek a nyugvó állapotban mutatott oxigénfogyasztás százalékos változását adják meg.

#### 4. Vizsgálat

##### Hipoglicémiás hatás vizsgálata

Az (I) általános képletű vegyületek hipoglicémiás hatását az alábbi módszerrel ellenőrizzük, ily módon meghatározva a dózis nagyságát egyéb vegyületekkel és standard anyagokkal összehasonlítva.

5-8 hetes korú C57 BL/6J-ob/ob egereket (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) standard állattartási körülmények között szobahőmérsékleten ötösével ketrecekbe helyezünk. Egy hétig tartó akklimatizáció után mérjük az állatok testtömegét; a kezelést megelőzően 25 µl vért veszünk le okuláris vérvétellel. A vérmintákat 2 % nátrium-heparin tartalmú nátrium-klorid-oldattal azonnal 1:5 arányban meghígítjuk, majd a csöveket jégen tartjuk. A vérmintákat 2 percig centrifugálva a vörösvérsejteket eltávolítjuk, majd a felülúszóban vizsgáljuk a glükóz koncentrációt, ehhez klinikai automatizált vizsgáló berendezést (Abbott Spectrum® CCx; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) alkalmazva. Az állatokat ezután újra csoportosítjuk, ketrecenként 5-5 állatot helyezve el; egy-egy ketrecbe hasonló glükóz átlagértéket mutató állatok kerülnek. Az egereket ezután 5 napig naponta kétszer vizsgálati vegyülettel kezeljük (0,01-20 mg/kg), pozitív kontrollként englitazont vagy ciglitazont használva (50 mg/kg p.o.) (4 467 902 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás; Sohda és munkatársai, Chem. Pharm. Bull., 32, 4460-4465 (1984)], kontrollként csak vivőanyagot adunk. A vizsgálati vegyületeket orális szondán keresztül adjuk be, vivőanyagként 0,5 tömeg/térfogat%-os metil-cellulóz oldatot alkalmazva vagy egyéb, célszerűen használható vivőanyagban feloldva. 5 nap eltelte után az állatokat ismét lemérjük, és vért veszünk le (okuláris úton), és fentiek szerint meghatározzuk a vércukor szintet. A plazma glükóz szintet az alábbi egyenlet segítségével számítjuk ki:

$$\text{plazma glükóz (mg/dl)} = \text{minta értéke} \times 5 \times 1,67 = 8,35 \times \text{minta értéke};$$

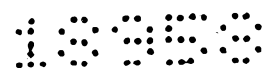
ahol 5 a hígítási faktor és 1,67 a plazma hematokrit korrekció (feltételezve, hogy a hematokrit értéke 40 %).

A vivőanyaggal kezelt állatok lényegében változatlanul hiperglicémiás glükóz szintet mutatnak (így például 300 mg/dl), ezzel szemben a pozitív kontroll állatoknál a glükóz szint csökkenése észlelhető (így például 130 mg/dl). A vizsgált vegyületek glükóz szint csökkentő hatását glükóz normalizálási százaléokban fejezzük ki. Így például a pozitív kontrollal azonos glükóz szint értékét 100 %-ként adjuk meg.

## 5. Vizsgálat

### $\beta_1$ és $\beta_2$ receptor szelektivitás

A  $\beta_1$  és  $\beta_2$  receptorokkal szemben *in vivo* körülmények között mutatott szelektivitást a vizsgált vegyületeknél a szívverés sebessége, vérnyomás, és plazma kálium koncentráció alapján határozzuk meg öntudatnál lévő patkányoknál, amelyekbe katétert helyezünk (300-400 g testtömegű hím patkányok, Sprague-Dawley). A katéterek behelyezése előtt a patkányokat pentobarbitállal (50-60 mg/kg i.p.) anesztetizáljuk, a bal nyaki verőérbe pedig PE<sub>50</sub> kanült vezetünk. A katétert szubkután vezetjük be, a nyak hátsó részén jön ki, a csövet heparin tartalmú nátrium-klorid-oldattal készült polivinil-pirrolidon oldattal töltjük meg, lánggal lezárjuk és letapasztjuk. A sebészeti beavatkozást követő 7. napon kezdjük a kísérleteket. A kísérlet napján a katétereket kinyitjuk és nátrium-klorid-oldattal öblítjük át. Legalább 30 perc eltelte után mérjük a szívverés és vérnyomás alapértékeket, a katétert egy nyomásátvivő berendezéshez kapcsolva; az eredményeket Grass 7-es modell poligráffal (Grass Medical Instruments, Quincy, MA) jegyezzük fel, egyidejűleg az artériás katéterből 0,5 ml vérmintát veszünk le az alapértékek meghatározására. Az alapértékek meghatározása után a vizsgálati vegyületet vagy vivőanyagot orális szondán keresztül adjuk be az állatoknak, majd 15, 30, 45 és 60 perc eltelte után vérnyomás mérést végzünk (a  $\beta_2$  aktivitás értékeléséhez), továbbá megállapítjuk a szívve-



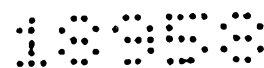
rés sebességét (a  $\beta_1$  aktivitás értékelésére); 30 és 60 perc eltelte után vérmin-tákat veszünk le a kálium meghatározáshoz ( $\beta_2$ ). Pozitív kontroll anyagként izoproterenolt használunk, ami nem szelektív  $\beta$  agonista; ebből 0,001 - 1 mg/kg dózisokat adunk be (vivőanyagként nátrium-klorid-oldatot használunk, az injekció beadása s.c. úton történik). A plazmában a káliumtartalom meghatá-rozása láng-spektrofotometriásan történik. A változások értékeléséhez a keze-lés után kapott értékekből levonjuk az alapértékeket.

## 6. Vizsgálat

### A bélmozgás csökkentő hatás vizsgálata

Az (I) általános képletű vegyületek csökkentik a bélmozgást, így eredmé-nyesen alkalmazhatók különböző gyomor- és bél rendellenességek kezelésére, ezek közül megemlíthető a túlérzékeny bélszindróma, gyomorfekély, nyelőcső gyulladás, gyomorhurut, nyombélgyulladás (ideértve a *Helicobacter pylori* által előidézett gyulladást), bélfekély (ideértve a gyulladásos bélbetegséget, a feké-lyes colitist, a Crohn-féle betegséget és végbélgyulladást), továbbá a gyomor-és bélfekélyek. Feltételezik, hogy a nem záróizomként működő simaizom ösz-szehúzódását a  $\beta_3$  adrenergiás receptorok aktivitása mediálja. Amennyiben ren-delkezésre áll olyan  $\beta_3$  specifikus agonista, amely csekély aktivitást mutat a  $\beta_1$  és  $\beta_2$  receptorokkal szemben, ezen agonista kedvező módon befolyásolhatja a bél motilitást anélkül, hogy egyidejűleg szív- és érrendszeri hatásokat idézne elő.

Az (I) általános képletű vegyületek *in vivo* körülmények között mutatott, bél motilitással kapcsolatos rendellenességek gátlására irányuló hatását az alábbi módszerrel határozhatjuk meg. 175-225 g testtömegű, 18 óra hosszát koplaltatott hím Sprague-Dawley féle patkányokat (CD) 0,01-20 mg/kg talál-mány szerinti vegyülettel vagy vivőanyaggal (desztillált víz) kezelünk, a kísér-leti oldatot p. o. úton beadva. 30 perccel a vizsgálati vegyületek beadása után a patkányoknak orálisan 0,25 ml nátrium-kromát oldatot adunk (mintegy 20 000



cpm  $^{51}\text{Cr}$ -t tartalmaz: specifikus aktivitása 350 mci/mg Cr; 0,9 %-os nátrium-klorid-oldatban). 20 perc eltelte után a patkányokat feláldozzuk, a nyelőcső, gyomorkapu és vakbél kapcsolódási pontokat lekötjük, a gyomrot és vékonybelet eltávolítjuk. A vékonybelet ezután 10 azonos hosszúságú darabra vágjuk, majd a gyomrot és a bél mindegyik darabját gamma-számlálóval vizsgálva megállapítjuk a radioaktivitás mértékét. A gyomor ürítés sebességét ezután minden egyes állatnál meghatározzuk, összehasonlítva a bél radioaktivitását a bélben és gyomorban együtt mért radioaktivitással. Emellett a radioaktív jelző vegyület eloszlásának geometriai középpontját megállapítva meghatározzuk a gyomron és bélen keresztül való áthaladás sebességét. A geometriai központot oly módon számítjuk ki, hogy minden egyes szegmensben megállapítjuk az  $^{51}\text{Cr}$  frakciók mennyiségét, ennek összegét megszorozzuk a szegmensek számával: így megkapjuk a geometriai középpontot, ami  $= S ((^{51}\text{Cr} \text{ frakció per szegmens}) \times (\text{szegmens szám}))$ . Ennél a számításnál a gyomrot tekintjük 0 számú szegmensnek, a tíz bélszegmens az 1-10 számot kapja. Így például a 0,0 geometriai centrum azt jelenti, hogy az  $^{51}\text{Cr}$  teljes mennyisége a gyomorban maradt. A két kísérlet adatait egyesítjük, majd statisztikus értékelést végzünk Dunnett-féle többszörös összehasonlító módszert alkalmazva.

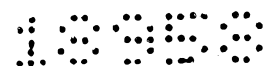
Másik megoldásként 175-225 g testtömegű hím Sprague-Dawley (CD) patkányokat egy éjszakán át tartó koplalást követően 8-as csoportokra osztunk, majd az állatokat metoxifluránnal anesztetizáljuk. Kisméretű alhasi bevágást végzünk, majd a pylorust lekötjük. A lekötés után azonnal a vizsgálati vegyület oldatát vagy a vivőanyagot (desztillált víz) adjuk be a proximális duodénumba injekció formájában. A vizsgálati vegyületekből 0,01 - 20 mg/kg testtömeg mennyiséget adunk be. A bevágást ezután lezárjuk, az állatokat hagyjuk magukhoz térni az anesztetizálásból. A lekötés után 2 óra elteltével a patkányokat feláldozzuk, majd a gyomor folyadékot összegyűjtjük és tisztára centrifugáljuk. Meghatározzuk a kiválasztott folyadék össz térfogatát, a savasságot 0,1 normál

nátrium-hidroxid-oldattal végzett titrálással határozzuk meg, automata titráló berendezést alkalmazva; a titrálást 7,0 pH-ig végezzük. A két kísérletből származó adatokat egyesítjük. Pozitív kontroll vegyületként a patkányok egy csoportjának szekrécióellenes, hisztamin  $H_2$  receptor antagonistá hatású cimetidint adunk be 10 mg/kg dózisban. A statisztikus értékeléseket Student-féle módszerrel végezzük.

Az elkülönített tengerimalac ileumból *in vitro* körülmények között megállapítjuk az összehúzódtott ileumra kifejtett relaxációs hatást, a vizsgálatot az alábbi módszerrel végezzük. Friss elkülönített tengerimalac ileum szegmenseket (mintegy 1,5 cm hosszúságúak) szerelünk fel szövetfürdőbe; a fürdő Tyrode-féle fiziológiai sóoldatot tartalmaz; az oldat hőmérséklete mintegy 30 °C, a levegőztetést folyamatosan végezzük oxigén:szén-dioxid 95:5 % arányú eleggyel. A szöveteket ezután 60-90 percig kiegyensúlyozzuk, 4,0 g terhelést alkalmazva, így stabil alapértéket állítunk be. A fürdőkhöz ezután hisztamint adagolunk kumulatív módon, a koncentrációt 1 nmol/l-től 10 mmol/l-ig növelve. A hisztamin hozzáadása után észlelt maximális feszültséget Grass fiziográfával (Grass Medical Instruments, Quincy, MA) mérjük. A szöveteket ezután Tyrode oldattal mossuk, az oldatot többször cserélve, az alap terhelést 4,0 g értékre állítjuk, amikor ismét stabil alapvonalat kapunk. Minden egyes szövet darabot ezután a vizsgálati vegyület valamely koncentrációjával (1 nmol/l - 10 mmol/l) vagy a vivőanyaggal kezeljük, 30 percig tartó kiegyensúlyozási szakasz után a hisztamin dózis-válasz görbét ezután ismételten felvesszük. A több kísérletből kapott eredményeket standardizáljuk (0-100 %) a kontroll szövetek maximális válaszához viszonyítva, az így nyert értékeket a maximális feszültség százalékaként kapjuk meg a hisztamin koncentráció logaritmusához viszonyítva a vizsgálati vegyületek jelenlétében illetőleg távollétében.

