# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

**zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.**


(21) Číslo dokumentu:

**3151-96**

(19)

ČESKÁ REPUBLIKA

(22) Přihlášeno: **21. 04. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.04.94, 21.03.95, 21.03.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/233166, 95/404565, 95/404566**

(33) Země priority: **US, US, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 08. 97 (Věstník č. 8/97)**

(86) PCT číslo: **PCT/US95/04956**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 95/29159**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6]:

**C 07 D 213/30**
**C 07 D 413/12**
**C 07 D 401/12**
**C 07 D 417/14**
**C 07 C 311/21**

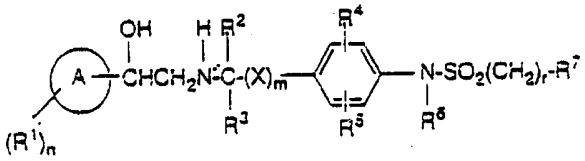
ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ



(71) Přihlášovatel:
MERCK AND CO., INC., Rahway, NJ, US;

(72) Původce:
Fisher Michael H., Rahway, NJ, US;
Naylor Elisabeth M., Rahway, NJ, US;
Ok Dong, Rahway, NJ, US;
Weber Ann E., Rahway, NJ, US;
Shih Thomas, Rahway, NJ, US;
Ok Hyun, Rahway, NJ, US;

(74) Zástupce:
Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha 1, 11000;

I

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Sulfonamidové deriváty a farmaceutický prostředek s jejich obsahem**


(57) Anotace:

Sulfamidové deriváty obecného vzorce I, v němž jednotlivé symboly mají význam, uvedený v hlavním nároku, jsou selektivními agonisty beta$_3$-adrenergních receptorů a zvyšují metabolismus tuků a energický výdaj buněk. Tyto látky je možno použít ve formě farmaceutických prostředků, které rovněž tvoří součást řešení, pro léčení cukrovky, obezity, žaludečních a střevních poruch, deprese, neurogenních zánětů a zvýšené hybnosti střev a také ke snížení hladiny triglycerů a cholesterolu nebo zvýšení koncentrace lipoproteinů s vysokou hustotou v krevním oběhu.



CZ 3151-96 A3

3151-96

č.j. 005906
DOŠLO 23. 1. 97
ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ
PŘÍL.



# Sulfonamidové deriváty a farmaceutický prostředek s jejich obsahem

## Oblast techniky

Vynález se týká sulfonamidových derivátů, které jsou selektivními agonisty beta$_3$-adrenergních receptorů a zvyšují metabolismus tuků a energetický výdaj buněk. Je tedy možno je použít k léčení cukrovky typu II a k léčení obezity. Vynález se rovněž týká farmaceutických prostředků s obsahem těchto látek.

## Dosavadní stav techniky

Beta-adrenoreceptory jsou od roku 1967 dále rozděleny na receptory typu beta$_1$ a beta$_2$. Primárním důsledkem stimulace beta$_1$-receptorů je zvýšení srdeční frekvence, kdežto při stimulaci beta$_2$-receptorů dochází k dilataci průdušek a uvolnění hladkých svalů. Původně se předpokládalo, že úbytek nebo rozrušení tuku v tukových buňkách je pochod zprostředkovaný pouze přes beta$_1$-receptoru. Avšak další výsledky ukázaly, že úbytek tuku je způsoben činností atypických receptorů, které byly později označovány jako beta$_3$-adrenoreceptory. Tyto receptory se nacházejí na povrchu tukových buněk obou typů, jejich stimulace vyvolává rozklad tuků a zvýšení energetický výdaj.

Po prvních pokusech o získání stimulačních látek pro tyto receptory byly zjištěny sloučeniny s agonistickým účinkem, stimulujícím tukový metabolismus (účinnost ve smyslu beta$_3$) vyšším než účinkem na oba další typy receptorů. Těmito látkami, popsanými v US patentových spisech č. 4 478 849 a 4 396 627 (Ainsworth a další) byly deriváty fenylethanolaminu.

Uvedená selektivita pro receptory typu $beta_3$ by mohla vést k vyhledání látek, potenciálně použitelných k léčení obezity. Mimoto bylo uváděno, že takové látky mají i anti-hyperglykemické účinky na živočišných modelech cukrovky, nezávislé na inzulinu.

Hlavní nevýhodou léčení chronických onemocnění s použitím agonistů $beta_3$-receptorů je potenciální stimulace ostatních beta-receptorů a s tím související možné nežádoucí vedlejší účinky. Jde zejména o svalový třes ($beta_2$) a o zvýšení srdeční frekvence ($beta_1$). Přestože uváděné fenylethanolaminové deriváty měly určitou selektivitu pro receptory typu $beta_3$, byly u lidských dobrovolníků často pozorovány vedlejší účinky. Tyto vedlejší účinky byly patrně skutečně důsledkem podráždění dalších receptorů.

Další vývoj v této oblasti byl popsán v patentových spisech Ainsworth a další, US č. 5 153 210, Caulkett a další, US 4 999 377, Alig a další, US 5 017 619, Lecount a další, EP 427 480 a Bloom a další, EP 455 006.

Přesto že tyto publikace uvádějí, že jde o sloučeniny se selektivním účinkem typu $beta_3$, byla tato selektivita ještě přezkoumána při použití hlodavců, zvláště krys, jako pokusných zvířat. Bylo přitom prokázáno, že i nejselektivnější sloučeniny, určené těmito pokusy stále ještě mají určité vedlejší účinky na ostatní typy receptorů. Z tohoto důvodu hlodavci zřejmě nejsou vhodnými pokusnými živočichy pro vyhledávání sloučenin s dostatečnou selektivitou pro uvedený typ receptorů u člověka.

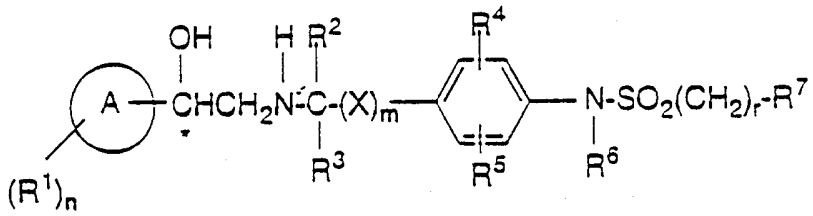
Z tohoto důvodu byly vyvinuty zkoušky, jimiž by mohlo být přesněji určeno, zda určité látky mají selektivitu pro některý typ receptorů. Ke zkouškám byly použity klonované

lidské receptory beta$_3$, jejichž exprese bylo dosaženo ve vaječníkových buňkách čínských křečků podle publikací Emorine a další, Science, 1989, 245, 1118 - 1121 a Liggett, Mol. Pharmacol., 1992, 42, 634 - 637. Agonistický a antagonistický vliv různých sloučenin na takové buněčné kultury může být dobrým ukazatelem možného účinku u člověka při léčení obezity a cukrovky.

Vynález je založen na zjištění, že některé substituované sulfonamidy by mohly být vhodnými látkami pro svrchu uvedený účel. Vynález si proto klade za úkol navrhnout takové látky včetně zvláště výhodných specifických stereoisomerů, jakož i farmaceutické prostředky, které tyto látky obsahují.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří sulfonamidové deriváty obecného vzorce I




I

kde

n znamená celé číslo 0 až 5,

m znamená 0 nebo 1,

r znamená celé číslo 0 až 3,

A znamená

1) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík,

2) benzenový kruh, kondenzovaný s 5 nebo 6-členným heterocyklickým kruhem s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík,

3) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík, kondenzovaný s 5 nebo 6-členným heterocyklickým kruhem o 5 nebo 6 členech s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík,

4) fenyl nebo

5) benzenový kruh, kondenzovaný s cykloalkylovým kruhem o 3 až 8 atomech uhlíku,

$R^1$ znamená

1) hydroxyskupinu,

2) oxoskupinu,

3) atom halogenu,

4) kyanoskupinu,

5) $NR^8R^8$,

6) $SR^8$,

7) trifluormethyl,

8) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,

9) $OR^8$,

10) $SO_2R^9$,

11) $OCOR^9$,

12) $NR^8COR^9$,

13) $COR^9$,

14) $NR^8SO_2R^9$,

15) $NR^8CO_2R^8$ nebo

16) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, substituovaný hydroxyskupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, skupinami $NR^8R^8$, $SR^8$, trifluormethylovou skupinou, skupinou $OR^8$, cykloalkylovým zbytkem o 3 až 8 atomech uhlíku, fenylovým zbytkem nebo některou ze skupin $NR^8COR^9$, $COR^9$, $SO_2R^9$, $OCOR^9$, $NR^8SO_2R^9$ nebo $NR^8CO_2R^8$,

$R^2$ a $R^3$ nezávisle znamenají

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,

3) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku s 1 až 4 substituenty ze skupiny hydroxyskupina, alkoxyskupina o 1 až 10 atomech uhlíku a atom halogenu,

X znamená některou ze skupin

1) $-CH_2-$,

2) $-CH_2-CH_2-$,

3) $-CH=CH-$ nebo

4) $-CH_2O-$,

$R^4$ a $R^5$ nezávisle znamenají

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,

3) atom halogenu,

4) $NHR^8$,

5) $OR^8$,

6) $SO_2R^9$ nebo

7) $NHSO_2R^9$,

$R^6$ znamená

1) atom vodíku nebo

2) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,

$R^7$ znamená skupinu $Z-(R^{1a})_n$,

$R^{1a}$ znamená

1) $R^1$ za předpokladu, že v případě, že A znamená fenyl, má $R^{1a}$ význam, odlišný od alkylové skupiny o 1 až 10 atomech uhlíku,

2) cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku,

3) fenyl, popřípadě substituovaný až 4 skupinami, které se nezávisle volí z $R^8$, $NR^8R^8$, $OR^8$, $SR^8$ a z atomů halogenu nebo

4) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatonů ze skupiny kyslík, síra a dusík, popřípadě substituovaný až 4 skupinami, které se nezávisle volí z oxoskupiny, $R^8$, $NR^8R^8$, $OR^8$, $SR^8$ a atomů halogenu,

Z znamená

1) fenyl,

2) naftyl,

3) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh o 1 až 4 heteroatomech ze skupiny kyslík, síra a dusík,

4) benzenový kruh, kondenzovaný s cykloalkylovým kruhem o 3 až 8 atomech uhlíku,

5) benzenový kruh, kondenzovaný s 5 nebo 6-členným heterocyklickým kruhem s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík,

6) 5 nebo 6 členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík,

kondenzovaný s 5 nebo 6-členným heterocyklickým kruhem s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík, nebo

7) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík, kondenzovaný s cykloalkylovým kruhem o 3 až 8 atomech v kruhu,

$R^8$ znamená

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,

3) cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku

4) skupinu Z, popřípadě nesoucí 1 až 4 substituenty ze skupiny atom halogenu, nitroskupina, oxoskupina, $NR^{10}R^{10}$, alkyl, alkoxyskupina nebo alkylthioskupina vždy o 1 až 10 atomech uhlíku a alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku s 1 až 4 substituenty ze skupiny hydroxyskupina, atom halogenu, $CO_2H$, $CO_2$-alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku v alkylové části, $SO_2$-alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, alkoxyskupina o 1 až 10 atomech uhlíku nebo může jít o skupinu Z, popřípadě substituovanou 1 až 3 atomy halogenu, alkylovými skupinami nebo alkoxyskupinami vždy o 1 až 10 atomech uhlíku nebo

5) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku s 1 až 4 substituenty ze skupiny hydroxyskupina, atom halogenu, $CO_2H$, $CO_2$-alkyl o 1 až10 atomech uhlíku v alkylové části, $SO_2$-alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, alkoxyskupina nebo alkyl vždy o 1 až 10 atomech uhlíku a skupina Z, popřípadě substituovaná 1 až 4 substituenty ze skupiny atom halogenu nebo alkyl nebo alkoxyskupina vždy o 1 až 10 atomech uhlíku,

$R^9$ znamená

1) $R^8$ nebo

2) $NR^8R^8$,

$R^{10}$ znamená

1) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku nebo

2) dvě skupiny $R^{10}$, tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány 5 nebo 6-členný kruh, popřípadě substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 10 atomech uhlíku, nebo

farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

V jednom z možných provedení vynálezu se vynález týká sulfonamidových derivátů svrchu uvedeného vzorce, v němž A znamená 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomy ze skupiny kyslík, síra a dusík, benzenový kruh, kondenzovaný s 5 nebo 6-členným heterocyklickým kruhem s obsahem 1 až 4 heteroatomy ze skupiny kyslík, síra a dusík nebo 5 nebo 6 členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomy ze skupiny kyslík, síra a dusík, kondenzovaný s 5 nebo 6-členným heterocyklickým kruhem s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík.

V dalším možném provedení může v obecném vzorci I symbol A znamenat fenyl nebo benzen, kondenzovaný s cykloalkylovým kruhem o 3 až 8 atomech uhlíku.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, v němž

$R^2$ a $R^3$ znamenají atom vodíku nebo methyl,

X znamená skupinu $-CH_2-$,

n znamená celé číslo 0 až 3,

m znamená 1,

r znamená celé číslo 0 až 2 a

$R^4$, $R^5$ a $R^6$ znamenají atomy vodíku.