## 7. Vizsgálat

### Gyomorfekély elleni védelem



70-120 g testtömegű nőstény Sprague-Dawley patkányokat (Charles River, Wilmington, MA) alkalmazunk a kísérlethez; a táplálékot (de nem a vizet) megvonjuk az állatoktól; majd 90 percig a táplálékot hozzáférhetővé tesszük. Ezután a vizsgálati vegyület egyetlen dózisát adjuk p.o. úton (0,01-20 mg/kg, 1 ml/100 g térfogatban), majd indometacint (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) (60 mg/kg, 1 ml/100 g testtömeg) adunk szubkután injekció formájában. A kontrollként szereplő patkányok indometacin tartalmú szubkután injekciót és orálisan beadott vivőanyagot (0,5 % metil-cellulóz/desztillált víz) kapnak a  $\beta$ -adrenoceptor agonista vizsgálatnál. Az állatok ezután folyamatosan hozzáférhetnek a táplálékhoz, de vizet nem kapnak. Hat órával az indometacinnal történő kezelés után az állatokat feláldozzuk (a nyak eltörésével). A gyomrot kiveszünk, a nagyobb görbület mentén felvágjuk és 0,9 %-os nátrium-klorid-oldattal mossuk. A gyomor károsodást kívülálló megfigyelővel ellenőriztetjük, aki nem ismeri az állatok kezelését. 1 mm<sup>2</sup> beosztást mutató, átlátszó műanyag rácsot helyezünk a gyomor üregre, majd megállapítjuk a makroszkópos károsodású területet, amit a látható károsodás össz területeknét adunk meg mm<sup>2</sup>-ben kifejezve. Az így kapott értéket ezután a teljes gyomor üreg területszázalékában fejezzük ki.

## **8. Vizsgálat**

### **Antidepresszáns hatás vizsgálata**

20-25 g testtömegű hím CD1 egereket és 200-250 g testtömegű Sprague-Dawley patkányokat (Charles River, Wilmington, MA) alkalmazunk a kísérlethez. Az (I) általános képletű vizsgálati vegyületeket vízben feloldjuk. A vegyületeket 10 ml/kg térfogatban adjuk be az egereknek, a patkányok 2 ml/kg térfogatot kapnak. A kontroll állatokat vivőanyaggal kezeljük. Az antidepresszáns hatást az alábbi paraméterekben jelentkező pozitív változások igazolják.

### **(1) Rezerpin által előidézett alacsony testhőmérséklet antagonizálása**

Egereknek rezerpint adunk (2,5 mg/kg i.p., 1 %-os citromsavoldatban feloldva). A rektális hőmérsékletet 3,5 óra eltelte után mérjük. Az egereket különböző csoportokra osztjuk, az azonos átlag rektális hőmérsékletű állatokat azonos csoportokba helyezve. Fél óra eltelte után (vagyis 4 órával a rezerpinnel végzett kezelés után) az egereknek vizsgálati vegyületet vagy vivőanyagot adunk. A rektális hőmérsékletet 90 perc után ismét megmérjük (azaz a rezerpin beadáshoz viszonyított 5 óra és 30 perc eltelte után) [Bourin és munkatársai: The Value of the Reserpine Test in Psychopharmacology (A pszichofarmakológiában alkalmazott rezerpin vizsgálat értékelése), *Arzneim. Forsch.*, **33**, 1173 (1983)].

### **(2) Apomorfin által előidézett alacsony hőmérséklet antagonizálása**

Az egereket egyenként ketrecekbe helyezzük, fél óra eltelte után mérjük az állatok rektális hőmérsékletét. Az állatokat csoportokra osztjuk, azonos hőmérsékletű egereket helyezve az egyes csoportokba. 30 perc eltelte után apomorfint (16 mg/kg s.c.) vagy vivőanyagot adunk az állatoknak. Az apomorfinnal történő kezelés után 30 perc elteltével mérjük ismét a rektális hőmérsékletet [Puech és munkatársai: Antagonism of Hypothermia and Behavioral Response to Apomorphine; A Simple Rapid, and Discriminating Test for Screening Anti-Depressants and Neuroleptics (Apomorfinra adott válaszok; antidepresszánsok és neuroleptikumok tesztelése), *Psychopharmacology*, **75**, 84 (1981)].

### **(3) Előkondicionált gyámoltalan viselkedésre kifejtett hatás**

A kísérleteket Giral és munkatársai módszere szerint végezzük [Reversal of Helpless Behavior in Rats by Putative 5-HT<sub>1A</sub> Agonists (Gyámoltalan viselkedés megfordítása feltételezett 5-HT<sub>1A</sub> agonistákkal), *Biol. Psychiat.*, **23**, 237 (1988)]. Plexi üvegfallal és tetővel ellátott kamrákba (20x10x10) hím albino Sprague Dawley patkányokat helyezünk, az állatok talpára elektromos sokkot adunk. A ketrecek padozatát rozsdamentes acél rácsozat képezi (1,5 cm-es

lyukátmérőjű). Azonos áramerősségű elektromos ütést adunk 60 véletlenszerű kikerülhetetlen ütés formájában (15 másodperc időtartamú, 0,8 mA, 60 + 15 másodpercenként), az áramütést az acél rácsra adjuk. A kontroll állatokat azonos ketrecekbe helyezzük el, az elektromos ütés elmarad. Az előkondicionáló kísérleteket az első napon 9 és 11 óra között végezzük, a kikerülési tréninget 48 óra elteltével (3. nap) kezdjük el; a kísérletekhez plexi üvegfalú dobozokat (60 x 21 x 30 cm) használunk, a padlózat acél rácsozata 1,0 cm nyílású. A ketrecek azonos méretű két kamrára vannak osztva, az acél elválasztófalon egy 7 x 7 cm-es méretű kapu lehetőséget nyújt a szomszédos kamrába való áthaladásra. A dupla kamrából álló ketrecekben a kísérleteket három egymást követő napon végezzük (a 3., 4. és 5. napon). Az állatokat külön-külön helyezzük be a ketrecbe, 5 percig hagyjuk, hogy a környezethez alkalmazkodjanak (csak az első napon), majd 30 áramütést adunk le 30 másodperces időközökben. Minden egyes áramütést megelőzően 3 másodpercig fény jelet adunk le kondicionáló stimulusként. Ezen "kondicionáló stimulus" alatt a másik kamrába áthaladó állatok ("elhárítási válaszként" említjük) számára lehetővé válik, hogy az áramütést elkerüljék. Amennyiben az elhárítási válasz nem következik be, úgy az állatok kondicionáló stimulust plusz a talpon áramütést (0,8 mA) kapnak. Amennyiben az állatok a kondicionáló stimulus plusz áramütés időszak alatt haladnak át a kapun a másik kamrába, ezt a lépést "menekülési válasznak" nevezzük. Amennyiben a 3 másodpercig tartó kondicionáló stimulus plusz áramütés alatt nem észlelhető menekülési válasz, úgy ezt a jelenséget a "menekülés elmulasztásaként" nevezzük.

A patkányokat ( $n = 10$  per csoport) találomra valamely alábbi módszerrel kezeljük: a kontroll csoport nem kap áramütést, csak vivőanyaggal van kezelve; a kísérleti állatok elkerülhetetlen áramütést kapnak, ezeket naponta vivőanyaggal vagy vizsgálati vegyülettel kezeljük. Az állatokat orálisan kezeljük 5 egymást követő napon (az első napi előkezelő áramütés után 6 óra elteltével), majd

naponta kétszer a dózis felét reggel (30 perccel a ketrecbe való helyezés előtt), a dózis másik felét délután (kivéve az 5. napot) adjuk be. A menekülés elmulasztására vonatkozó átlag számokból kétirányú variációs analízissel statisztikus analízist, majd Dunnett-féle tesztet végzünk.

## 9. Vizsgálat

### Bronchiális relaxáció és csilló motilitás vizsgálata

A légúti gyulladásos rendellenességek, mint asztma és elzáródásos tüdőbetegség vonatkozásában az (I) általános képletű vegyületek által *in vitro* körülmények között mutatott hatást tengerimalac hörgőgyűrű relaxáció segítségével vizsgáljuk az alábbi módszer szerint.

Tengerimalac hörgőgyűrűket készítünk 250-350 g testtömegű, mindkét nemű három színű tengerimalacoktól levett hörgődarabokból, a művelet alatt az állatokat uretánnal anesztetizáljuk (1,25 g/kg), a gyűrűket Krebs-oldatba helyezzük 2,0 g kezdeti terheléssel, az oldatot 95 % oxigén és 5 % szén-dioxid tartalmú gáz eleggyel áramoltatjuk át. A hörgőgyűrűket 1 óra hosszat hagyjuk kiegyensúlyozódni, ezután acetilkolinnal ( $10^{-3}$  mol/l) a tengerimalac gyűrűket összehúzódnásra készítjük, majd a gyűrűket teofillinnel relaxáltatjuk ( $10^{-3}$  mol/l); ezután hagyjuk a hörgőgyűrűket további 60 percig kiegyensúlyozódni, miközben a gyűrűket 15 percenként Krebs-oldattal mossuk.

A feszültségben mutatkozó változásokat izometriásan mérjük feszültség-átvivő berendezés és erősítő alkalmazásával; a feszültségváltozásokat egy regisztráló szerkezeten rögzítjük. A Krebs-oldat összetétele (mmol/l): 118,0 NaCl, 5,4 FCl, 2,5 CaCl<sub>2</sub>, 1,2 KHPO<sub>4</sub>, 1,2 MgSO<sub>4</sub>, 25,0 NaHCO<sub>3</sub> és 11,7 glükóz.

A vizsgált vegyületek hatását a nyugvó feszültség vonatkozásában a kumulatív koncentráció/válasz görbék segítségével értékeljük, a vizsgálat során 10-20 percenként vizsgálati vegyületet adunk a szervfürdőhöz ( $10^{-9}$  -  $10^{-6}$  mol/l), amíg egy állandó szintet el nem érünk. A találmány szerinti vegyületek

relaxációs hatását százalékban fejezzük ki a teofillin által ( $3 \times 10^{-3}$  mol/l) előidézett maximális relaxációhoz viszonyítva.

## 10. Vizsgálat

### Prosztata betegség kezelése

300-400 g testtömegű hím Sprague-Dawley patkányokat dietil-éterrel anesztetizálunk, majd a hasi prosztatákat gyorsan kivágjuk és oxigénezett Krebs-féle oldatba helyezzük. A kivágott részeket szobahőmérsékleten ezen pufferoldatban tartjuk, közben a prosztatára tapadó zsír- és kötőszöveteket eltávolítjuk. A prosztata darabokat ezután 10 ml térfogatú szervfürdőben szuszpendáljuk, a fürdő készítéséhez Krebs-oldatot használunk, ezt  $37^\circ\text{C}$  hőmérsékletre felmelegítjük és 95 % oxigén és 5 % szén-dioxid tartalmú gázeleggyel áramoltatjuk át. A Krebs-oldat összetétele (mmol/l): 118,4 NaCl, 4,7 KCl, 1,2  $\text{MgSO}_4$ , 2,5  $\text{CaCl}_2$ , 11,1 dextróz, 25,0  $\text{NaHCO}_3$  és 1,2  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ; az oldatot desztillált és demineralizált vízzel készítjük el. A szöveteket izometriás feszültségátvivő berendezéshez kapcsoljuk, az izometriás összehúzódást 0,5 g terhelés mellett vizsgáljuk. 1-2 óra hosszat hagyjuk a szöveteket kiegyensúlyozódni a vizsgálati vegyületek hozzáadása előtt. Először maximálisnál kisebb összehúzódást idézünk elő  $1 \times 10^{-6}$  mol/l fenilefrin adagok ismételt hozzáadásával mindaddig, amíg állandó válasz értékeket nem kapunk. A vizsgálati vegyületekkel végzett méréseket és a kontroll kísérleteket különböző preparátumokon végezzük. Koncentráció-válasz görbét veszünk fel fenilefrin vagy acetil-kolin kumulálódó adagok hozzáadásával ( $10^{-9}$  -  $10^{-4}$  mol/l). A vizsgálati vegyületek koncentráció-válasz görbéit a vizsgálati vegyületek jelenlétében vesszük fel.