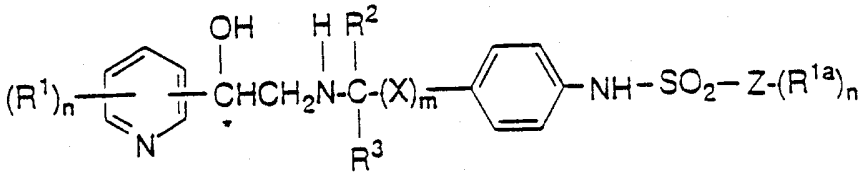
Další výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu představují sloučeniny obecného vzorce I, v nichž

A znamená fenyl nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 nebo 2 heteroatomy ze skupiny dusík a síra,

$R^1$ znamená hydroxyskupinu, atom halogenu, kyanoskupinu, trifluormethyl, skupinu $NR^8R^9$, $NR^8SO_2R^9$, $NR^8COR^9$, $NR^8CO_2R^8$, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou a

r znamená celé číslo 0 nebo 2.

Velmi výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu představují sloučeniny obecného vzorce Ia




Ia

kde

n znamená celé číslo 0 až 3,

m znamená 1,

$R^1$ znamená

1) atom halogenu nebo

2) $NR^8R^8$,

$R^2$ a $R^3$ nezávisle znamenají vodík nebo methyl,

$R^{1a}$ znamená

1) atom halogenu,

2) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,

3) $NR^8R^8$,

4) $NR^8COR^9$,

5) $NR^8CO_2R^8$,

6) $COR^9$,

7) $OCOR^9$ nebo

8) 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík, popřípadě substituovaný až 4 skupinami, které se nezávisle volí z oxoskupiny, atomu halogenu nebo skupin $R^8$, $NR^8R^8$, $OR^8$, a $SR^8$,

Z znamená

1) fenyl,

2) naftyl,

3) 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík,

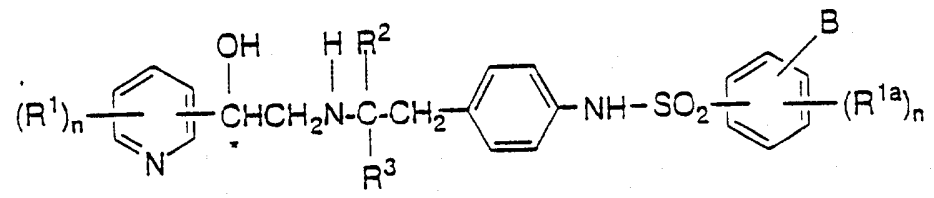
4) benzenový kruh, kondenzovaný s 5- nebo 6-členným heterocyklickým kruhem s obsahem 1 až 3 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík nebo

5) 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík, kondenzovaný s cykloalkylovým kruhem o 3 až 8 atomech uhlíku,

X znamená skupinu $-CH_2-$ a

$R^8$ a $R^9$ mají význam, uvedený ve vzorci I.

Zvláště výhodnou skupinu sloučenin je možno vyjádřit obecným vzorcem Id



Id

kde

n znamená 0 nebo 1,

$R^1$ znamená $NR^8R^8$,

$R^2$ a $R^3$ nezávisle znamenají

1) vodík, nebo

2) methyl,

B znamená

1) vodík,

2) benzenový kruh, kondenzovaný s dalším benzenovým kruhem za vzniku naftylové skupiny nebo

3) 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík, kondenzovaný s benzenovým kruhem,

$R^{1a}$ znamená

1) atom halogenu,

2) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,

3) $NR^8R^8$,

4) $NR^8COR^9$,

5) $NR^8CO_2R^8$,

6) $COR^9$ nebo

7) 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík, popřípadě substituovaný až 4 substituenty ze skupiny oxoskupina, $R^8$, $SR^8$, $OR^8$ nebo $NR^8R^8$ a v případě, že B a benzenový kruh tvoří kondenzovaný kruhový systém, může být skupina $R^{1a}$ vázána na kterýkoliv z kruhů,

$R^8$ znamená

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,

3) skupinu Z, popřípadě substituovanou 1 až 4 substituenty ze skupiny nitroskupina, oxoskupina a skupina $NR^{10}R^{10}$, nebo

4) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku s 1 až 4 substituenty ze skupiny hydroxyskupina, halogen, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku a skupina Z, popřípadě substituovaná 1 až 4 substituenty ze skupiny atom halogenu, alkyl nebo alkoxyskupina vždy o 1 až 10 atomech uhlíku,

$R^9$ znamená

1) $R^8$ nebo

2) $NR^8R^8$,

$R^{10}$ znamená

1) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku nebo

2) tvoří dvě skupiny $R^{10}$ spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány 5 nebo 6-členný kruh, popřípadě substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 10 atomech uhlíku a

Z znamená

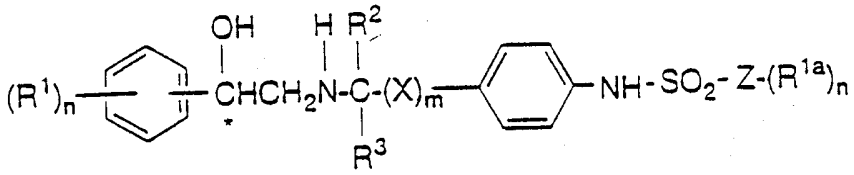
1) fenyl,

2) 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík,

3) benzenový kruh, kondenzovaný s 5- nebo 6-členným heterocyklickým kruhem s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík, nebo

4) 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík, kondenzovaný s cykloalkylovým kruhem o 3 až 8 atomech uhlíku.

Další velmi výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří sloučeniny obecného vzorce Ib



Ib

kde

n znamená celé číslo 0 až 3,

m znamená 1,

$R^1$ znamená

1) hydroxyskupinu,

2) kyanoskupinu,

3) $NR^8R^8$ nebo

4) atom halogenu,

$R^{1a}$ znamená

1) atom halogenu,

2) $NR^8R^8$,

3) $NR^8COR^9$,

4) $NR^8CO_2R^8$,

5) $OCOR^9$ nebo

6) 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík, popřípadě substituovaný až třemi skupinami, které se nezávisle volí z oxoskupiny, atomu halogenu nebo skupin $R^8$, $NR^8R^8$, $OR^8$ a $SR^8$,

Z znamená

1) fenyl,

2) naftyl nebo

3) benzenový kruh, kondenzovaný s 5- nebo 6-členným heterocyklickým kruhem s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík,

X znamená $-CH_2-$ a

$R^2$ a $R^3$ nezávisle znamenají vodík nebo methyl.

Representativní sloučeniny, účinné proti obezitě i proti cukrovce jsou zejména sloučeniny z následující skupiny látek:

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(hexylaminocarbonylamino)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-iodobenzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-2-naphthalenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-3-quinolinesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-5-benzisoxazolesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[(hexylmethylaminocarbonyl)amino]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[(dimethylaminocarbonyl)amino]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(3-hexyl-2-imidazolidon-1-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[3-[[2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl]amino]propyl]-phenyl]-4-(hexylaminocarbonylamino)benzenesulfonamid

N-[4-[3-[[2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl]amino]propyl]-phenyl]-4-iodobenzenesulfonamid

N-[4-[3-[[2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl]amino]propyl]-phenyl]benzenesulfonamid

N-[4-[3-[[2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl]amino]propyl]-phenyl]-2-naphthalenesulfonamid

N-[4-[3-[[2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl]amino]propyl]-phenyl]-3-quinolinesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(hexylaminocarbonylamino)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-isopropylbenzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-2-naphthalenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-3-quinolinesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[(hexylmethylaminocarbonyl)amino]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(3-hexyl-2-imidazolidinon-1-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-iodobenzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[5-(3-cyclopentylpropyl)-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl]benzensulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[(1-oxoheptyl)amino]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[(1-oxo-4-phenylbutyl)amino]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[(propoxycarbonyl)amino]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[[[(fur-2-ylmethyl)amino]carbonyl]amino]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[[[(2-phenylethyl)amino]carbonyl]amino]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[[[(2-indol-3-ylethyl)amino]carbonyl]amino]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[[(octylamino)carbonyl]amino]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-[(hexylamino)carbonyl]-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-[(octylamino)carbonyl]-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-[(N-methyl-N-octylamino)carbonyl]-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(1-oxononyl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(4-methylthiazol-2-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(4-octylthiazol-2-yl)-5-indolinesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(4-ethyl-5-methylthiazol-2-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(3-octyl-2-imidazolidinon-1-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[3-(4,4,4-trifluorobutyl)-2-imidazolidinon-1-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[3-(3-phenylpropyl)-2-imidazolidinon-1-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[3-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)-2-imidazolidinon-1-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[3-(2-cyclohexylethyl)-2-imidazolidinon-1-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[3-[3-(4-chlorophenyl)propyl]-2-imidazolidinon-1-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(3-pentyl-2-imidazolidinon-1-yl)benzenesulfonamid.
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[3-(3-cyclopentylpropyl)-2-imidazolidinon-1-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[3-(2-cyclopentylethyl)-2-imidazolidinon-1-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[3-(3-cyclohexylpropyl)-2-imidazolidinon-1-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[3-(2,2-dimethylhexyl)-2-imidazolidinon-1-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(3-hexyl-2-imidazolon-1-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[3-(4,4,4-trifluorobutyl)-2-imidazolon-1-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(3-octyl-2-imidazolon-1-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[3-(3-cyclopentylpropyl)-2-imidazolon-1-yl]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(2-octyl-3-oxo-[1,2,4]-triazol-4-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(4-hexyl-5-tetrazolon-1-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(4-octyl-5-tetrazolon-1-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[(3-cyclopentylpropyl)-5-tetrazolon-1-yl]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(2-pentyloxazol-5-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(2-octyloxazol-5-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[2-(2-cyclopentylethyl)oxazol-5-yl]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[(4-ethyl-5-methylthiazol-2-yl)amino]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[(4,5,6,7-tetrahydrobenzothiazol-2-yl)amino]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(2-hexylimidazol-4-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(1-methyl-2-octylimidazol-5-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[1-methyl-2-(2-cyclopentylethyl)imidazol-5-yl]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[1-methyl-2-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]imidazol-5-yl]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(5-pentyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[5-(2-cyclopentylethyl)-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(5-heptyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(5-octyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(5-hexylthio-[1,2,4]-triazol-3-yl)benzenesulfonamid.

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[[4-(4-propylpiperidin-1-yl)-1,1-dioxo-[1,2,5]-thiadiazol-3-yl]amino]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[[4-(hexylmethylamino)-1,1-dioxo-[1,2,5]-thiadiazol-3-yl]amino]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[[4-(N-heptyl, N-methylamino)-1,1-dioxo-[1,2,5]-thiadiazol-3-yl]amino]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(1-octyl-2,4-imidazolidinedion-3-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[3-(3-nitrophenyl)-5-pyrazolon-1-yl]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[4-(1-hydroxy-1-hexylheptyl)-5-methyl-[1,2,3]-triazol-2-yl]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[4-(1-hydroxyheptyl)-5-methyl-[1,2,3]-triazol-2-yl]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]-2-methylpropyl]-phenyl]-4-(3-hexyl-2-imidazolidinon-1-yl)benzenesulfonamid.

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]-2-methylpropyl]-phenyl]-4-iodobenzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]-2-methylpropyl]-phenyl]-4-[[(hexylamino)carbonyl]amino]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]phenyl]-4-iodobenzenesulfonamid

N-[4-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]phenyl]-2-naphthalenesulfonamid.

N-[4-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]phenyl]-3-quinolinesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-chlorophenyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-3-isopropylbenzenesulfonamid.

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-chlorophenyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-2-naphthalenesulfonamid.

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-chlorophenyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-3-quinolinesulfonamid.

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(4-amino-3,5-dichlorophenyl)ethyl]amino]ethyl]-phenyl]-4-(hexylaminocarbonylamino)benzenesulfonamid.

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(4-amino-3,5-dichlorophenyl)ethyl]amino]ethyl]-phenyl]-1-[(octylamino)carbonyl]-5-indolinesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(4-amino-3,5-dichlorophenyl)ethyl]amino]ethyl]-phenyl]-4-(3-hexyl-2-imidazolidinon-1-yl)benzenesulfonamid.

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(4-amino-3,5-dichlorophenyl)ethyl]amino]ethyl]-phenyl]-4-(3-octyl-2-imidazolidinon-1-yl)benzenesulfonamid.

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-benzenesulfonamid.

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-iodobenzenesulfonamid.

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-cyanophenyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(hexylaminocarbonylamino)benzenesulfonamid.

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-cyanophenyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-3-quinolinesulfonamid.

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(5-hexyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(4-heptyl-5-methyl-[1,2,3]-triazol-2-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(3-hexyl-2,4-imidazolidinedion-1-yl)benzenesulfonamid.

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(3-octyl-2,4-imidazolidinedion-1-yl)benzenesulfonamid.

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[3-(3-cyclopentylpropyl)-2,4-imidazolidinedion-1-yl]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(3-pentyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)benzenesulfonamid.

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(3-hexyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)benzenesulfonamid.

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(3-heptyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(3-octyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[3-(2-cyclopentylethyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[3-(3-cyclopentylpropyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(3-pentyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(3-hexyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(3-heptyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(3-octyl-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[3-(2-cyclopentylethyl)-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[3-(3-cyclopentylpropyl)-[1,2,4]-thiadiazol-5-yl]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(5-pentyl-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(5-hexyl-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(5-heptyl-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(5-octyl-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[5-(2-cyclopentylethyl)-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[5-(3-cyclopentylpropyl)-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(4-pentyl-3-oxo-[1,2,4]-triazol-2-yl)benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(4-hexyl-3-oxo-[1,2,4]-triazol-2-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(4-heptyl-3-oxo-[1,2,4]-triazol-2-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(4-octyl-3-oxo-[1,2,4]-triazol-2-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[4-(2-cyclopentylethyl)-3-oxo-[1,2,4]-triazol-2-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[4-(3-cyclopentylpropyl)-3-oxo-[1,2,4]-triazol-2-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(5-pentyloxazol-2-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(5-hexyloxazol-2-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(5-heptyloxazol-2-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(5-octyloxazol-2-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[5-(2-cyclopentylethyl)oxazol-2-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[5-(3-cyclopentylpropyl)oxazol-2-yl]benzenesulfonamid.
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(4-pentyloxazol-2-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(4-hexyloxazol-2-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(4-heptyloxazol-2-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(4-octyloxazol-2-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[4-(2-cyclopentylethyl)oxazol-2-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[4-(3-cyclopentylpropyl)oxazol-2-yl]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(2-hexyloxazol-5-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(2-heptyloxazol-5-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[2-(3-cyclopentylpropyl)oxazol-5-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[2-(4-cyclohexylbutyl)oxazol-5-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[2-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]oxazol-5-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(2-pentyloxazol-4-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(2-hexyloxazol-4-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(2-heptyloxazol-4-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(2-octyloxazol-4-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[2-(2-cyclopentylethyl)oxazol-4-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[2-(3-cyclopentylpropyl)oxazol-4-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(5-pentylthiazol-2-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(5-hexylthiazol-2-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(5-heptylthiazol-2-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(5-octylthiazol-2-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[5-(2-cyclopentylethyl)thiazol-2-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[5-(3-cyclopentylpropyl)thiazol-2-yl]benzenesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(4-pentylthiazol-2-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(4-hexylthiazol-2-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(4-heptylthiazol-2-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(4-octylthiazol-2-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[4-(2-cyclopentylethyl)thiazol-2-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[4-(3-cyclopentylpropyl)thiazol-2-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(2-pentylthiazol-4-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(2-hexylthiazol-4-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(2-heptylthiazol-4-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(2-octylthiazol-4-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[2-(2-cyclopentylethyl)thiazol-4-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[2-(3-cyclopentylpropyl)thiazol-4-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(2-pentylthiazol-5-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(2-hexylthiazol-5-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(2-heptylthiazol-5-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-(2-octylthiazol-5-yl)benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[2-(2-cyclopentylethyl)thiazol-5-yl]benzenesulfonamid

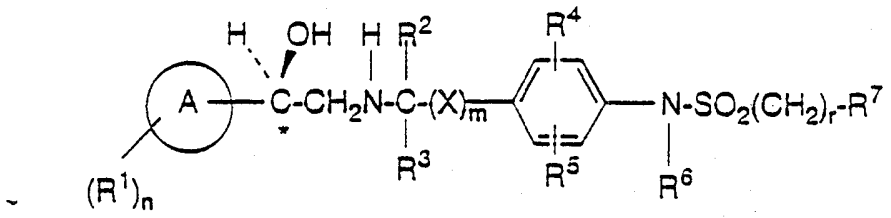
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-4-[2-(3-cyclopentylpropyl)thiazol-5-yl]benzenesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(5-methylthiazol-2-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(5-pentylthiazol-2-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(5-hexylthiazol-2-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(5-heptylthiazol-2-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(5-octylthiazol-2-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-[5-(2-cyclopentylethyl)thiazol-2-yl]-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-[5-(3-cyclopentylpropyl)thiazol-2-yl]-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(4-pentylthiazol-2-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(4-hexylthiazol-2-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(4-heptylthiazol-2-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-[4-(2-cyclopentylethyl)thiazol-2-yl]-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-[4-(3-cyclopentylpropyl)thiazol-2-yl]-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(5-methyloxazol-2-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(5-pentyloxazol-2-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(5-hexyloxazol-2-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(5-heptyloxazol-2-yl)-5-indolinesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(5-octyloxazol-2-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-[5-(2-cyclopentylethyl)oxazol-2-yl]-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-[5-(3-cyclopentylpropyl)oxazol-2-yl]-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(4-methyloxazol-2-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(4-pentyloxazol-2-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(4-hexyloxazol-2-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(4-heptyloxazol-2-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(4-octyloxazol-2-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-[4-(2-cyclopentylethyl)oxazol-2-yl]-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-[4-(3-cyclopentylpropyl)oxazol-2-yl]-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(3-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(3-pentyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(3-hexyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(3-heptyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(3-octyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-[3-(2-cyclopentylethyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl]-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-[3-(3-cyclopentylpropyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl]-5-indolinesulfonamid

N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(5-pentyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(5-hexyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(5-heptyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-(5-octyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-3-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-[5-(2-cyclopentylethyl)-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl]-5-indolinesulfonamid
N-[4-[2-[[2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]phenyl]-1-[5-(3-cyclopentylpropyl)-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl]-5-indolinesulfonamid.

Sloučeniny podle vynálezu mají nejméně jeden střed asymetrie, jak je ve sloučeninách obecného vzorce I znázorněno hvězdičkou. V molekule mohou být přítomny ještě další středy asymetrie v závislosti na povaze různých substituentů v molekule, zvláště $R^2$ a $R^3$. Z každého středu asymetrie vznikají dva optické isomery, které spadají do rozsahu vynálezu v odděleném, čistém nebo částečně čištěném stavu nebo jako racemické směsi. V případě středu asymetrie, který je označen hvězdičkou ve vzorci I bylo prokázáno, že sloučenina, jejíž hydroxyskupina je uložena nad rovinou uvedené struktury, tak jak je vyjádřena vzorcem Ic je účinnější a z tohoto důvodu jsou uvedené látky výhodnější než sloučeniny, v nichž se hydroxyskupina nachází pod rovinou struktury.

Následující stereospecifickou strukturou jsou znázorněny výhodné stereoisomery podle vynálezu.



Ic

kde jednotlivé symboly mají význam, uvedený ve vzorci I.

V průběhu přihlášky mají některé pojmy významy, které budou dále vysvětleny.

Alkylové skupiny zahrnují skupiny vyznačené délky s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Jako příklady alkylových skupin je možno uvést methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek.butyl, terc.butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, isohexyl a podobně.

Svrchu uvedené alkoxyskupiny rovněž zahrnují skupiny s vyznačenou délkou s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Jako příklady lze uvést methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu, isopropoxyskupinu, butoxyskupinu, isobutoxyskupinu, terc.butoxyskupinu, pentoxyskupinu, isopentoxyskupinu, hexoxyskupinu, isohexoxyskupinu a podobně.

Atomy halogenů mohou být atomy fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Jako příklady 5 a 6-členných heterocyklů a kondenzovaných heterocyklů ve významu A, Z a $R^{1a}$ je možno uvést pyridyl, chinolinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, benzimidazolyl, thiadiazolyl, benzthiadiazolyl, indolyl, indolinyl, benzodioxolyl, benzodioxanyl, benzothiofenyl, benzofuranyl, benzoxazinyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, tetrahydronaftyl, dihydrobenzofuranyl, tetrahydrochinolinyl, furopyridin a thienopyridin.

Výhodnými hodnotami pro A a Z jsou fenyl, naftyl, benzenový kruh, kondenzovaný s 5- nebo 6-členným heterocyklickým kruhem s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík nebo heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů, které se nezávisle volí z jednoho atomu kyslíku nebo síry a/nebo 1 až 4 atomů dusíku.

Velmi výhodnými významy pro A jsou fenyl, pyridyl, chinolinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl a thiazolyl.

Velmi výhodnými významy pro Z jsou fenyl, naftyl, chinolinyl, thienyl, benzimidazolyl, thiadiazolyl, benzothiadiazolyl, indolyl, indolinyl, benzodioxolyl, benzodioxanyl, benzothiofenyl, benzofuranyl, benzoxazinyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, tetrahydronaftyl, dihydrobenzofuranyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazolyl, tetrahydrobenzothiazolyl a tetrahydrochinolinyl. V případě, že skupina Z je vázána na skupinu $-NSO_2(CH_2)_r-$, jde s výhodou o fenyl, naftyl nebo benzenový kruh, kondenzovaný s 5- nebo 6-členným heterocyklickým kruhem s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík. V případě, že Z tvoří část $R^8$, jde s výhodou o fenyl, 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh o 1 až 4 heteroatomech ze skupiny kyslík, síra a dusík, benzenový kruh, kondenzovaný s 5- nebo 6-členným heterocyklickým kruhem s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra nebo dusík nebo o 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík, kondenzovaný s cykloalkylovým kruhem o 3 až 8 atomech uhlíku.

Výhodnými heterocyklickými skupinami ve významu $R^{1a}$ jsou thienyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadia-

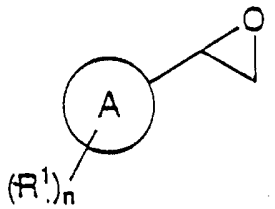
zolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrimidyl a pyrazolyl.

Některé ze svrchu uvedených skupin se mohou ve vzorci vyskytovat více než jednou a v takovém případě jsou jejich významy navzájem nevýznamné. Například $NR^8R^8$ může znamenat skupiny $NH_2$, $NHCH_3$, $N(CH_3)CH_2CH_3$ a podobně.

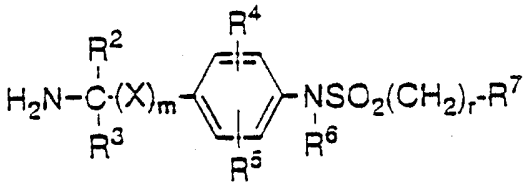
V průběhu přihlášky budou použity následující zkratky:

Boc terc.butyloxykarbonyl
Cbz karbobenzyloxyskupina
DIP-Cl diidopinokamfeylchlorboran
DMF dimethylformamid
DMSO dimethylsulfoxid
HPLC vysokotlaká kapalinová chromatografie
Me methyl
MPLC středně tlaká kapalinová chromatografie
Ms methansulfonyl (mesyl)
NBS N-bromsukcinimid
NCS N-chlorsukcinimid
nHex n-hexyl
TBAF tetrabutylamoniumfluorid
TBS
(TBDMS) terc.butyldimethylsilyl
TFA kyselina trifluoroctová
THF tetrahydrofuran

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit z epoxidových meziproduktů, například sloučenin obecného vzorce II a aminových meziproduktů, například sloučenin obecného vzorce III. Příprava těchto meziproduktů je popsána v následujících schematech:




II

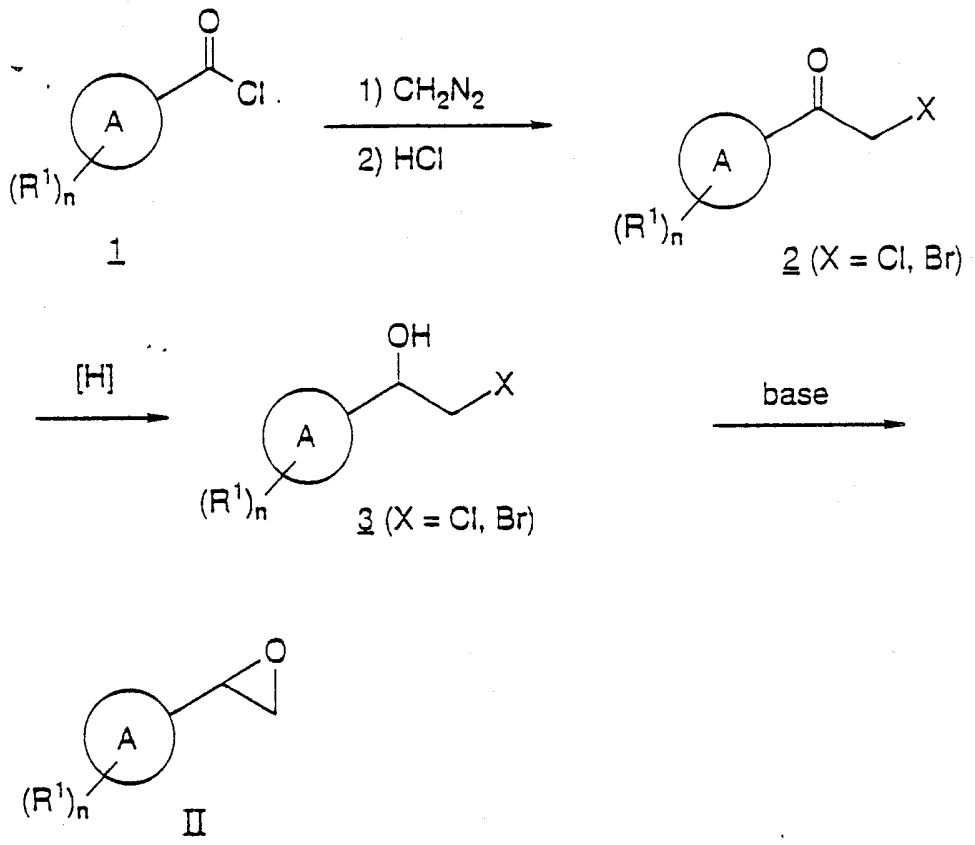



III

ve vzorcích mají jednotlivé symboly svrchu uvedený význam.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou známé z literatury nebo je možno je snadno připravit řadou známých postupů. Jeden z běžných postupů je znázorněn v následujícím schematu 1. Postupuje se tak, že se chlorid kyseliny vzorce 1, který se běžně dodává nebo je možno jej připravit z odpovídající kyseliny například působením thionylchloridu nebo oxalylchloridu, zpracovává diazomethanem v rozpouštědle, například v diethyletheru. Na výsledný diazoketon se pak působí chlorovodíkem za vzniku chlorketonu vzorce 2, v němž X = Cl. Halogenketon vzorce 2 se pak redukuje redukčním činidlem, například hydroborátem sodným. Výsledný alkohol vzorce 3 se zpracovává působením baze, například uhličitanu draselného v acetonu za varu pod zpětným chladičem, čímž se získá požadovaný epoxid obecného vzorce II. Epoxidy vzorce II ve tvaru R a S, obohacené o tyto enanciomery se snadno získají asymetrickou redukcí halogenketonů vzorce 2 při použití chirálních redukčních činidel, například (-) nebo (+)--DIP-Cl, (R) nebo (S)-apline boranu nebo (R) nebo (S)-tetrahydro-1-methyl-3,3-difenyl-1H,3H-pyrrolo/1,2-c//1,3,2/oxazaborolboranu, to znamená (R) nebo (S)-AOB.$BH_3$.