Az (I) általános képletű vegyületeknek a humán prosztatára *in vitro* körülmények között kifejtett hatását az alábbi módszerrel is meghatározhatjuk.

Prosztata szövetmintákat kaptunk olyan betegektől, akiknél BPH szimptómák mutatkoztak, és akiknél prosztata eltávolítást végeztek. Az elkülönített humán prosztata szövetet 5-8 csíkra vágjuk fel (3 mm szélességű, 3 mm vastag-

ságú és 15 mm hosszúságú csíkokat készítve). A csíkokat függőlegesen szereljük fel 20 ml Krebs-Henseleit oldatot tartalmazó szervfürdőkben, az oldatok összetétele (mmol/l): 112 NaCl, 5,9 KCl, 1,2 MgCl<sub>2</sub>, 2 CaCl<sub>2</sub>, 25 NaHCO<sub>3</sub>, 1,2 NaHPO<sub>4</sub>, 11,5 glükóz. A fürdőt 37 °C hőmérsékleten tartjuk, pH: 7,4, az oldatot 95 % oxigén és 5 % szén-dioxid tartalmú gázeleggyel áramoltatjuk át. A nyugalmi feszültséget 0,5 g terhelés mellett vizsgáljuk, a válaszokat izometriásan mérjük erőátvivő berendezésen keresztül. A preparátumokat a kísérletek kezdete előtt 90 percig hagyjuk kiegyensúlyozódni.

Elkészítjük fenilefrin vagy acetilkolin hozzáadásával 10<sup>-9</sup> és 10<sup>-4</sup> mol/l között a koncentráció-válasz görbéket, aholis a hatóanyagokat közvetlenül a fürdőhöz adjuk kumulatív módon. A prosztata csíkokat a vizsgálati vegyület jelenlétében (1 vagy 10 µmol/l) inkubáljuk 30 percig, majd fenilefrint vagy acetilkolint adunk a fürdőhöz kumulatív módon; így a vizsgálati vegyületek jelenlétében megkapjuk a koncentráció-válasz görbét.

## 11. Vizsgálat

### A triglicerid szintre és diszlipidémiára kifejtett hatás

Az (I) általános képletű vegyületek csökkentik a triglicerid és koleszterin szintet, továbbá növelik a nagy sűrűségi lipoprotein szintet, így ezen vegyületek eredményesen alkalmazhatók olyan egészségügyi rendellenességek kezelésére, ahol a fenti szintek csökkentése (és emelése) előnyösnek tűnik. Az (I) általános képletű vegyületek alkalmazhatók így magas triglicerid szint, magas koleszterinszint, valamint az alacsony HDL szint (nagy sűrűségű lipoprotein) kezelésére, ezen kívül adhatók ateroszklerotikus betegségek, mint szív koszorúér, agyér és perifériás artériák, szív- és érrendszeri betegségek és hasonló állapotok kezelésére.

Az (I) általános képletű vegyületek diszlipidémiára kifejtett hatását az alábbi módszerrel határozhatjuk meg. 30-40 g testtömegű hím C57BL/6J ob/ob egereket (Jackson Lab, Bar Harbor, ME) helyezünk ötösével ketrecbe, szabá-

lyozott környezeti körülmények között, majd az állatoknak 3 hétig naponta egyszer vagy kétszer vizsgálati vegyületet (0,01-20 mg/kg,  $n = 15$  per csoport) vagy vivőanyagot (0,5 tömeg/térfogat%-os metil-cellulóz/desztillált víz vagy egyéb megfelelő vivőanyag) adunk orális szondán keresztül. A kísérlet végén, 24 órával a vizsgálati vegyület utolsó dózisának beadása után az egereket feláldozzuk a fej levágásával, majd a vért összegyűjtjük. Automatikus klinikai berendezés segítségével (Abbott Spectrum® CCx, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) a szérumban meghatározzuk a szabad zsírsavak és trigliceridek szintjét.

## **12. vizsgálat**

### **Zsírszövetek csökkenésének vizsgálata**

Az (I) általános képletű vegyületek zsírszövetet csökkentő hatását az alábbi módszerrel határozhatjuk meg. 30-40 g testtömegű hím C57BL/6J ob/ob egereket (Jackson Lab, Bar Harbor, ME) ötösével ketrecekbe helyezünk szabályozott környezetű helyiségben, az állatok számára táplálék (szemcsés egértáp) és víz ad libitum áll rendelkezésre. A vizsgálandó vegyületet vagy vivőanyagot (0,5 tömeg/térfogat% metil-cellulóz/desztillált víz, víz vagy egyéb megfelelő vivőanyag) 3 hétig naponta egyszer vagy kétszer (0,01-20 mg/kg,  $n=15$  per csoport) adjuk orális szondán keresztül. Minden egyes egér testtömegét naponta lemérjük, megállapítjuk a ketrecenként felvett táplálék mennyiségét az etetőtálkában visszamaradó táplálék mennyiségének lemérésével. A kísérletek végén 24 órával a vizsgálati vegyület utolsó dózisának beadása után az egerek testtömegét lemérjük, majd az állatokat feláldozzuk (a nyak kicsavarásával). A mellékherékhez tapadó zsírpárnákat minden egyes egéرنél eltávolítjuk és mérjük. Minden egyes egéرنél megállapítjuk a zsírtömeg/testtömeg arányt, a számítás-hoz az abszolút testtömegre és zsírpárnára vonatkozó tömeg adatokat alkalmazzuk. A zsírpárna tömegében mutatkozó csökkenés jól mutatja a teljes test zsírtartalmában jelentkező csökkenést.



### Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű vegyületek, ezek sztereoizomerjei, továbbá a vegyületek és sztereoizomerek gyógyászatilag megfelelő sói, ahol a képletben

Ar jelentése piridil- vagy fenilcsoport;

R jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom,  $-CF_3$ , 1-6 szénatomos alkil-, 1-8 szénatomos alkoxi-, 3-8 szénatomos cikloalkil-,  $-NR_9R_{10}$ ,  $-NR_9SO_2R_{10}$ ,  $-NR_9COR_{10}$  vagy  $-SO_2R_9$ ;

$R_1$  jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy hidroxilcsoport;

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

$R_5$  jelentése aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrű, amelyben 1-4 heteroatom van jelen oxigénatom, kénatom vagy nitrogénatom közül választva;

$R_6$  és  $R_7$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, ciano-, 1-8 szénatomos acil-,  $-CO_2R_9$ ,  $-NR_9R_{10}$ , hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi-,  $-CONR_9R_{10}$ ,  $-NR_9SO_2R_{10}$ ,  $-SO_2NR_9R_{10}$  vagy  $-SO_2R_9$ ; 1-6 szénatomos alkilcsoport, ami adott esetben szubsztituálva van 3-8 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, aril-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-, alkil-alkoxi-, hidroxil-,  $-NR_9R_{10}$ ,  $-NR_9SO_2R_{10}$ ,  $-SO_2NR_9R_{10}$  vagy  $-SO_2R_9$  vagy heterociklusos csoporttal; 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, ami adott esetben szubsztituálva van 1-6 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, aril-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-, alkil-alkoxi-, hidroxil-,  $-NR_9R_{10}$ ,  $-NR_9SO_2R_{10}$ ,  $-SO_2NR_9R_{10}$ ,  $-SO_2R_9$  vagy heterociklusos csoporttal; arilcsoport, ami adott esetben szubsztituálva van 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, aril-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-, alkil-alkoxi- vagy

hidroxicsoporttal;  $-NR_9R_{10}$ ,  $-NR_9SO_2R_{10}$ ,  $-SO_2NR_9R_{10}$ ,  $-SO_2R_9$  vagy heterociklusos csoporttal; vagy heterociklusos csoport, ami adott esetben szubsztituálva van 1-6 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoporttal, halogénatommal, aril-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-, alkil-alkoxi-, hidrox-,  $-NR_9R_{10}$ ,  $-NR_9SO_2R_{10}$ ,  $-SO_2NR_9R_{10}$ ,  $-SO_2R_9$  vagy heterociklusos csoporttal;

$R_8$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatom; továbbá

$R_9$  és  $R_{10}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, alkil-alkoxi-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, aril- vagy heterociklusos csoport;

X jelentése vegyértékkötés vagy oxigénatom; továbbá

Y jelentése vegyértékkötés, 1-6 szénatomos alkil-,  $-OCH_2-$ ,  $-CH_2O-$  vagy oxigénatom; azzal a feltétellel, hogy

(i) amennyiben Ar jelentése fenilcsoport, úgy R jelentése  $-NR_9SO_2R_{10}$ ,  $-SO_2NR_9R_{10}$  vagy  $-SO_2R_9$ ; és

(ii) amennyiben Ar jelentése fenilcsoport, R jelentése  $-NR_9SO_2R_{10}$ , továbbá  $R_6$  és  $R_7$  jelentése egyaránt hidrogénatom, úgy  $R_5$  jelentése imidazolilcsoporttól eltérő.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben Ar jelentése piridilcsoport; R,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  és  $R_8$  jelentése hidrogénatom; X jelentése oxigénatom; Y jelentése vegyértékkötés;  $R_5$  jelentése öt- vagy hattagú heterociklusos gyűrű, ami választható imidazolil-, izotiazolil-, izoxazolil-, oxadiazolil-, oxazolil-, pirazinil-, pirazolil-, piridazinil-, piridil-, pirimidil-, tiadiazolil-, tiazolil-, triazinil- és triazolilcsoport közül.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, ezek sztereoizomerje vagy prekursorja vagy a vegyületek, sztereoizomerek vagy prekursorok gyógyászatilag megfelelő sója az alábbiak közül választva:

(R)-2- { 2- [ 4-(4-benzofurán-2-il-tiazol-2-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-  
-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-benzil-oxi-metil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-  
-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-butil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-eta-  
nol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-terc-butil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-  
-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-ciklopentil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-  
-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2,5-dimetil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-  
-etanol;

(R)-2-(2- { 4- [ 2-(2-etil-piridin-4-il)-tiazol-4-il ] -fenoxi } -etil-amino ) -1-  
-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-etil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-eta-  
nol;

(R)-2- { 2- [ 4-(4-etil-tiazol-2-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-etil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-hidroxi-metil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-  
-3-il-etanol;

(R)-6- { 4- [ 2-(2-hidroxi-2-piridin-3-il-etil-amino)-etoxi ] -fenil } -4,5-  
-dihidro-2H-piridazin-3-on;

(R)-2- [ 2-(4-imidazol-1-il-fenoxi)-etil-amino ] -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-izopropil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-  
-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-izopropil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-  
-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-izopropil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-  
-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-metoxi-metil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-  
-3-il-etanol;

(R)-2-(2- { 4- [ 2-(4-metoxi-fenil)-tiazol-4-il ] -fenoxi } -etil-amino)-1-  
-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-  
-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(5-metil- [ 1,3,4 ] oxadiazol-2-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-  
-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-metil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-eta-  
nol;

(R)-2- { 2- [ 4-(5-metil-oxazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-eta-  
nol;

(R)-2-(2- { 4- [ 2-(2-metil-propán-2-szulfonil-metil)-tiazol-4-il ] -fenoxi } -  
-etil-amino)-1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-  
-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(4-metil-tiazol-2-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-eta-  
nol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-eta-  
nol;

(R)-2- { 2- [ 4-(5-metil-4H- [ 1,2,4 ] triazol-3-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-  
-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2'-metil- [ 2,4' ] bitiazolil-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-  
-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- [ 2-(4-oxazol-4-il-fenoxi)-etil-amino ] -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- [ 2-(4-oxazol-5-il-fenoxi)-etil-amino ] -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-fenil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(4-fenil-tiazol-2-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(2-propil-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-2- { 2- [ 4-(1H-pirazol-3-il)-fenoxi ] -etil-amino } -1-piridin-3-il-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2- { 2- [ 4-(2-piridin-3-il-1H-imidazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2- { 2- [ 4-(2-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2- { 2- [ 4-(2-piridin-3-il-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2- { 2- [ 4-(2-piridin-4-il-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2- [ 2-(4-tiazol-2-il-fenoxi)-etil-amino ] -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2- [ 2-(4-tiazol-4-il-fenoxi)-etil-amino ] -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2- { 2- [ 4-(2-tiofén-2-il-1H-imidazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2- { 2- [ 4-(2-tiofen-2-il-tiazol-4-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2- { 2- [ 4-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2- { 2- [ 4-(2-p-tolil-tiazol-2-il)-fenoxi ] -etil-amino } -etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-{2-[4-(2-trifluor-metil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi]-  
-etil-amino}-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-(2-{4-[2-(4-trifluor-metil-fenil)-tiazol-4-il]-fenoxi}-  
-etil-amino)-etanol;

(R)-1-piridin-3-il-2-{2-[4-(4-trifluor-metil-tiazol-2-il)-fenoxi]-etil-ami-  
no}-etanol; és

(R)-1-piridin-3-il-2-{2-[4-(2-trifluor-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-ami-  
no}-etanol.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben Ar jelentése fe-  
nilcsoport; R jelentése  $-NR_9SO_2R_{10}$ ;  $R_1$  jelentése hidrogénatom, hidroxicsop-  
ort vagy halogénatom;  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  és  $R_8$  jelentése hidrogénatom; X jelentése oxi-  
génatom; Y jelentése vegyértékkötés;  $R_5$  jelentése öt- vagy hattagú hetero-  
ciklusos csoport, imidazolil-, izotiazolil-, izoxazolil-, oxadiazolil-, oxazolil-,  
pirazinil-, pirazolil-, piridazinil-, piridil-, pirimidil-, tiadiazolil-, tiazolil-,  
triazinil- és triazolilcsoport közül választva.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek vagy ezek sztereoizomerje vagy  
prekurzorja vagy a vegyületek, sztereoizomerek vagy prekurzorok gyógyá-  
szatilag megfelelő sója az alábbiak közül választva:

(R)-N-[2-klór-5-(2-{2-[4-(2-etil-oxazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-  
-hidroxi-etil)-fenil]-metánszulfonamid;

(R)-N-[2-klór-5-(2-{2-[4-(2-etil-tiazol-4-il)-fenoxi]-etil-amino}-1-  
-hidroxi-etil)-fenil]-metánszulfonamid;

(R)-N-[2-klór-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-izopropil-1H-imidazol-4-il)-  
-fenoxi]-etil-amino}-etil)-fenil]-metánszulfonamid;

(R)-N-[2-klór-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-izopropil-oxazol-4-il)-fenoxi]-  
-etil-amino}-etil)-fenil]-metánszulfonamid;

(R)-N-[2-klór-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-metil-oxazol-4-il)-fenoxi]-etil-  
-amino}-etil)-fenil]-metánszulfonamid;

(R)-N- [2-klór-5-(1-hidroxi-2- { 2- [4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi] -  
-etil-amino } -etil)-fenil] -metánszulfonamid;

(R)-N- [2-klór-5-(1-hidroxi-2- { 2- [4-(2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi] -etil-  
-amino } -etil)-fenil] -metánszulfonamid;

(R)-N-(2-klór-5- { 1-hidroxi-2- [2-(4-oxazol-4-il-fenoxi)-etil-amino] -etil } -  
-fenil)-metánszulfonamid;

(R)-N- [2-klór-5-(1-hidroxi-2- { 2- [4-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-fenoxi] -  
-etil-amino } -etil)-fenil] -metánszulfonamid;

(R)-N- [2-klór-5-(1-hidroxi-2- { 2- [4-(2-piridin-3-il-1H-imidazol-4-il)-  
-fenoxi] -etil-amino } -etil)-fenil] -metánszulfonamid;

(R)-N- [2-klór-5-(1-hidroxi-2- { 2- [4-(2-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-  
-fenoxi] -etil-amino } -etil)-fenil] -metánszulfonamid;

(R)-N-(2-klór-5- { 1-hidroxi-2- [2-(4-tiazol-4-il-fenoxi)-etil-amino] -etil } -  
-fenil)-metánszulfonamid és

(R)-N- [2-klór-5-(1-hidroxi-2- { 2- [4-(2-trifluor-metil-1H-imidazol-4-il)-  
-fenoxi] -etil-amino } -etil)-fenil] -metánszulfonamid.

6. Eljárás a  $\beta_3$  adrenergiás receptor által mediált betegségek, állapotok vagy rendellenességek, mint elhízottság, diabetes, túlérzékeny bélszindróma, gyulladásos bélbetegség, nyelőcső gyulladás, nyombél gyulladás, Crohn-féle betegség, végbél gyulladás, asztma, bélmotilitási rendellenesség, fekély, gyomorhurut, magas koleszterinszint, szív- és érrendszeri betegségek, vizelet inkontinencia, depresszió, prosztatata betegségek, diszlipidémia és légúti gyulladásos rendellenességek kezelésére emlősökél, azzal jellemezve, hogy a kezelt emlősnek, akinek ilyen kezelésre szüksége van, gyógyászatilag hatásos mennyiségű 1. igénypont szerinti vegyületet, ennek sztereoizomerjét vagy prekursorját vagy a vegyület, sztereoizomer vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját adjuk.

7. Eljárás az étkezésre szánt állatoknál a sovány hús tartalom fokozására, azzal jellemezve, hogy az étkezésre szánt állatoknak a sovány hús tartalom fokozása szempontjából hatásos mennyiségű 1. igénypont szerinti vegyületet, ennek sztereoizomerjét vagy prekursorját vagy a vegyület, sztereoizomer vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját adjuk.

8. Gyógyászati készítmények, amelyek 1. igénypont szerinti vegyületet, e vegyület sztereoizomerjét vagy prekursorját vagy a vegyület, sztereoizomer vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját, valamint gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, töltőanyagot vagy hígítószert tartalmaznak.

9. Eljárás  $\beta_3$  adrenergiás receptor által mediált betegségek, állapotok vagy rendellenességek, így elhízottság, diabetes, túlérzékeny bélszindróma, gyulladós bélbetegség, nyelőcső gyulladás, nyombél gyulladás, Crohn-féle betegség, végbél gyulladás, asztma, bélmotilitási rendellenesség, fekély, gyomorhurut, magas koleszterinszint, szív- és érrendszeri betegségek, vizelet inkontinencia, depresszió, prosztatata betegségek, diszlipidémia és légúti gyulladós rendellenességek kezelésére emlősöknél, azzal jellemezve, hogy a kezelt emlősnek, akinek ilyen kezelésre szüksége van, gyógyászatilag hatásos mennyiségű 8. igénypont szerinti készítményt adunk.

10. Eljárás az étkezésre szánt állatoknál a sovány hús tartalom fokozására, azzal jellemezve, hogy az étkezésre szánt állatoknak a sovány hús tartalom fokozása szempontjából hatásos mennyiségű 8. igénypont szerinti készítményt adunk.

11. Gyógyászati készítmények, amelyek 1. igénypont szerinti vegyületet, e vegyület, sztereoizomer vagy prekursor gyógyászatilag megfelelő sóját, továbbá egy elhízottság elleni további szert, valamint gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, hordozóanyagot vagy hígítószert tartalmaznak.

13. A 12. igénypont szerinti készítmény, amely elhízás elleni szerként valamely alábbiak közül választott szert tartalmaz: fentermin, efedrin, leptin, fenil-propanol-amin és pszeudoefedrin; ahol monoamin újrafelvételt gátló inhibitorként szibutramin van jelen; szerotoninergiás szerként fenfluramin vagy dexfenfluramin van jelen; dopamin agonistaként brómkriptin; lipáz inhibitorként orlisztát; és anorektikus szerként bombezin agonista van jelen.

15. Eljárás étkezésre szánt állatoknál a sovány hús tartalom fokozására, azzal jellemezve, hogy az étkezésre szánt állatnak a sovány hús tartalom

fokozása szempontjából hatásos mennyiségben 11. igénypont szerinti készítményt adunk.

A meghatalmazott:

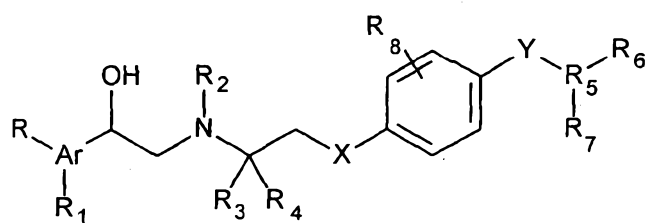
**ifj. Szentpéteri Ádám**  
szabadalmi ügyvivő  
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda  
tagja  
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.  
Telefon: 461-1008 Fax: 461-1099

20 oldal rajzzal

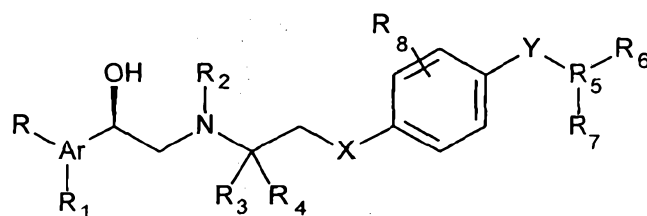
2003.09.09.

TK

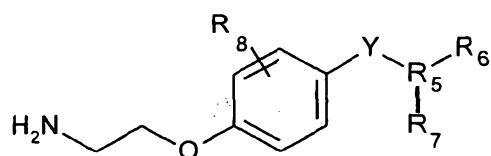
# NYOMDAPÉLDÁNY



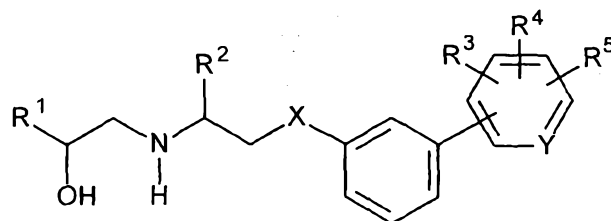
(I)



(I')



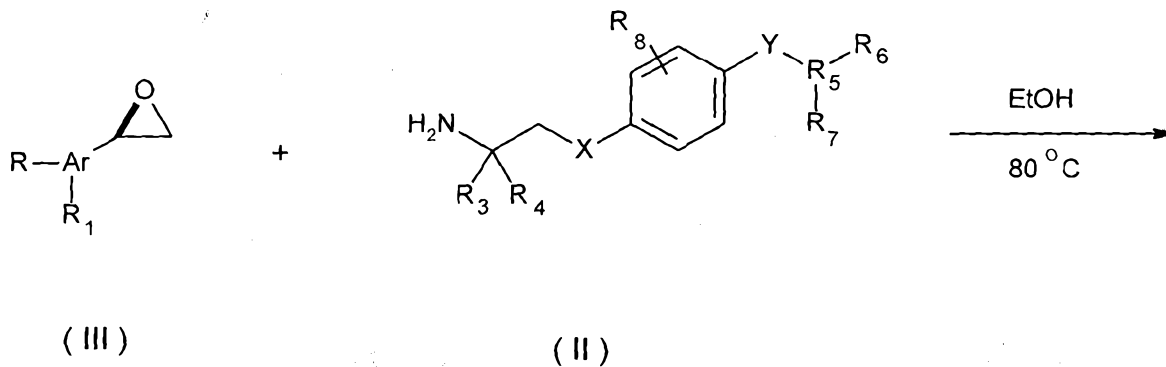
(II-a)



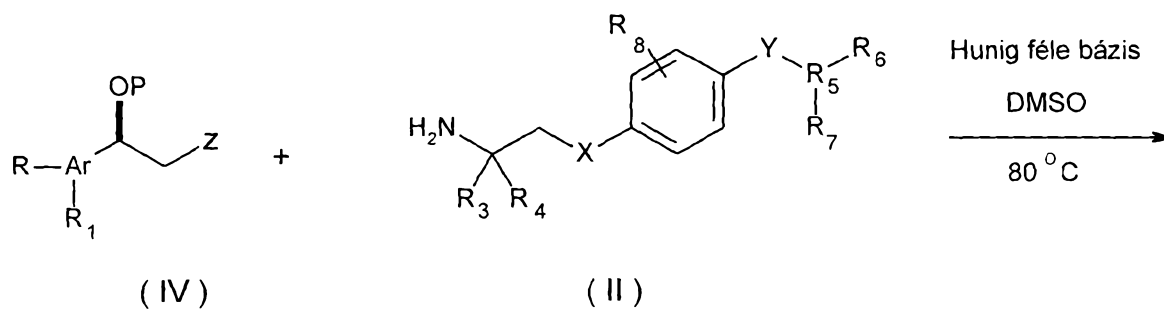
(H)