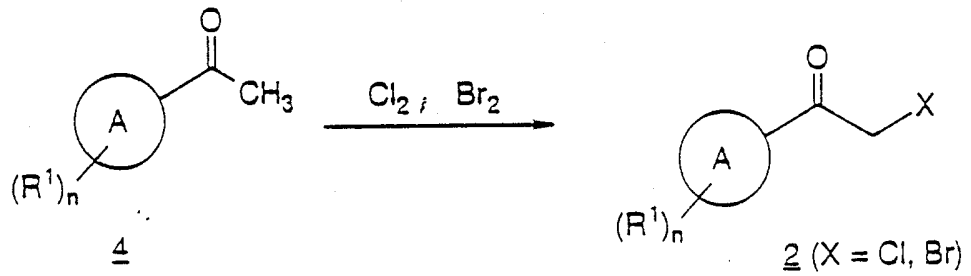
S C H E M A 1




Další možný postup pro získání halogenketonů vzorce 2 je uveden ve schematu 2. Methylketon vzorce 4 je možno převést na odpovídající halogenketon při použití celé řady známých reakčních činidel, tak jak byly shrnuty v publikaci Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, New York, 1989, 369 - 372. Postupuje se tak, že se na methylketon vzorce 4 působí chlorem nebo N-chlorsukcinimidem v kyselině octové v přítomnosti dalšího zdroje kyseliny, například chlorovodíku nebo chloridu hlinitého. Při výrobě sloučeniny vzorce 2, v němž X = Br, je možno použít brom, kyselinu dibrombarbiturovou nebo NBS spolu s bromovodíkem

nebo bromidem hlinitým. V některých případech se chlorketony nebo bromketony vzorce 2 dodávají.

S C H E M A 2



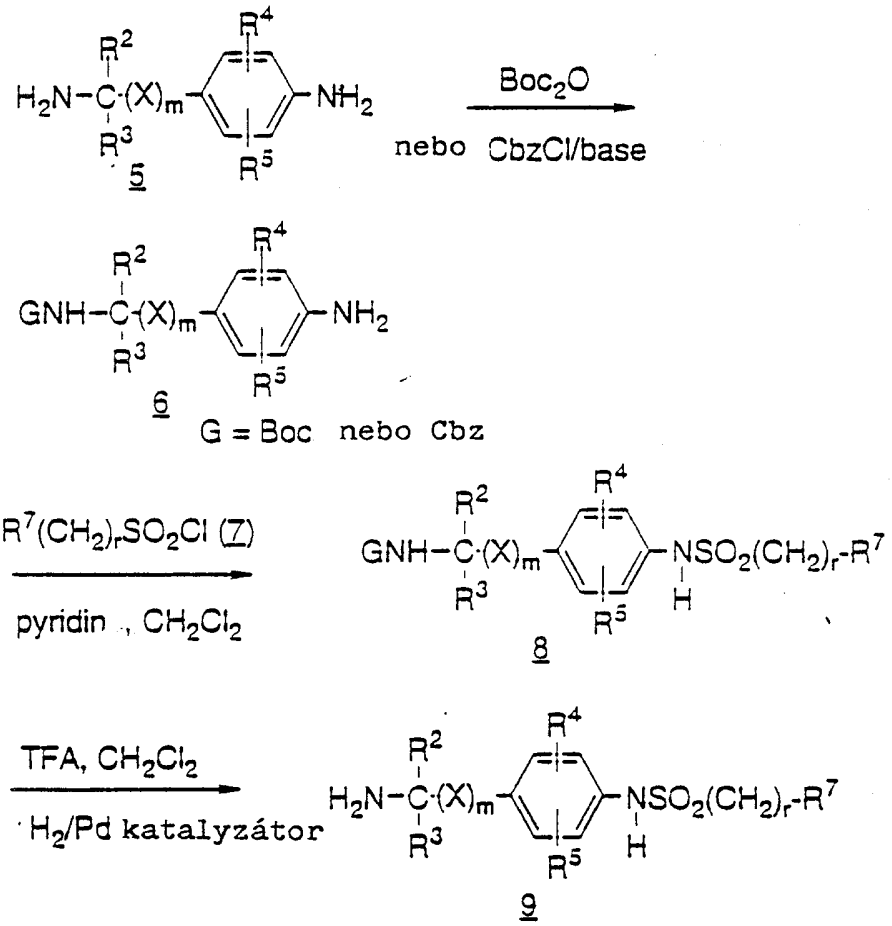

4 2 (X = Cl, Br)

Řada methylketonů vzorce 4 se běžně dodává nebo je možno je snadno připravit postupy, které jsou známé a byly v literatuře popsány. V průběhu následujících postupů může být zapotřebí chránit substituenty $R^1$ na chloridu kyseliny vzorce 1 nebo na methylketonu vzorce 4. Vhodné skupiny je možno nalézt v souhrnné publikaci Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, T. W. Greene a P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, New York, 1991.

Sloučeniny obecného vzorce III je rovněž možno připravit řadou známých postupů. Snadný postup pro přípravu těchto látek, v nichž $R^6$ znamená atom vodíku, je znázorněn v následujícím schematu 3. Sloučenina vzorce 5 se selektivně chrání ve formě karbamátového derivátu vzorce 6 například působením diterc.butyldikarbonátu nebo karbobenzyloxychloridu. Na získaný derivát se pak působí sulfonylhalogenidem, s výhodou sulfonylchloridem vzorce 7 a bazí, například pyridinem v bezvodém rozpouštědle, například dichlormethanu nebo chloroformu 0,5 až 24 hodin při teplotě -20 až 50 °C, s výhodou při teplotě 0 °C za vzniku sulfonamidu vzorce 8.

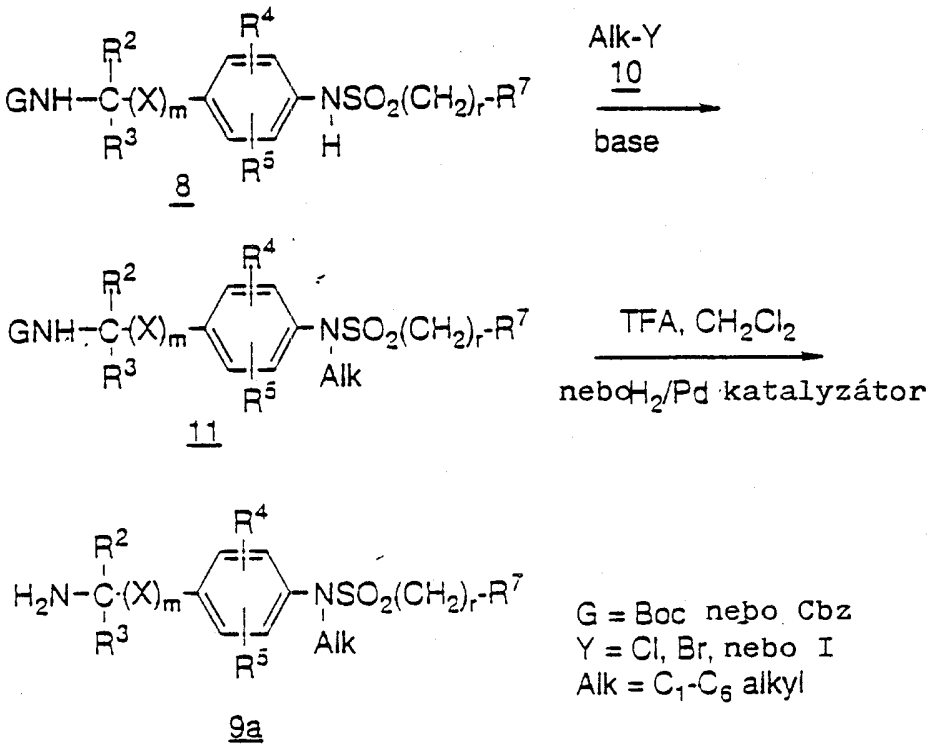
Ochranné skupiny se pak odstraní například působením kyseliny trifluoroctové v případě Boc nebo katalytickou hydrogenací v případě Cbz, čímž se získá amin vzorce 9.

S C H E M A 3




Sloučeniny obecného vzorce III, v němž $R^6$ má význam, odlišný od atomu vodíku, je možno snadno připravit způsobem podle schematu 4. Postupuje se tak, že se sulfonamid vzorce 8, připravený svrchu uvedeným způsobem, alkyluje při použití příslušného alkylačního činidla vzorce 10 v přítomnosti baze, čímž se získá sulfonamid vzorce 11. Odstraněním ochranné skupiny se získá požadovaný derivát vzorce 9a.

S C H E M A 4

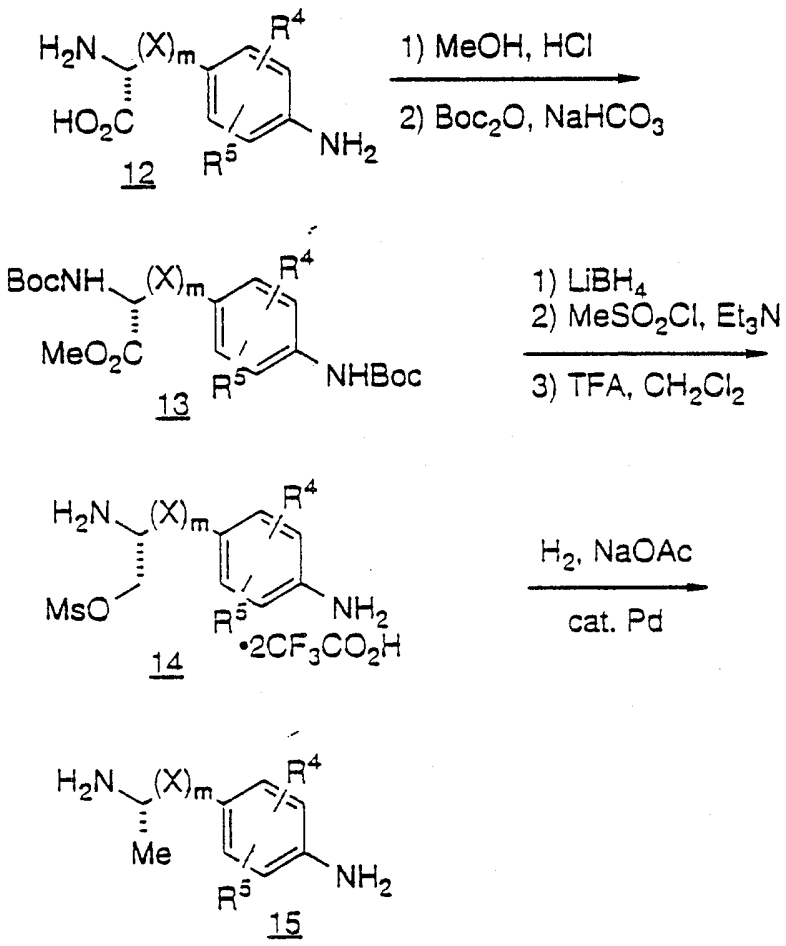



Řada sulfonylchloridů vzorce 7 se běžně dodává. Tyto látky je však také možno snadno připravit řadou známých postupů. Jeden z běžných postupů spočívá v tom, že se organolithné reakční činidlo nebo Grignardovo reakční činidlo uvede do reakce se sulfurylchloridem způsobem podle publikace S. N. Bhattacharya a další, J. Chem. Soc. (C), 1265 - 1267, 1969. Další vhodný postup zahrnuje zpracování thiolu působením sulfurylchloridu a dusičnanu kovu způsobem podle publikace Y. J. Park a další, Chemistry Letters, 1483 - 1486, 1992. Szlfonové kyseliny je také možno snadno převádět na odpovídající sulfonylchloridy například působením $PCl_5$, $PCl_3$ nebo $SOCl_2$ například podle publikace J. March, Advanced Organic Chemistry, 4. vydání, John Wiley and Sons, New York,

1992, str. 1297 a literární údaje, uvedené v této publikaci. Aromatické a heteroaromatické sloučeniny mohou být přímo podrobeny chlorsulfonylaci působením Vilsmeierova reakčního činidla nebo kyseliny chlorsulfonové podle Organic Synthesis, I, 8.