## I. Reakcióvázlat

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

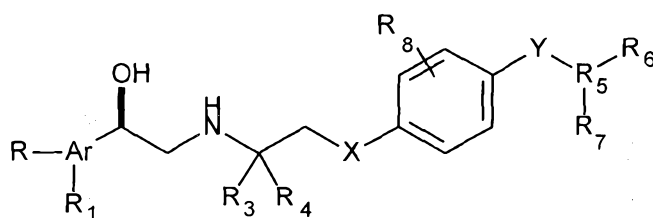
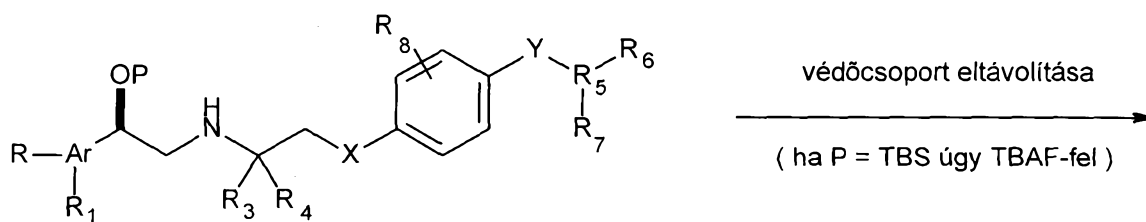


## II. Reakcióvázlat

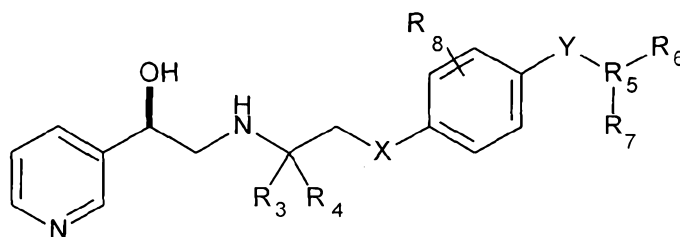
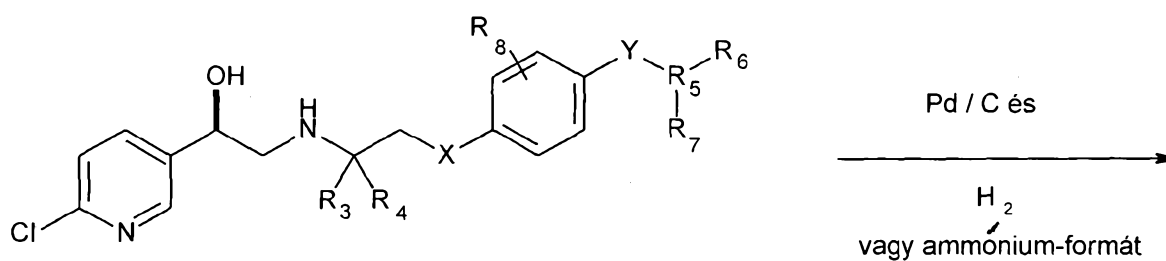


$Z = OTs, Br, Cl, OMs, ONs$

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

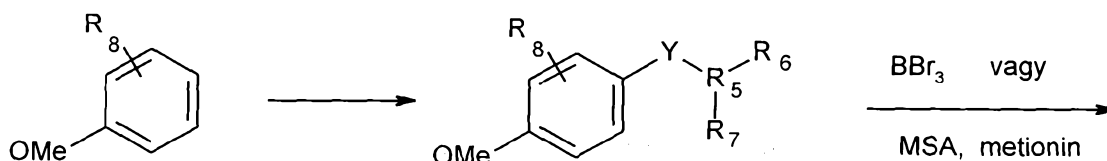


III. Reakcióvázlat



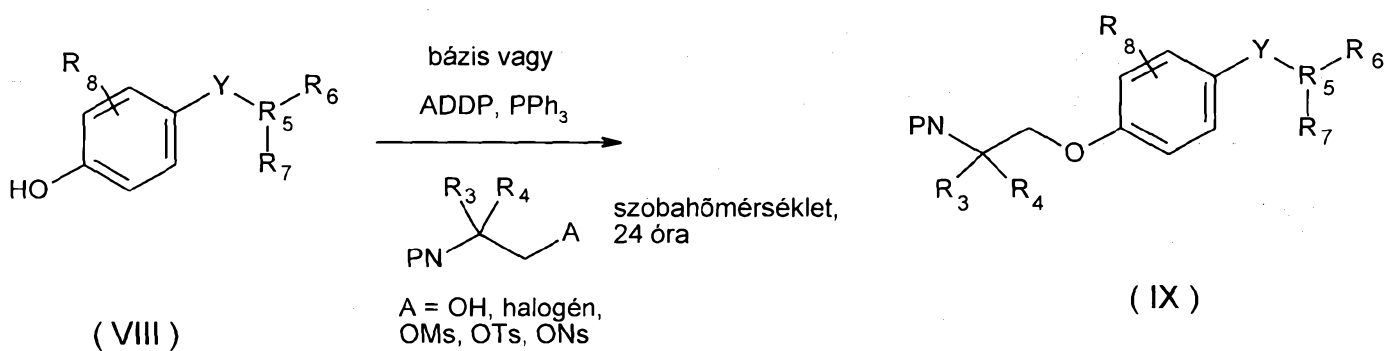
## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

## IV. Reakcióvázlat



(VI)

(VII)

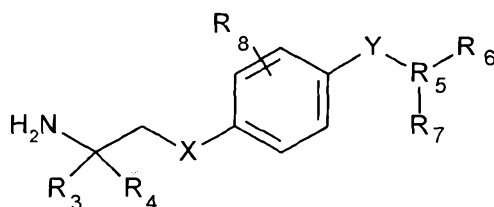


(VIII)

(IX)

metánszulfonsav  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

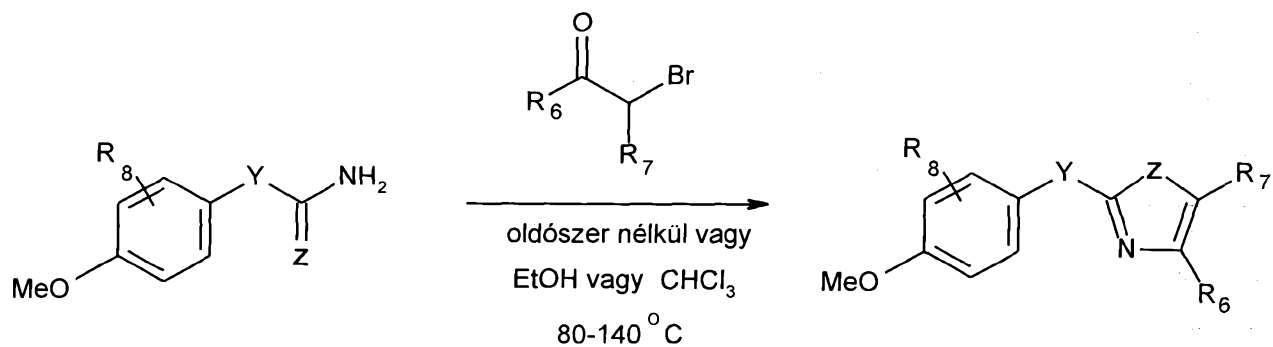
vagy H<sub>2</sub>, Pd / C  
vagy Pd / C, ciklohexadién  
vagy TFA / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
vagy H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O, EtOH



(II)

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

## IVa. Reakcióvázlat

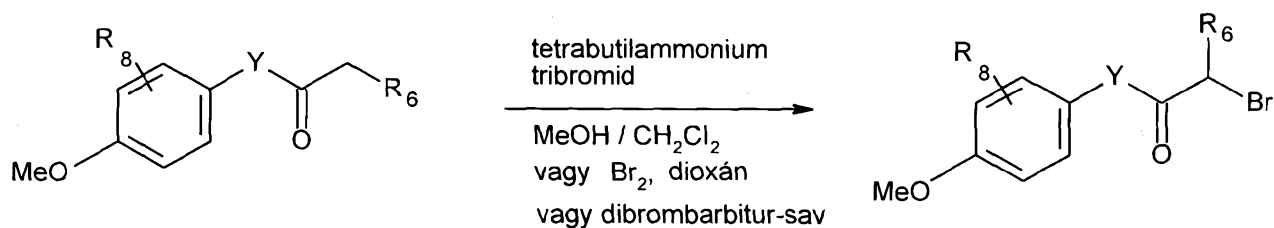


( VIa )

( VIIa )

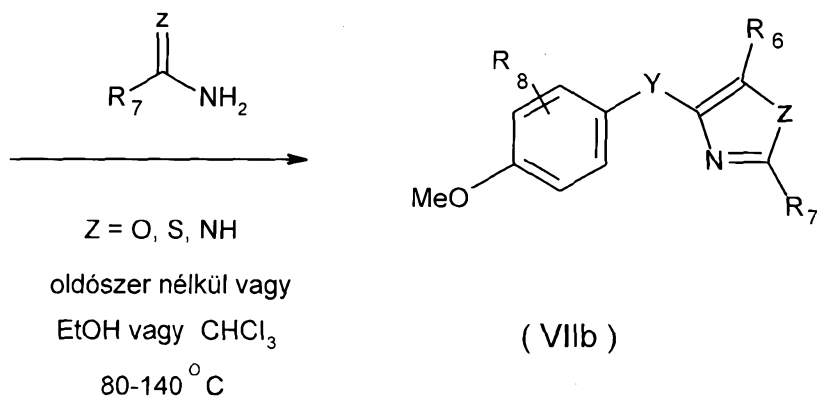
Z = O, S, NH

## IVb. Reakcióvázlat



( VIb )

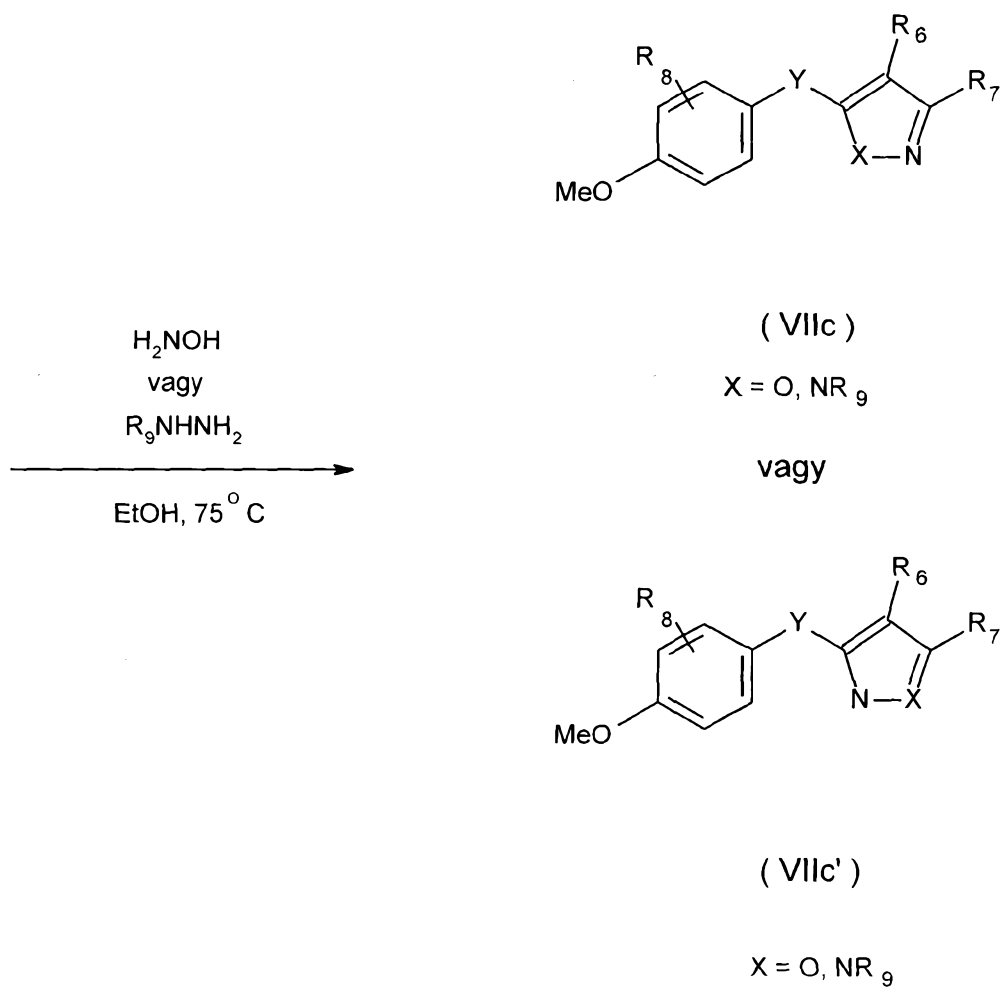
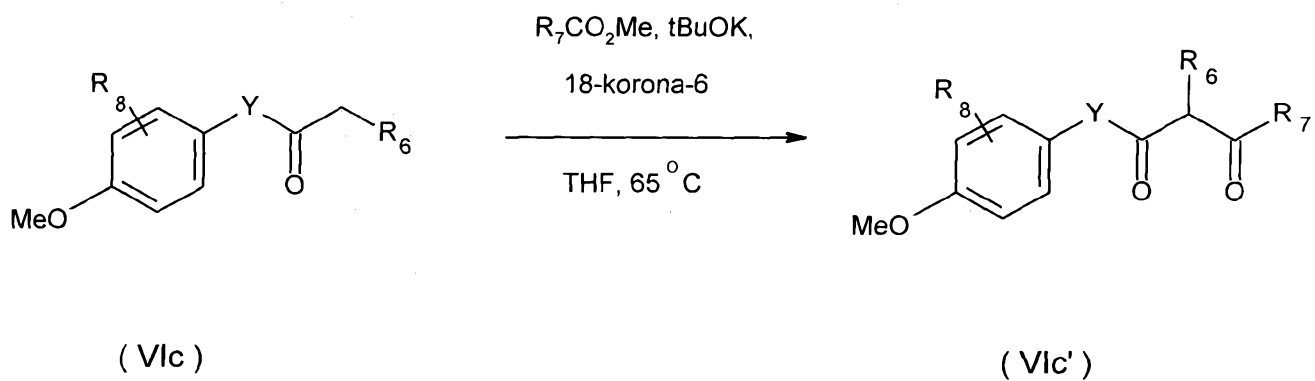
( VIIb' )