Diaminy vzorce 5 se běžně dodávají nebo je možno tyto látky snadno připravit známými postupy, které byly popsány v literatuře. Sloučeniny vzorce 5, v nichž $R^2$ nebo $R^3$ znamenají methylové skupiny, je možno připravit z odpovídajících aminokyselin způsobem, popsaným v publikaci J. D. Bloom a další, J. Med. Chem., 35, 3081 - 3084, 1992. Jak je v následujícím schematu 5 znázorněno pro případ, že $R^3$ = methyl, postupuje se tak, že se příslušná (R)-aminokyselina vzorce 12 esterifikuje, esterifikace snadno probíhá působením methanolového roztoku kyseliny chlorovodíkové, pak se směs zpracovává působením di-terc.butyldikarbonátu za vzniku sloučeniny vzorce 13. Esterová skupina se redukuje působením hydridu, například hydroborátem lithným a výsledný alkohol se převede na odštěpitelnou skupinu, například na mesylát. Odstraněním ochranné skupiny Boc se pak získá diamin vzorce 14. Tato sloučenina se podrobí katalytické hydrogenaci v přítomnosti baze, například octanu sodného, čímž se získá požadovaný alfa-methylamin vzorce 15. Další enanciomery je možno získat analogickými postupy, při nichž se vychází z odpovídajících (S)-aminokyselin.

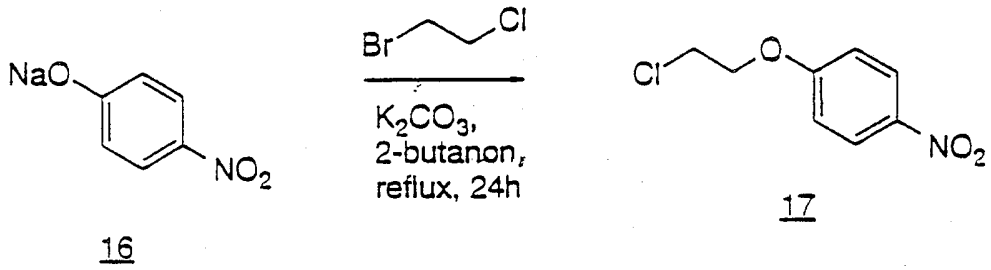
S C H E M A 5



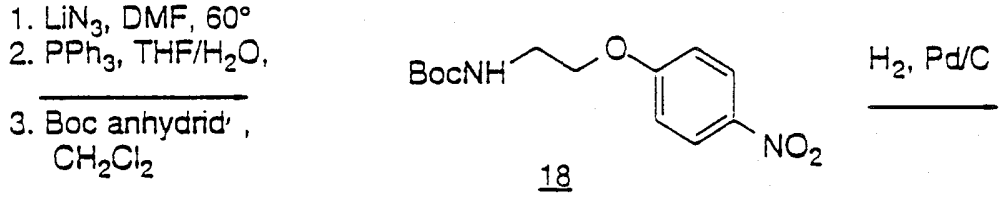

Diaminy vzorce 5 nebo sulfonamidaminy vzorce 9, v nichž X znamená skupinu $-CH_2O-$ a m = 0, je také možno snadno připravit způsoby, popsanými v literatuře a v oboru známými. Je například možno, jak je znázorněno v následujícím schematu 6, alkylovat sodnou sůl 4-nitrofenolu vzorce 16 působením 1-brom-2-chlorethanu, běžně ve 2-butanonu za varu pod zpětným chladičem v přítomnosti baze, například uhličitanu draselného za vzniku chlorovaného derivátu vzorce 17. Tento chlorid se převede na odpovídající amin působením azidu lithného s následnou redukcí, například trifenylfosfinem

ve vodném tetrahydrofuranu. Výsledný amin se chrání, běžně ve formě svého terc.butylkarbamátu působením di-terc.butylkarbonátu, čímž se získá derivát vzorce 18. Nitroskupina se pak redukuje například katalytickou hydrogenací, čímž se získá amin vzorce 19. Acylací meziproduktu vzorce 19 sulfonylchloridem vzorce 7 s následným odstraněním ochranné skupiny působením kyseliny, například kyseliny trifluoroctové se získá meziprodukt vzorce 20.

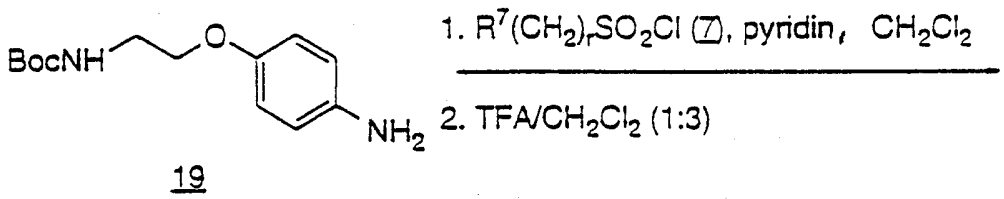
S C H E M A 6



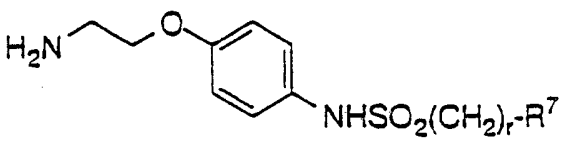

16 17




18




19

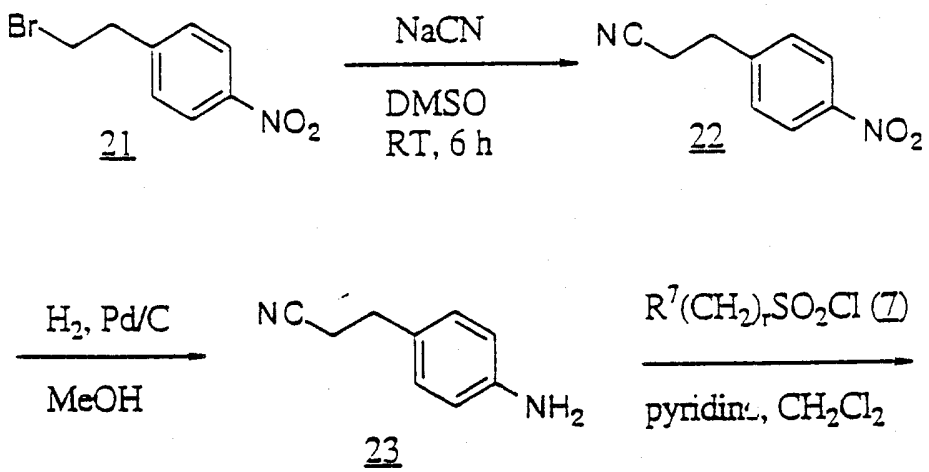


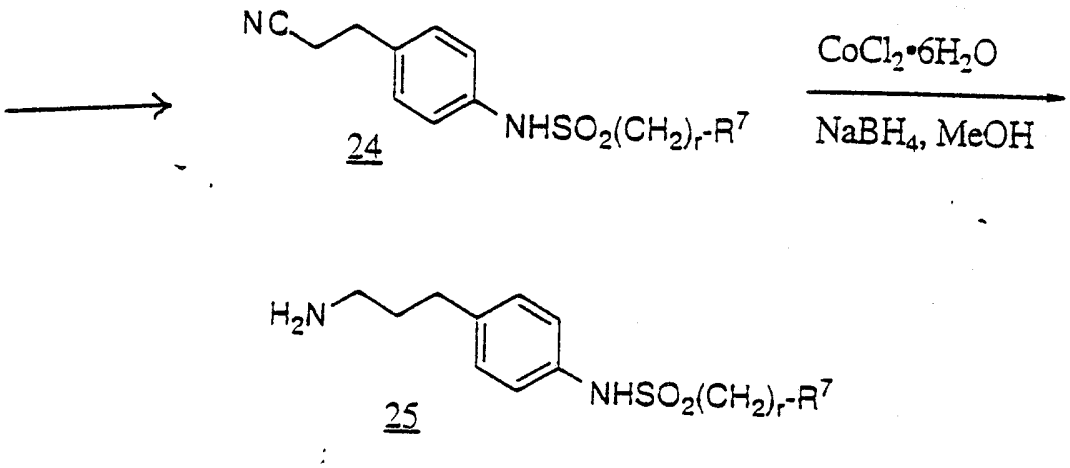

20

Diamin vzorce 5, v němž X znamená skupinu $-CH_2O-$ a m = 1, je také možno získat z meziproduktů vzorce 19 působením kyseliny trifluoroctové. Získaný diamin je pak možno modifikovat způsobem, uvedeným ve schematu 3.

Diaminy vzorce 5 a sulfonamidaminy vzorce 9, v nichž X znamená skupinu $-CH_2CH_2-$ a m = 1, je rovněž možno snadno připravit známými postupy, které byly popsány v literatuře. Například, jak je znázorněno ve schematu 7, je možno bromovaný derivát vzorce 21 zpracovávat kyanidem sodným za vzniku nitrilu vzorce 22. Nitroskupina se pak selektivně redukuje působením vodíku a paladia jako katalyzátoru za vzniku aminu vzorce 23. Amin vzorce 23 se pak podrobí acylaci působením sulfonylchloridu vzorce 7, čímž se získá odpovídající sulfonamid vzorce 24. Tato látka se pak redukuje chloridem kobaltnatým a hydroborátem sodným, čímž se získá požadovaný amin vzorce 25.

S C H E M A 7





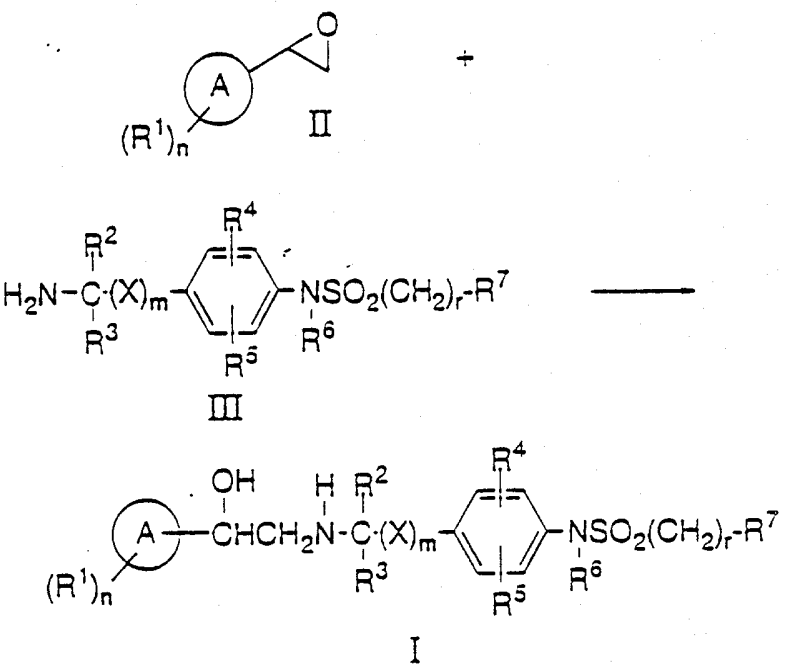

24 25

Diamin vzorce 5, v němž X znamená skupinu $-CH_2CH_2-$ a m = 1, je také možno získat z meziproduktu vzorce 23 redukcí nitrilové skupiny například působením chloridu kobaltnatého a hydroborátu sodného. Diamin je pak možno modifikovat způsobem podle schematu 3.

Meziprodukty obecných vzorců II a III je možno navázat tak, že se spolu zahřívají nebo je možno je zahřívat v polárním rozpouštědle, například v methanolu, acetonitrilu, tetrahydrofuranu, dimethylsulfoxidu nebo N-methylpyrrolidinonu po dobu 1 až 24 hodin při teplotě 30 až 150 °C, čímž se získají sloučeniny obecného vzorce I, jak je znázorněno ve schematu 8. Reakce se s výhodou provádí v methanolu při teplotě varu pod zpětným chladičem. Je možno použít také sůl aminu vzorce III, například trifluoracetát nebo hydrochlorid. V těchto případech se do reakční směsi přidává baze, například hydrogenuhličitan sodný nebo diethylisopropylamin. Pak se z produktu odstraní nežádoucí vedlejší produkty tak, že se produkt čistí překrystalováním, rozetřením s rozpouštědlem, preparativní chromatografií na tenké vrstvě, rychlou chromatografií na silikagelu podle publikace

W. C. Still a další, J. Org. Chem., 43, 2923, 1978, středně tlakovou nebo vysokotlakovou kapalinovou chromatografií. Sloučeniny, které se čistí pomocí HPLC je možno izolovat ve formě odpovídajících solí. Meziprodukty je možno čistit stejným způsobem.

S C H E M A 8

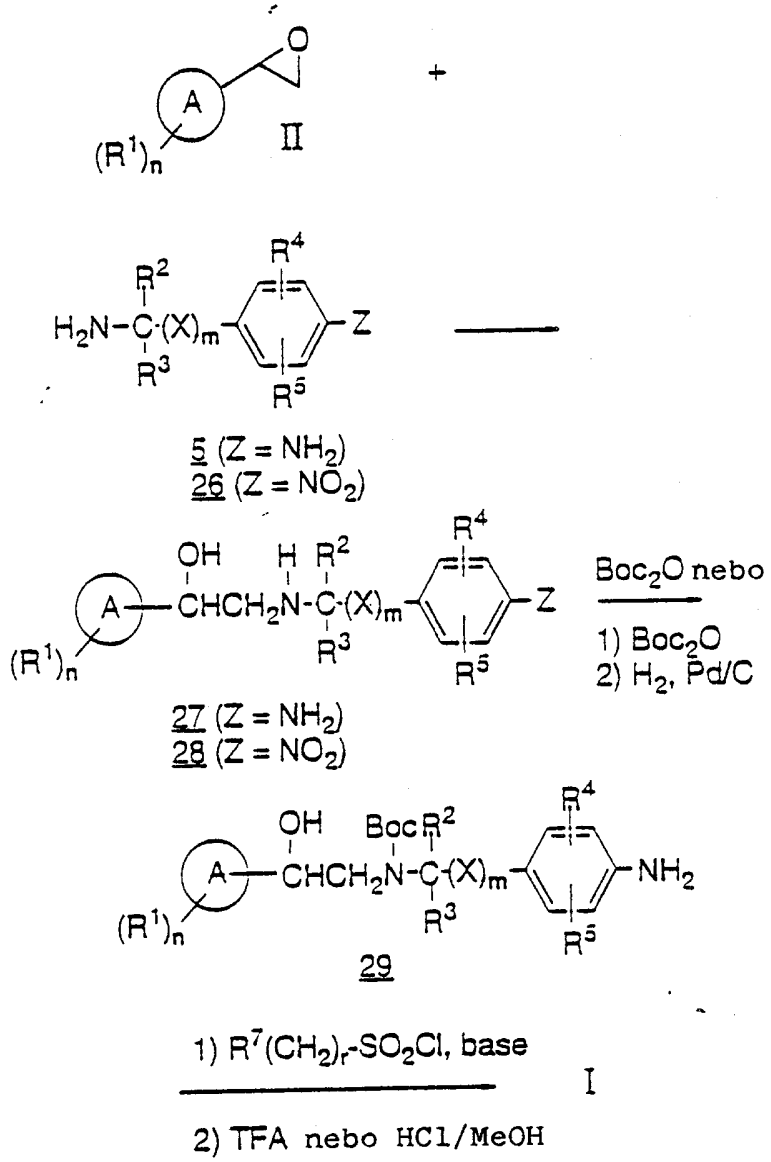



V některých případech je možno produkt vzorce I, získaný podle schematu 8 dále modifikovat, například odstraněním ochranné skupiny nebo změnami v substituentech, zvláště $R^1$ a $R^7$. Může například jít o redukci, oxidaci, alkylační, acylační a hydrolytické reakce, které jsou v oboru známé a jsou běžně prováděny.

Další možný postup pro výrobu sloučenin vzorce I je uveden ve schematu 9. Postupuje se tak, že se epoxid vzorce

II naváže na amin vzorce 5 způsobem, který byl svrchu popsán ve schematu 8 při vazbě meziproduktů vzorce II a III, čímž se získá anilinový derivát vzorce 27. Sekundární amin se selektivně chrání, například ve formě karbamátu působením di-terc.butyldikarbonátu za vzniku karbamátu vzorce 29. Je také možno postupovat tak, že se při vazné reakci užije nitroamin vzorce 26, čímž vzniká sloučenina vzorce 28. Po zavedené ochranné skupiny stejně jako svrchu se nitroskupina redukuje například katalytickou hydrogenací při použití paladia nebo Raneyova niklu jako katalyzátoru, čímž se získá meziprodukt vzorce 29. V některých případech je možno současně redukovat i jinou skupinu. Například v případě, že v meziproduktu vzorce 28 znamená $R^1$ atom halogenu, je možno tento substituent v meziproduktu vzorce 29 převést na atom vodíku. Pak se směs zpracovává působením sulfonylchloridu v přítomnosti baze, například pyridinu a pak se odstraní ochranná skupina, v případě terc.butylkarbamátu působením kyseliny, například kyseliny trifluoroctové nebo působením methanolového roztoku chlorovodíku, čímž se získá sulfonamid vzorce I.

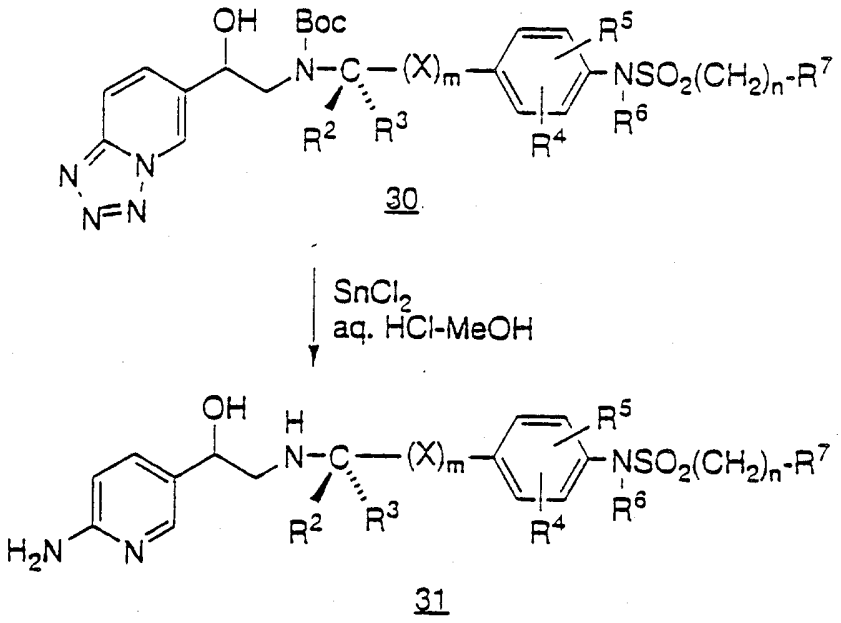
S C H E M A 9




V některých případech je možno sloučeniny vzorce I, získané podle schematu 9 dále modifikovat, například odstraněním ochranné skupiny nebo změnami substituentů, zejména ve významu $R^1$ a $R^7$, jak již bylo popsáno svrchu. Mimoto je možno provádět změny v substituentech na kterémkoliv

meziproduktu v reakčním schematu 9. Jeden z takových případů je uveden v následujícím schematu 10. Sloučenina vzorce 30, připravená podle schematu 9 z odpovídajícího epoxidu se redukuje chloridem cínatým za vzniku sloučeniny vzorce 31. Dalšími příklady substituentů na sloučenině vzorce I, které je možno redukovat na odpovídající aminy známými postupy, mohou být nitroskupiny, nitrily a azidy.

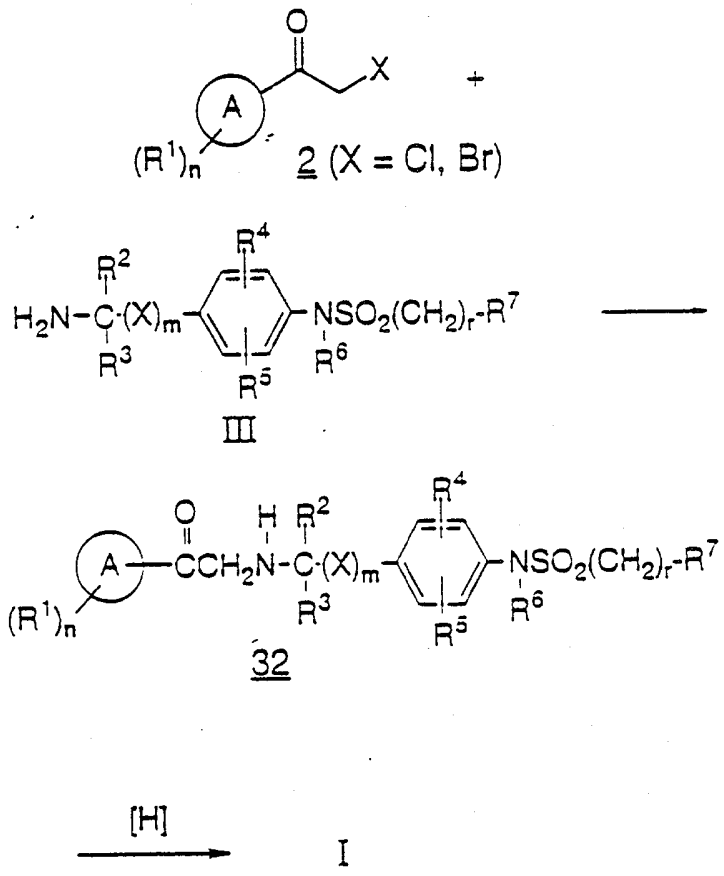
S C H E M A 10




Sloučeniny vzorce I podle vynálezu je také možno připravit z aminových meziproduktů, například ze sloučenin vzorce III a halogenketonových meziproduktů, například ze sloučenin vzorce 2, jak je znázorněno ve schematu 11. Amin vzorce III se alkyluje halogenketonovým derivátem vzorce 2, obvykle se postupuje tak, že se na směs sloučenin vzorce III a 2 působí bazí, jako uhličitanem draselným nebo triethylaminem v polárním rozpouštědle, například acetonitrilu, acetonu nebo dimethylformamidu. Výsledný aminoketon vzorce

32 se pak redukuje, například hydroborátem sodným v methanolu, čímž se získá výsledný aminalkohol vzorce I.

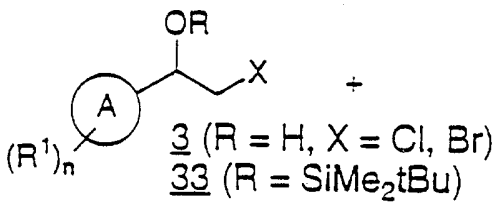
S C H E M A 11



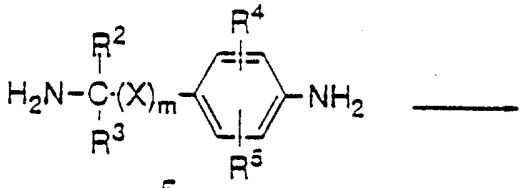

V některých případech je možno produkt vzorce I, získaný podle schematu 11 dále modifikovat, například odstraněním ochranné skupiny nebo změnami některých substituentů, zvláště skupin ve významu $R^1$ a $R^7$. Tyto postupy mohou zahrnovat redukci oxidací, alkylací, acylací a hydrolýzu známým způsobem.

Další možný způsob výroby klíčového meziproduktu vzorce 29 je znázorněn ve schematu 12. Alkoholová skupina meziproduktu vzorce 3 se chrání například ve formě terc.-butyldimethylsilyletheru za vzniku TBS derivátu vzorce 33. Tato látka se pak zpracovává působením aminu vzorce 5 a baze, například diisopropylethylaminu v rozpouštědle, typicky v polárním aprotickém rozpouštědle jako acetonitrilu při teplotách 25 až 150 °C po dobu 1 až 72 hodin. V typických případech se k usnadnění reakce přidává zdroj jodidových iontů, například jodid sodný. Pak se ochranná skupina odstraní, v případě silyletheru působením zdroje fluoridových iontů, například tetrabutylamoniumfluoridu na výsledný amin vzorce 34. Zavedením ochranné skupiny na sekundární aminoskupinu se pak získá klíčový meziprodukt vzorce 29.

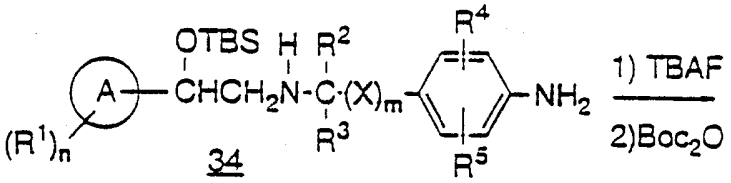
S C H E M A 12



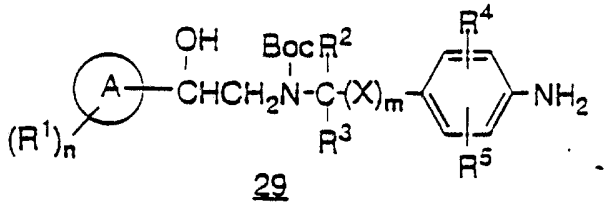

3 (R = H, X = Cl, Br)
33 (R = $SiMe_2tBu$)




5




34

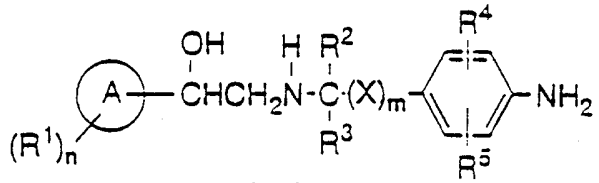



29

V některých případech je možno sloučeninu vzorce I připravit přímo z meziproduktů vzorce 27 bez zavedení ochranné skupiny na sekundární aminoskupinu. Například v případě, že $R^2$ i $R^3$ znamenají methylové skupiny, působí se na anilinový derivát vzorce 27 sulfonylchloridem vzorce 7 a bazí, například pyridinem v rozpouštědle, například dichlormethanu při teplotě -30 až 50, typicky 0 °C, čímž se získá produkt obecného vzorce I.

V některých případech je možno produkt vzorce I, získaný podle schematu 13 dále modifikovat, například odstraněním ochranných skupin nebo změnami substituentů, zvláště ve významu $R^1$ a $R^7$, jak již bylo uvedeno svrchu.