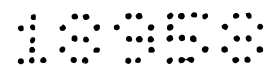


( VIIb )

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

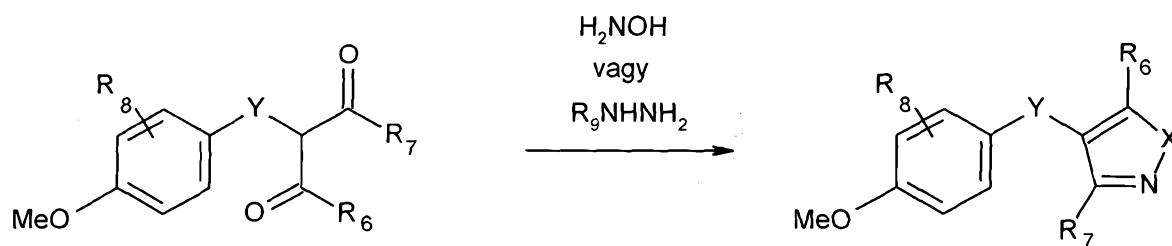
## IVc. Reakcióvázlat





## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

## IVd. Reakcióvázlat

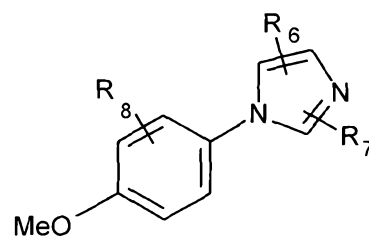


( VId )

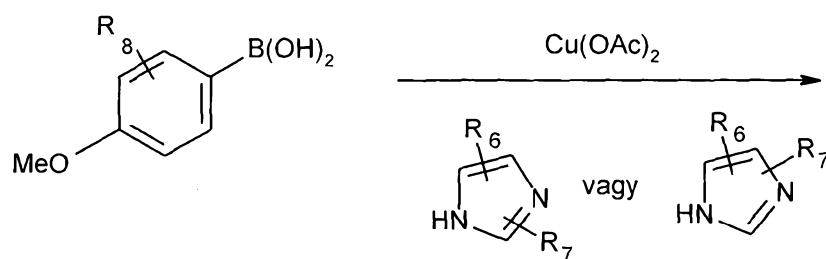
( VIId )

X = O, NR<sub>9</sub>

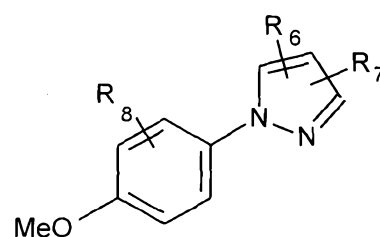
## IVe. Reakcióvázlat



( VIle )



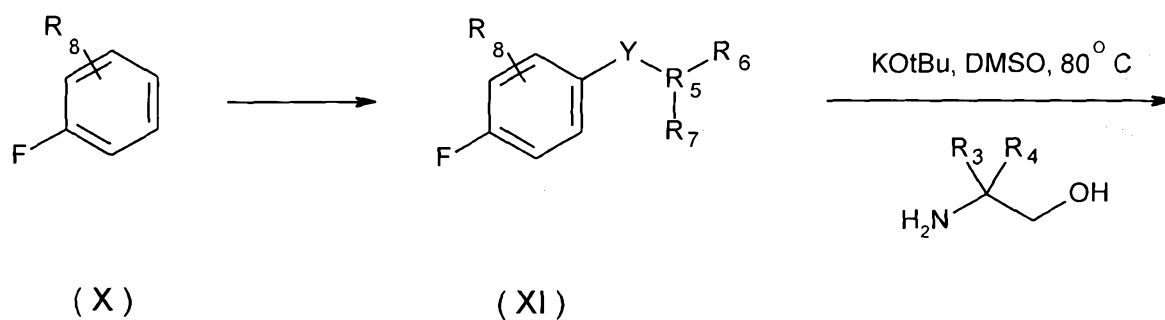
( Vle )



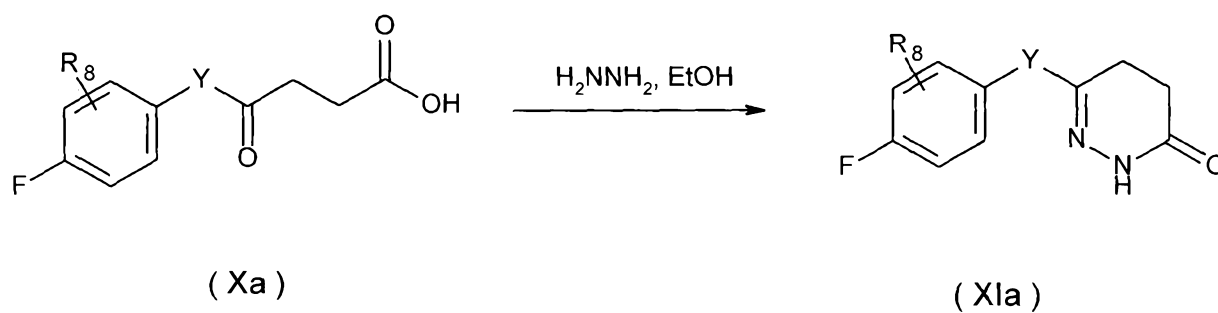
( VIle' )

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

## V. Reakcióvázlat

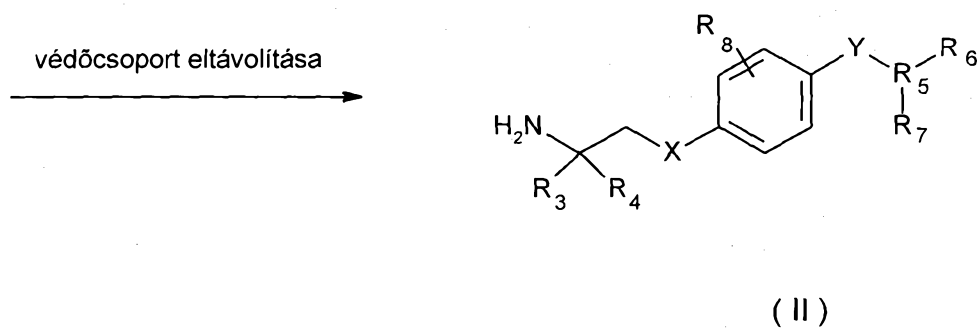
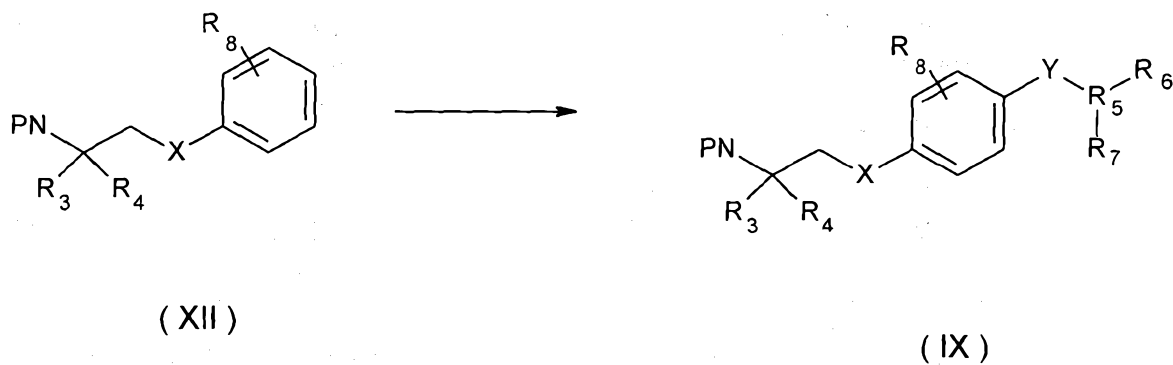


## Va. Reakcióvázlat

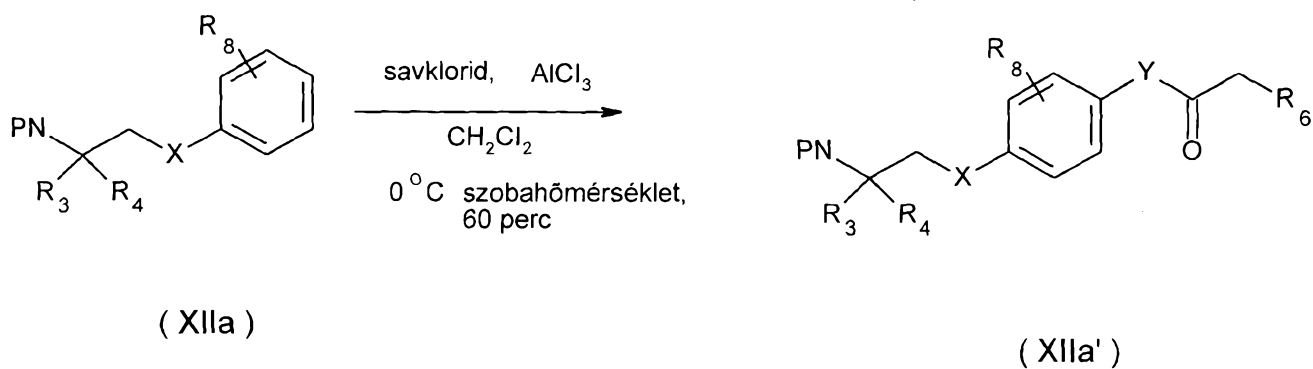


## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

## VI. Reakcióvázlat



## VIa. Reakcióvázlat



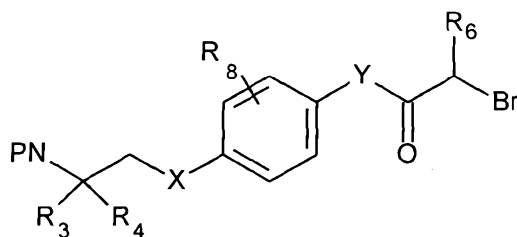
## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

tetrabutylammónium  
tribromid

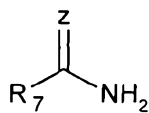
MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

vagy Br<sub>2</sub> / dioxán

vagy dibrómbarbitur-sav



( XIIa'' )