S C H E M A 13




27 ($R^2$,$R^3$ = Me)

$R^7(CH_2)_r$-$SO_2Cl$ (7)

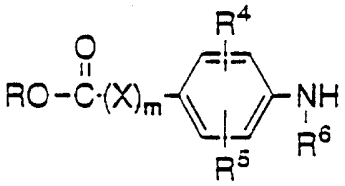
base

I

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu, v nichž $R^2$ a $R^3$ znamenají atomy vodíku, je také možno připravit z kyselých meziproduktů vzorce 36 a aminoalkoholů vzorce 37, jak je znázorněno ve schematu 14. Kyselinu vzorce 36 je možno připravit z odpovídajícího esteru vzorce 35, typicky methylesteru nebo ethylesteru působením sulfonylchloridu vzorce 7 a baze, například pyridinu s následnou hydrolýzou

esteru vodnou kyselinou nebo bazí. Kyselina vzorce 36 se váže na amin vzorce 37, známý z literatury a snadno připravitelý známými postupy při použití vazného činidla, jako benzotriazolyl-N-oxytris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorfosfátu nebo 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidmethjodidu za vzniku amidu vzorce 38, který se redukuje redukčním činidlem, typicky boranem za vzniku produktu I.

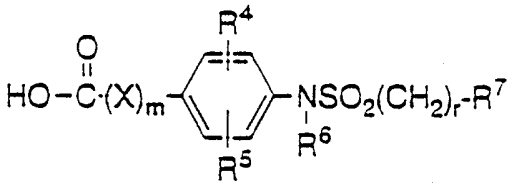
S C H E M A 14



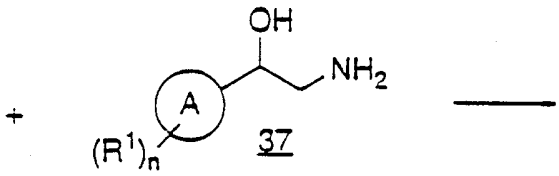
1) $ClSO_2(CH_2)_r-R^7$ (7), base

2) vodná kyselina nebo baze

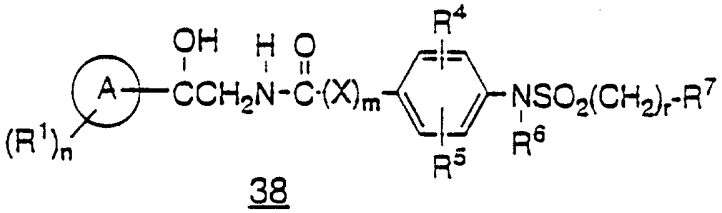
35 R = Me nebo Et a pod.



36



37



38

[H]

I

Sloučeniny obecného vzorce I je možno dělit na páry diastereoisomerů nebo enanciomerů například frakční krystalizací z vhodného rozpouštědla, jako methanolu nebo ethylacetátu nebo ze směsi těchto rozpouštědel. Takto získaný pár enanciomerů je pak možno rozdělit na jednotlivé stereoisomery běžnými postupy, například při použití opticky aktivní kyseliny jako dělicího prostředku.

Enanciomer sloučeniny obecného vzorce I je také možno připravit stereospecifickou syntézou při použití opticky čistých výchozích látek se známou konfigurací.

Výsledné produkty je možno izolovat ve formě jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami, například solí, odvozených od anorganických nebo organických kyselin. Jako příklady takových kyselin je možno uvést kyselinu chlorovodíkovou, dusičnou, sírovou, fosforečnou, mravenčí, octovou, trifluoroctovou, propionovou, maleinovou, jantarovou, jablečnou a podobně. Kromě toho je možno některé sloučeniny, obsahující kyselou funkci, například karboxylovou skupinu nebo tetrazolovou skupinu izolovat ve formě anorganických solí, zejména solí sodných, draselných, lithných, vápenatých, hořečnatých a podobně a také ve formě solí s organickými bazemi.

Jak již bylo svrchu uvedeno, sloučeniny podle vynálezu mají cenné farmakologické vlastnosti.

Vynález se rovněž týká sulfonamidových derivátů obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelných solí pro použití k léčebným účelům, zejména k léčení obezity nebo zvýšené hladiny krevního cukru při cukrovce u člověka i u jiných živočichů.

Cukrovka je charakterizována metabolickými defekty při využití glukosy, což má za následek kolísání koncentrace cukru v krvi. Tato koncentrace je většinou trvale zvýšena. Při snaze léčit toto onemocnění je zapotřebí normalizovat koncentrace glukosy jak na lačno, tak po jídle. Léčení spočívá v parenterálním podání exogenního insulinu, v perorálním podání různých léků a v dietních opatřeních.

Nyní se uznává existence dvou hlavních forem cukrovky. Cukrovka typu I, jinak označovaná také jako cukrovka, závislá na insulinu vzniká v důsledku naprostého nedostatku insulinu, hormonu, který řídí využití glukosy. Cukrovka typu II, jinak označovaná jako cukrovka, nezávislá na insulinu se často vyskytuje i při normální nebo i zvýšené hladině insulinu a je patrně důsledkem neschopnosti tkání správně reagovat na přítomnost insulinu. Většina diabetiků s cukrovkou typu II má nadměrnou hmotnost.

Sloučeniny podle vynálezu také snižují koncentraci triglyceridů a cholesterolu a zvyšují koncentraci lipoproteinů s vysokou hustotou a je proto možno je použít také při léčení chorob, kde takové zvýšení nebo snížení uvedených látek může chorobu příznivě ovlivnit. Jde například o hypertriglyceridemii, hypercholesterolemii a stavy s nízkou koncentrací HDL, to znamená lipoproteinů s vysokou hustotou, je tedy možno uvedené látky použít také při léčení artheriosklerosy, například srdečních, mozkových a periferních tepen a dalších onemocnění srdečního a cévního systému a příbuzných stavů.

V průběhu uvedených onemocnění se tedy nemocným podávají účinné dávky sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí. Obvykle se tyto látky zpracovávají na farmaceutické prostředky, jak bude dále podrobněji uvedeno při popisu léčení cukrovky a obezity. Tyto

farmaceutické prostředyk mohou obsahovat další účinné složky, které se běžně užívají při léčení artheriosklerosy a příbuzných stavů, jako fibráty, například clofibrát, bezafibrát a gemfibrozil, inhibitory biosyntézy cholesterolu, například HMG-CoA-reduktázy, jako lovastatin, simvastatin a pravastatin, inhibitory vstřebávání cholesterolu, jako beta-sitosterol a inhibitory acyl CoA:cholesterolacyltransferázy, například melinamid, aniontoměničové pryskyřice, jako cholestyramin, colestipol nebo dialkylaminoalkylové deriváty zesítěného dextranu, nikotinylalkohol, kyselinu nikotinovou nebo její soli, vitamin E a látky, podporující činnost štítné žlázy.

Sloučeniny podle vynálezu snižují hybnost střev a je tedy možno je použít jako pomocné prostředky při léčení různých žaludečních a střevních onemocnění, například v případě syndromu dráždivého tračníku. Je pravděpodobné, že motilita hladkých svalů s výjimkou svěračů je zprostředkována pomocí $beta_3$-adrenoreceptorů. Látka, antagonizující tyto receptory s nízkou účinností na receptory typu $beta_1$ a $beta_2$ bude použitelná jako pomocná látka pro snížení motility střev bez současného účinku na srdeční a cévní systém. V těchto případech se sloučeniny podle vynálezu podávají v obdobných dávkách jako při léčení cukrovky a obezity.

Bylo také neočekávaně zjištěno, že sloučeniny, které jsou agonisty $beta_3$-adrenoreceptorů mohou být použity při léčení žaludečních a střevních poruch, zejména v případě peptických vředů, zánětu jícnu, žaludku i dvanáctníku včetně poruch, vyvolaných H. pylori, v případě střevních vředů, včetně zánětu tlustého střeva, ulcerativní colitidy, Crohnovy nemoci a zánětu konečníku a obecně při výskytu vředů v žaludečním a střevním systému.

Mimoto bylo prokázáno, že $beta_3$-receptory mají inhibiční účinnost na uvolnění neuropeptidů v některých senzorických vláknech v plicích. Tyto nervy mohou hrát důležitou úlohu při neurogenních zánětech dýchacích cest včetně kašle a uvedené látky je tedy možno použít k léčení těchto neurogenních zánětů, například asthmatu, při minimálních účincích na srdeční a plicní systém.

Uvedené receptory mají rovněž selektivní antidepresivní účinky vzhledem k tomu, že stimulují $beta_3$-receptory v mozku a nové sloučeniny je tedy možno použít také jako antidepresivní látky.

Účinné látky podle vynálezu je možno podávat perorálně ve formě farmaceutických prostředků, například spolu s inertním ředidlem nebo s poživatelným nosičem nebo je možno je uložit do kapslí z tvrdého nebo měkého materiálu nebo lisovat na tablety nebo přímo přijímat s potravou. V případě perorálního podání, které zahrnuje podávání pod jazyk, je možno sloučeniny podle vynálezu spolu s pomocnými látkami zpracovávat na tablety, pilulky, kapsle, ampule, suspenze, elixíry, sirupy a podobně. Tyto prostředky by měly obsahovat nejméně 0,1 % účinné látky. Obvykle tyto prostředky obsahují 2 až 60 % hmotnostních účinné látky. Užije se takové množství, aby bylo možno snadno dosáhnout účinné dávky. Účinné látky je také možno podávat do nosu, například ve formě kapek nebo spreje.

Účinná dávka se může měnit v závislosti na použité sloučenině, na způsobu podání, na léčeném onemocnění a na jeho závažnosti.

Při léčení cukrovky a/nebo hyperglykemie je obecně možno dosáhnout uspokojivých výsledků v případě, že jsou

sloučeniny podle vynálezu podávány v denní dávce 0,1 až 100 mg/kg hmotnosti, s výhodou rozděleně ve dvou až šesti dávkách denně, nebo v lékové formě se zpomaleným uvolněním účinné látky. Pro většinu velkých savců se celková denní dávka pohybuje v rozmezí 1 až 1000, s výhodou 1 až 50 mg denně. V případě nemocného s hmotností 70 kg se bude celková denní dávka pohybovat v rozmezí 7 až 350 mg, dávku je zapotřebí upravovat tak, aby bylo možno dosáhnout optimálního léčebného účinku.

Při léčení obezity, popřípadě spojené s cukrovkou nebo zvýšenou koncentrací glukosy v krvi, je možno obvykle dosáhnout dobrých výsledků při denní dávce 1 až 1000 mg na kg hmotnosti, s výhodou rozděleně ve dvou až šesti dávkách za den nebo v retardované formě. Pro většinu velkých savců se pak denní dávka pohybuje v rozmezí 10 až 10 000, s výhodou 10 až 500 mg. V případě nemocného s hmotností 70 kg se bude celková denní dávka obvykle pohybovat v rozmezí 70 až 3500 mg. Dávku je opět možno upravovat tak, aby bylo možno dosáhnout optimálního léčebného účinku.

Tablety, pilulky, kapsle a podobně mohou také obsahovat pojivo, například tragakantovou nebo akaciovou gumu, kukuřičný škrob nebo želatinu, pomocné látky, například hydrogenfosforečnan vápenatý, desintegrační činidlo, jako kukuřičný škrob, bramborový škrob nebo kyselinu alginovou, kluzné látky, jako stearan hořečnatý a sladidla, jako jsou sacharosa, laktosa nebo sacharin. V případě, že lékovou formou je kapsle, může tato kapsle obsahovat ještě kapalný nosič, například olej.

Je možno použít ještě řadu dalších materiálů ve formě povlaků nebo pro modifikaci fyzikální formy léčiva. Například tablety mohou být opatřeny povlakem šelaku, cukru nebo obou

těchto látek. Sirupy nebo elixíry mohou kromě účinné složky obsahovat jako sladidlo sacharosu, methylparaben a propylparaben jako konzervační látku, barvivo a látky pro úpravu chuti, například s příchutí třešně nebo pomeranče.

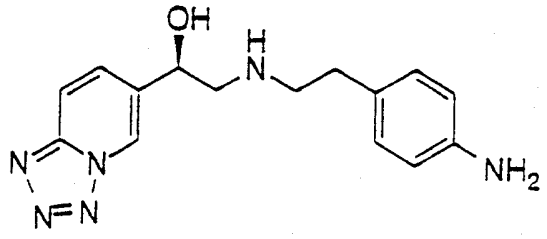
Účinné látky mohou být podávány také parenterálně. Roztoky nebo suspenze účinných látek je možno připravit ve vodě v přítomnosti smáčedla, například hydroxypropylcelulosy. Disperze je také možno připravit v glycerolu, kapalných polyethylenglykolech a ve směsích těchto látek s olejem. Za běžných podmínek skladování a používání by tyto prostředky měly obsahovat konzervační látky k zábraně růstu mikroorganismů.