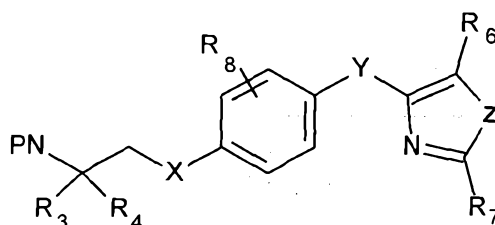


Z = O, S, NH

oldószer nélkül vagy

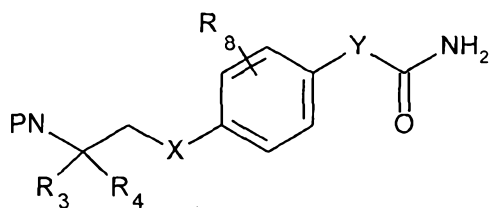
EtOH vagy CHCl<sub>3</sub>

80-130 °C

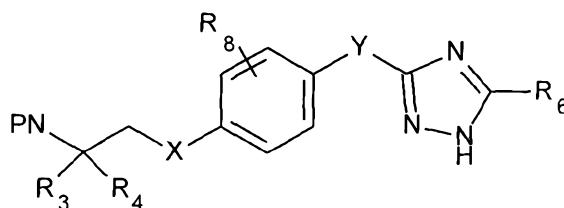
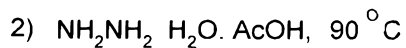
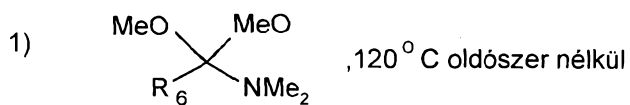


( IXa )

## VIb. Reakcióvázlat



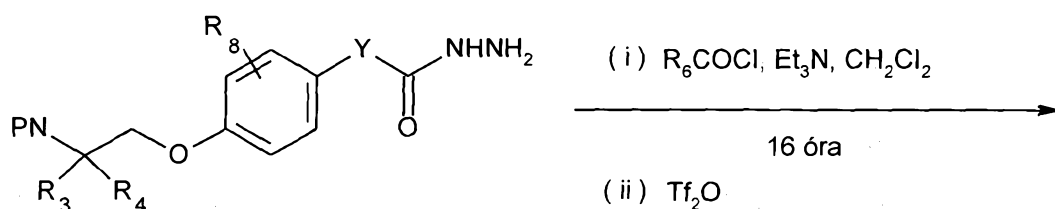
( XIIb )



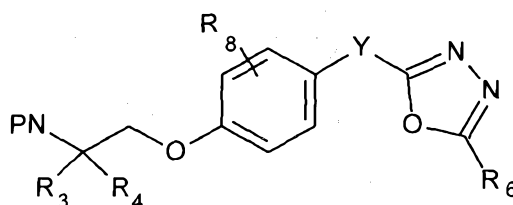
( IXb )

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

## Vlc. Reakcióvázlat

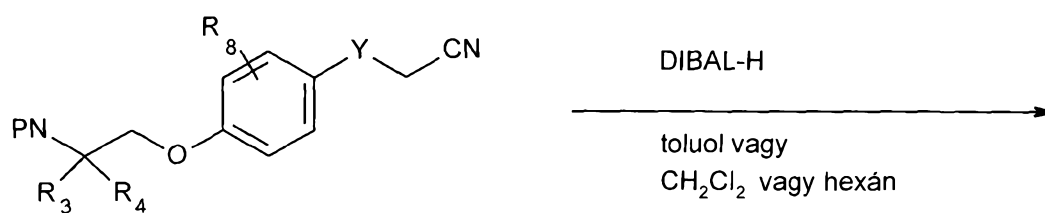


(XIIc)



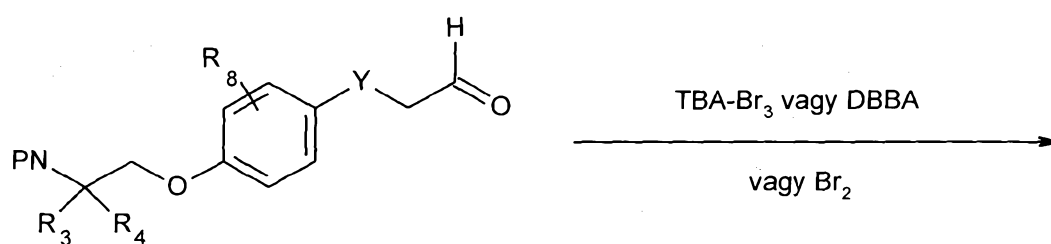
(IXc)

## Vld. Reakcióvázlat

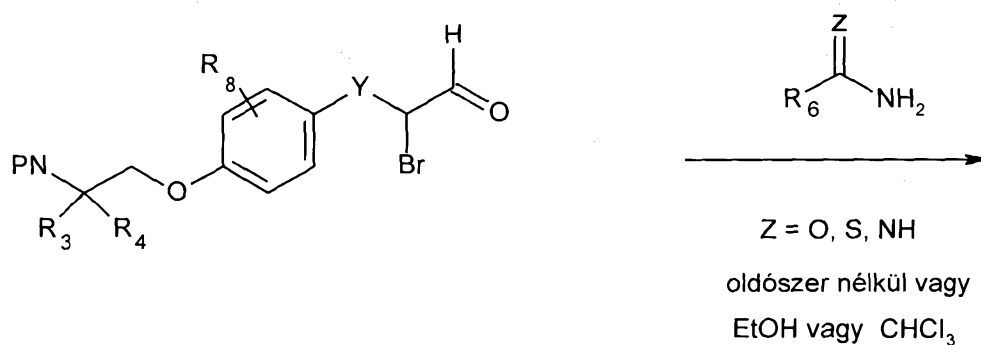


(XIIId)

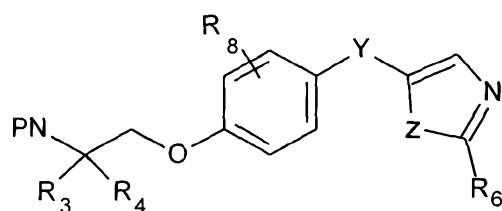
## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(XIId')

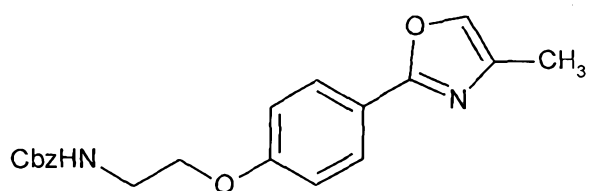


(XIId'')

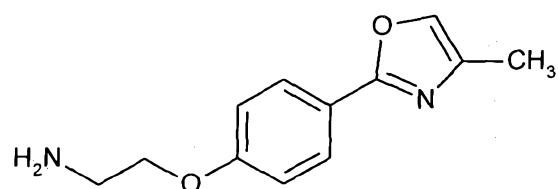


(IXd)

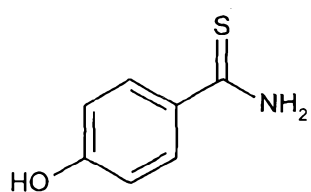
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



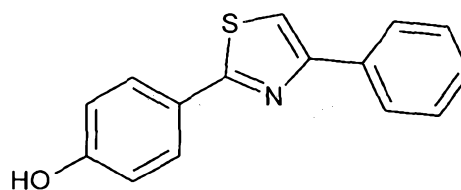
(1)



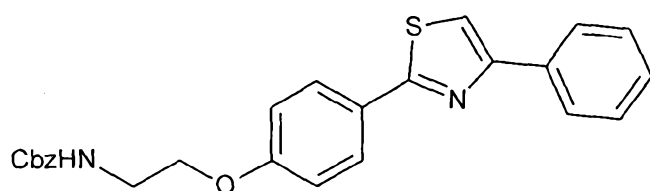
(2)



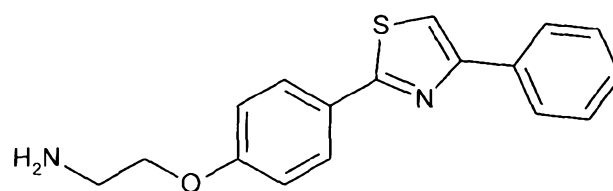
(3)



(4)

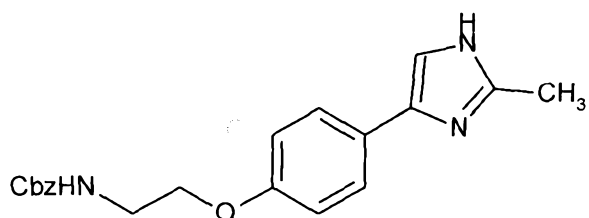


(5)

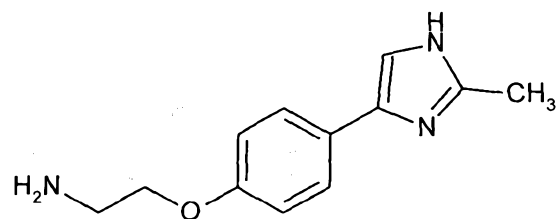


(6)

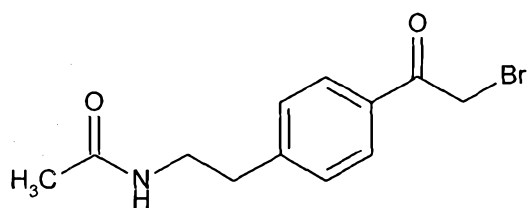
## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



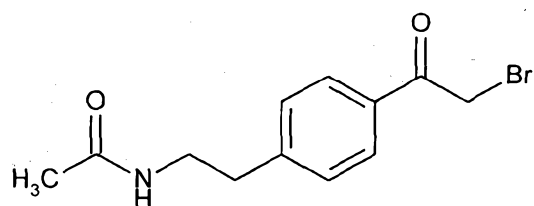
(7)



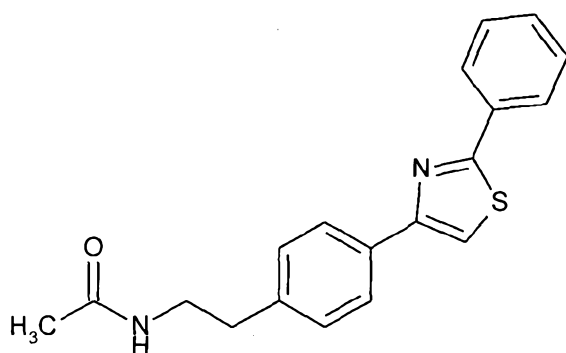
(8)



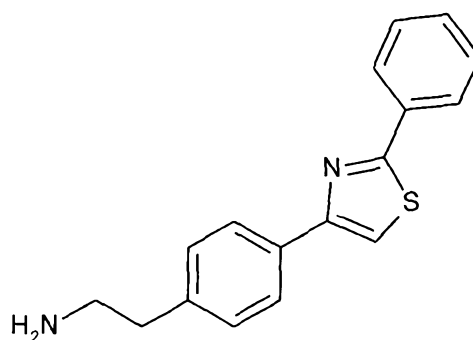
(9)



(10)

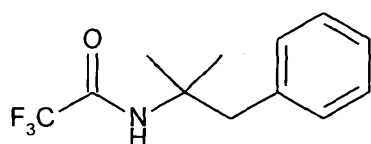


(11)

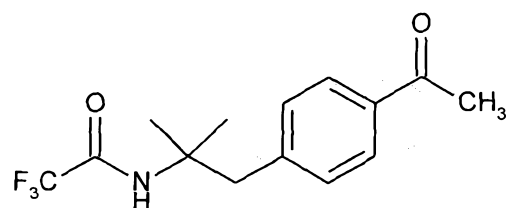


(12)

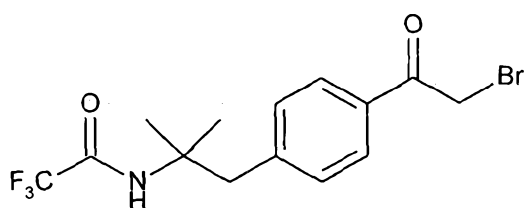
## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



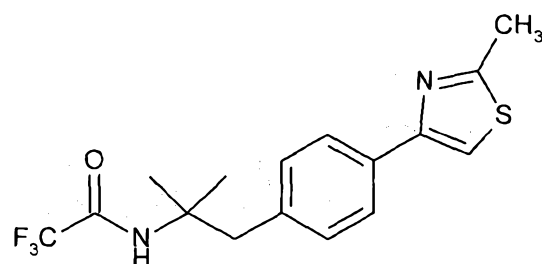
( 13 )



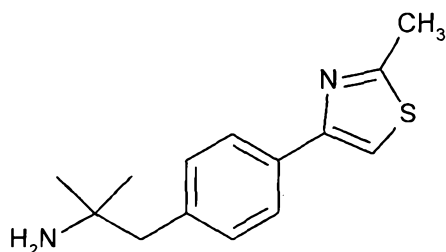
( 14 )



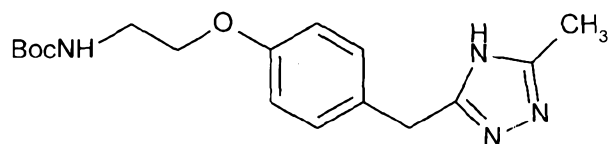
( 15 )



( 16 )

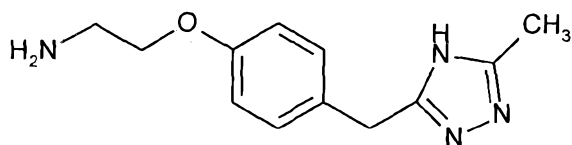


( 17 )

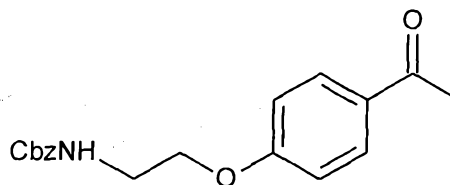


( 18 )

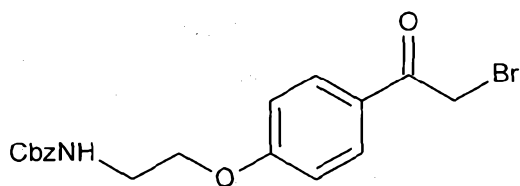
## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



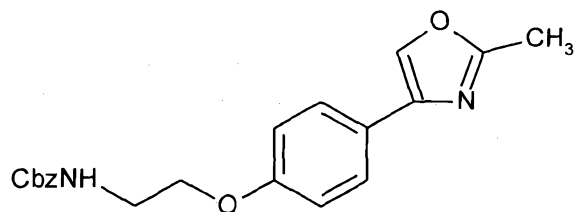
( 19 )



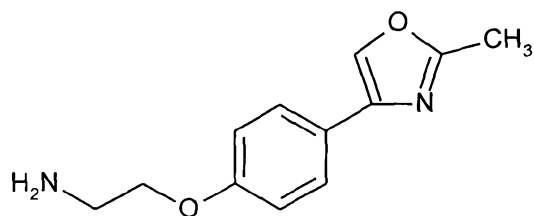
( 20 )



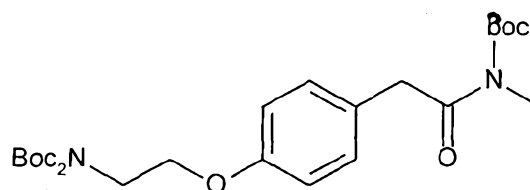
( 21 )



( 22 )

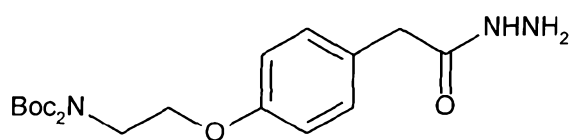


( 23 )

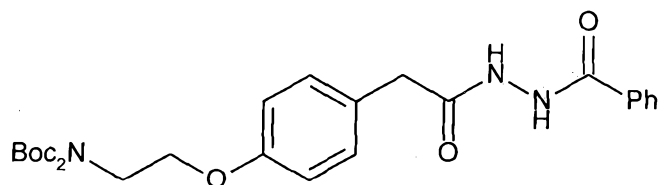


( 24 )

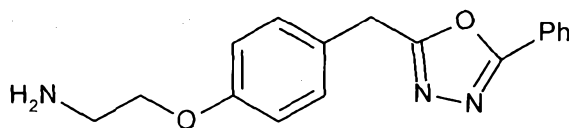
## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



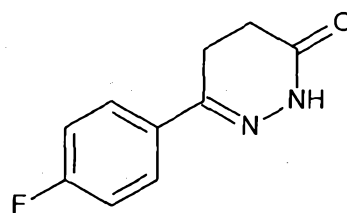
( 25 )



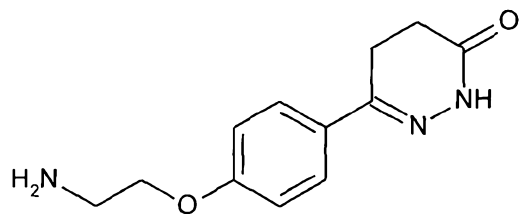
( 26 )



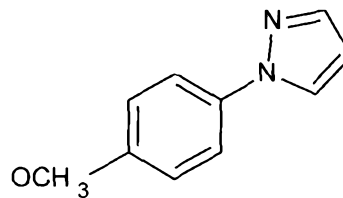
( 27 )



( 28 )

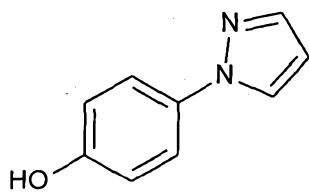


( 29 )

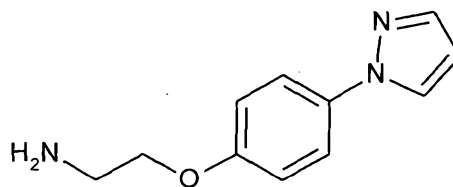


( 30 )

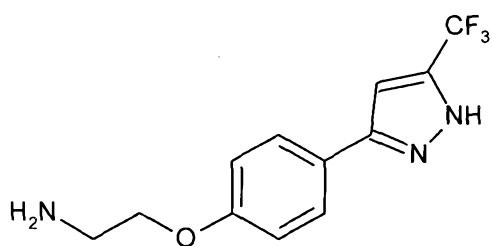
## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



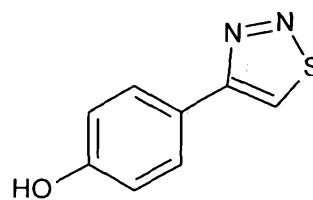
( 31 )



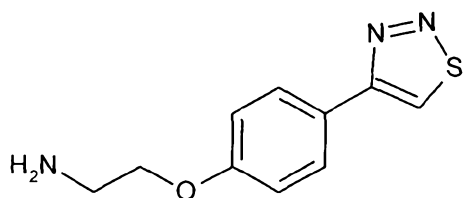
( 32 )



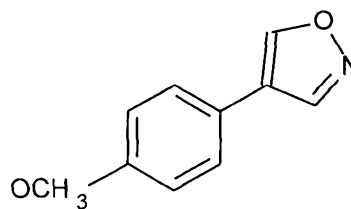
( 33 )



( 34 )

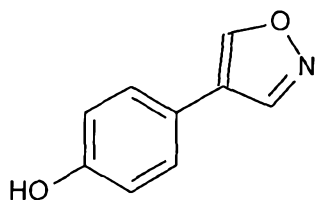


( 35 )

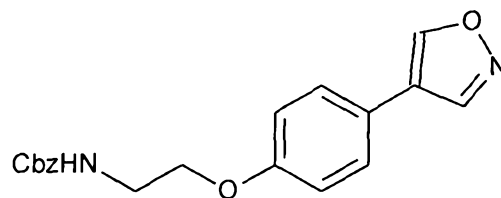


( 36 )

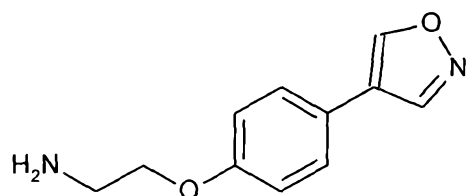
## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



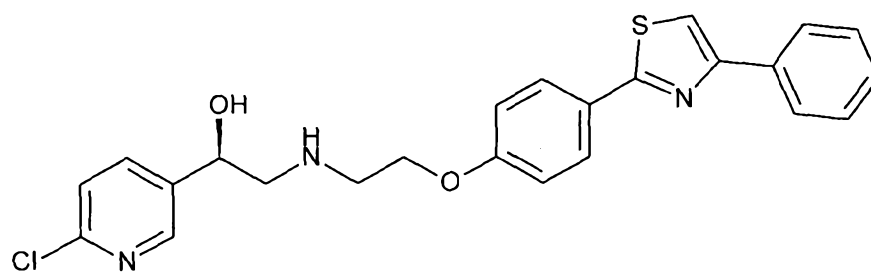
( 37 )



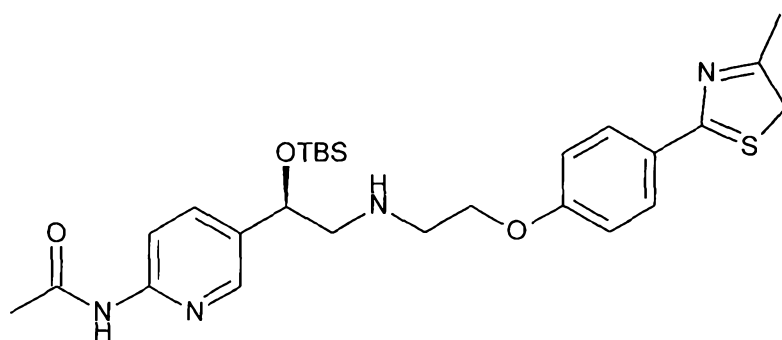
( 38 )



( 39 )

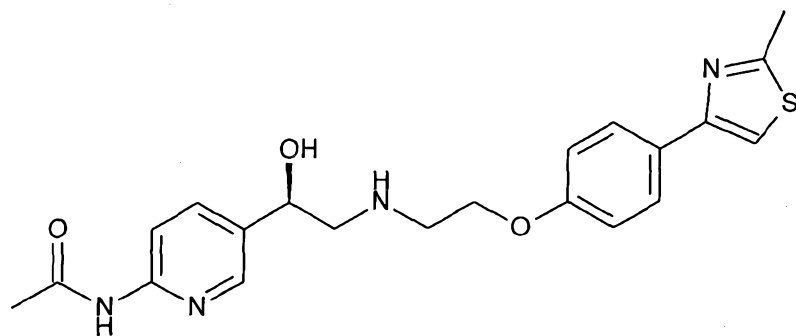


( A-1 )

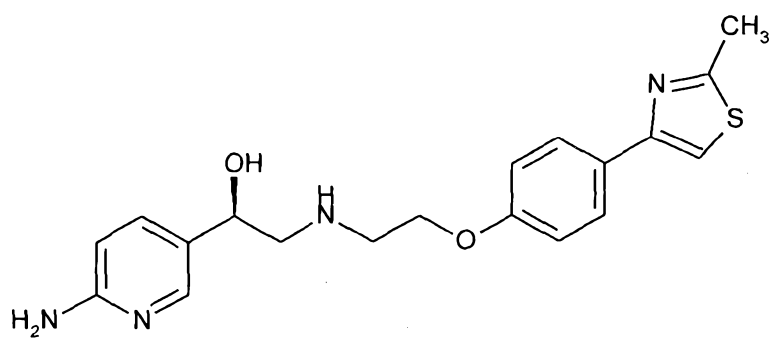


( B-1 )

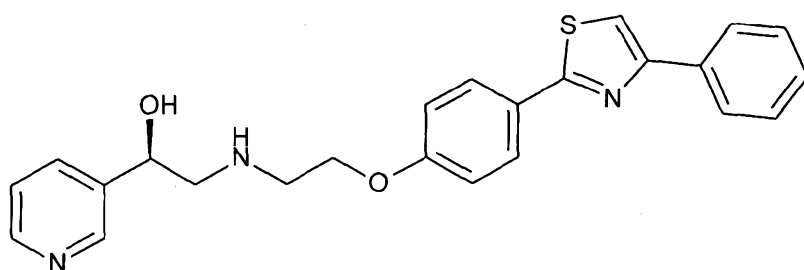
## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



( B-2 )



( B-3 )



( B-4 )