Farmaceutické lékové formy, vhodné pro injekční podání zahrnují sterilní vodné roztoky nebo disperze a sterilní prášky pro přípravu sterilních injekčních roztoků nebo disperzí. Ve všech případech musí jít o sterilní formu, která rovněž musí být kapalná do té míry, aby ji bylo možno podávat injekční stříkačkou. Mimoto musí být taková léková forma stálá v průběhu výroby i skladování a musí být konzervována proti kontaminaci různými mikroorganismy, například bakteriemi a houbami. Nosičem může být rozpouštědlo nebo disperzní prostředí, jako jsou voda, ethanol, polyol, například glycerol, propylenglykol a kapalný polyethylenglykol, směsi těchto látek a rostlinné oleje.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které mají sloužit k lepšímu pochopení vynálezu, avšak v žádném případě nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

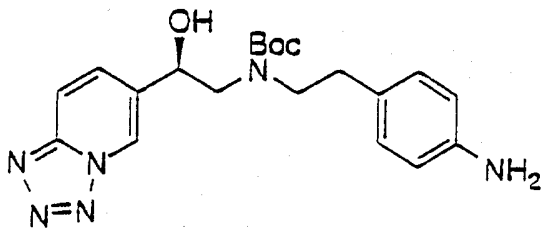



(R)-N-/2-/4-(aminofenyl)/ethyl/-2-hydroxy-2-(tetrazolo-/1,5-a/pyrid-6-yl)ethylamin

Roztok 1,62 g, 10 mmol (R)-2-(tetrazolo/1,5-a/pyrid--6-yl)oxiranu (vyrobeného podle evropské patentové přihlášky 318 092 A2, Fisher a Wyvratt) a 4,1 g, 30 mmol 2-(4-aminofenyl)ethylaminu ve 30 ml methanolu se vaří 5 hodin pod zpětným chladičem. Pak se reakční směs odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelu při použití směsi 2 % methanolu a 98 % methylenchloridu, čímž se ve výtěžku 56 % získá 1,69 g výsledného produktu.

$^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$): 9,01 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,82 (dd, 1H, J = 1,3, 9,2 Hz), 6,94 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 6,63 (d, 2H, J = 6,3 Hz), 4,91 (m, 1H), 2,82 (m, 4H), 2,67 (t, 2H, J = 7,1 Hz).

Příklad 2

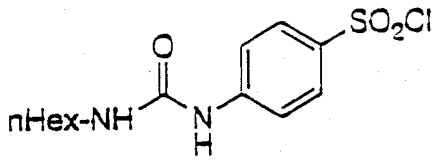


1,1-dimethylethylester kyseliny (R)-N-/2-/4-(aminofenyl)/-ethyl/-2-hydroxy-2-(tetrazolo/1,5-a/pyrid-6-yl)ethylkarbaminové

Roztok 1,69 g, 56,7 mmol aminu z příkladu 1 a 1,23 g, 56,7 mmol di-terc.butyldikarbonátu v 10 ml tetrahydrofuranu THF se míchá 2 hodiny při teplotě 0 °C. Pak se reakční směs odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelu při použití směsi 4 % methanolu a 96 % methylenchloridu, čímž se ve výtěžku 97 % získá 2,2 g výsledného produktu.

$^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$): 8,96 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 6,93 (dd, 2H, J = 7,7, 8,3 Hz), 6,66 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 4,99 (m, 1H), 3,49 (m, 4H), 2,70 (t, 2H), J = 6,5 Hz), 1,26 (s, 9H).

Příklad 3




4-(hexylaminokarbonylamino)benzensulfonylchlorid

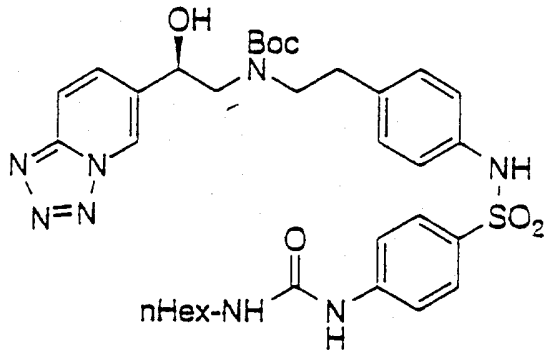
12,15 ml, 9,2 mmol hexylaminu se po kapkách přidá k roztoku 10 ml, 9,2 mmol fenylisokyanátu ve 150 ml THF při teplotě 0 °C a směs se ještě 1 hodinu míchá. Pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a výsledná hexylfenylmočovina se použije bez dalšího čištění.

Podíl 6 g, 2,7 mmol se v průběhu 20 minut při teplotě 0 °C přidá ke kyselině chlorsulfonové a směs se 2 hodiny zahřívá na 60 °C. Po zchlazení se směs vlije do 100 ml směsi vody a ledu a vodná fáze se extrahuje 3 x 100 ml ethyl-

acetátu. Organické fáze se spojí, promyjí se 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří a odparek se čistí rychlou chromatografií na silikagelu při použití směsi 75 % hexanu a 25 % ethylacetátu, čímž se ve výtěžku 70 % získá 6 g produktu.

$^1$H-NMR ($CDCl_3$): 7,85 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 7,54 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 6,79 (br s, 1H), 4,71 (br s, 1H), 3,23 (t, 2H, J = 8 Hz), 1,54 - 1,44 (m, 2H), 1,33 - 1,20 (m, 6H), 0,91 - 0,79 (m, 3H).

Příklad 4

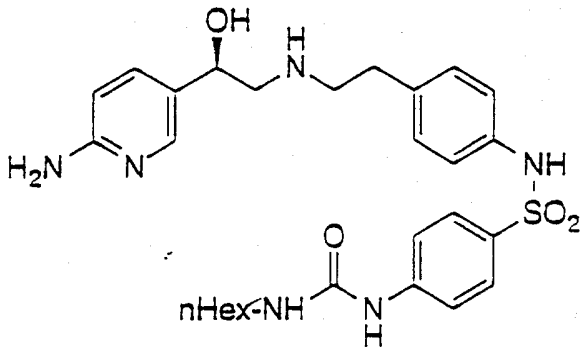



(R)-N-/4-/2-/N-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)-N-/2-hydroxy--2-(tetrazolo/1,5-a/pyrid-6-yl)/ethyl/amino/ethyl/fenyl/--4-(hexylaminokarbonylamino)benzensulfonamid

K míchanému roztoku 0,200 g, 0,502 mmol Boc-chráněné sloučeniny z příkladu 2 ve 3 ml methylenchloridu se přidá 80 mg, 1,00 mmol pyridinu a pak ještě 0,16 g, 0,75 mmol sulfonylchloridu z příkladu 3. Směs se míchá 5 hodin, pak se reakční směs odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelu při použití směsi 10 % methanolu a 90 % methylenchloridu, čímž se ve výtěžku 88 % získá 0,303 g produktu.

$^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$): 8,95 (s, 1H), 8,0 - 8,08 (m, 1H), 7,75 - 7,87 (m, 1H), 7,40 - 7,62 (m, 4H), 7,00 (m, 4H), 4,95 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,52 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 1,33 (m, 8H), 1,21 (s, 9H), 0,90 (t, 3H, J = 6,0 Hz).

Příklad 5




(R)-N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl/amino/-ethyl/fenyl/-4-(hexylaminokarbonylamino)benzensulfonamid

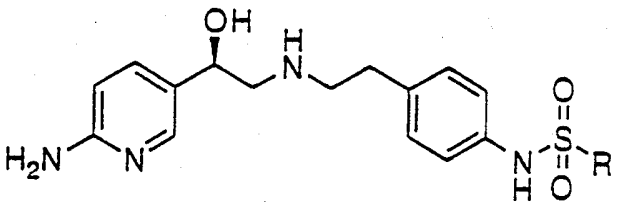
Směs 0,302 g, 0,44 mmol tetrazinu z příkladu 4, 0,20g, 0,88 mol dihydrátu chloridu cínatého a 0,3 ml koncentrované vodné kyseliny chlorovodíkové ve 2 ml methanolu se vaří 5 hodin pod zpětným chladičem. Pak se reakční směs odpaří a odparek se čistí pomocí MPLC v reverzní fázi (C8, 47 % methanolu a 53 % 0,1% kyseliny trifluoroctové), čímž se ve výtěžku 78 % získá 0,32 g výsledného produktu ve formě bistrifluoracetátu.

$^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$): 7,96 (dd, 1H, J = 2,0, 9,2 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,59 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,43 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,14 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,07 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 4,92 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,93 (m, 2H, J = 4,0 Hz), 1,49 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 1,32 (m, 8H), 0,91 (t, 3H, J = 6,9 Hz).

CI MS m/z 555(M+1).

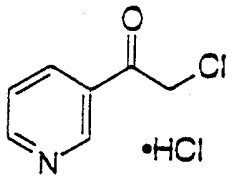
Podle příkladů 1 až 5 je možno získat také produkty z tab. 1.

T A B U L K A 1



| příklad | R | Vybrané údaje $^1$H NMR ($CD_3OD$) |
|---|---|---|
| 6 | Ph, trifluoroacetát | 7.74 (m,2H), 7.53 (m, 1H), 7.45 (m, 2H). |
| 7 | 2-naphthyl, trifluoroacetát | 7.93 (m, 4H), 7.75 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.61 (m, 2H) |
| 8 | 3-quinolinyl, trifluoroacetát | 9.00 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.06 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 7.72 (t, 1H, J = 7.2 Hz) |
| 9 | 1,2-benzisoxazol-5-yl, trifluoroacetát | 9.02 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 1.3 Hz), 7.90 (m, 1H), 7.77 (m, 1H) |
| 10 | 4-iodophenyl, trifluoroacetát | 7.83 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.46 (d, 2H, J = 8.6 Hz) |
| 11 | 4-[(N-hexyl,N-methyl-aminocarbonyl)amino]-phenyl, trifluoroacetát | 7.62 (d, 2H, J = 4.6 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 4.6Hz), 2.99 (s, 3H) |
| 12 | 4-[(N,N-dimethyl-aminocarbonyl)amino]-phenyl, trifluoroacetát | 3.0 (s, 6H) |
| 13 | 4-(3-hexyl-2-imidazolidinon-1-yl)phenyl, trifluoroacetát | 3.88-3.83 (m, 2H), 3.57-3.50 (m, 2H), 2.89-2.95 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 6H), a 0.93-0.88 (m,3H) |

Příklad 14

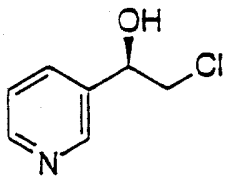



3-(2-chloracetyl)pyridinhydrochlorid

K roztoku 12 g, 11 ml, 100 mmol 3-acetylpyridinu ve 100 ml ethyletheru se přidá 100 ml 1M etherového roztoku chlorovodíku. Výsledná sraženina se zfiltruje a 15,0 g, 95,2 mmol této sraženiny se vloží do nádoby s okrouhlým dnem s objemem 500 ml, opatřené magnetickým míchadlem. Pak se přidá 95 ml 1M chlorovodíku v kyselině octové. Směs se míchá tak dlouho, až se veškerý pevný podíl rozpustí a pak se najednou přidá 12,7 g, 95,2 mmol N-chlorsukcinimidu NCS. Roztok zežloutne a MCS se postupně rozpustí. Po 4 hodinách se vytvoří bílá sraženina. Směs se míchá 2,5 dnů a pak se zfiltruje. Pevný podíl se promyje 10 ml kyseliny octové a 200 ml ethyletheru, čímž se ve výtěžku 83 % získá 15,2 g produktu ve formě bílé pevné látky.

$^1$H-NMR (200 MHz, $d_6$-DMSO): 9,22 (t, 1H, J = 1 Hz), 8,29 (dd, IH, J = 1,6, 5,1 Hz), 8,55 (td, 1H, J = 2, 8,1 Hz), 7,82 (ddd, 1H, J = 0,8, 5,1, 8,1 Hz), 5,27 (s, 2H).

Příklad 15

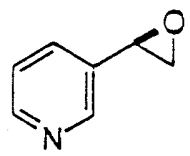


(R)-alfa-chlormethyl-3-pyridinmethanol

K míchanému roztoku 3,67 g, 115 mmol (-)-B-chlordiisopinokamfenylboranu, (-)-DIP-Cl v 11 ml THF se při teplotě ~25 °C přidá suspenze 1,00 g, 5,21 mmol produktu z příkladu 14 v 5 ml THF pomocí kanyly. Pak se přidá ještě 0,80 ml, 5,79 mmol triethylaminu a reakční směs se míchá 4 dny při teplotě -25 °C. Ke směsi se přidá 10 ml vody a směs se pak nechá zteplat na teplotu místnosti. Pak se přidá ještě 20 ml ethylacetátu a organická fáze se oddělí. Vodná fáze se neutralizuje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a pak se 6x extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se spojí, odpaří se ve vakuu, čímž se získá žlutý olej. Rychlou chromatografií na silikagelu při použití 75 až 100% ethylacetátu v hexanu se ve výtěžku 68 % získá 561 mg produktu ve formě bledě žlutého oleje.

$^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$): 8,58 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,46 (dd, 1H, J = 4,9, 1,5 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,44 (dd, 1H, J = 7,9, 4,9 Hz), 4,93 (m, 1H), 3,75 (m, 2H).

Příklad 16



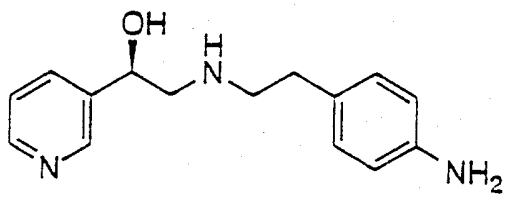

(R)-(pyrid-3-yl)oxiran

K roztoku 557 mg, 3,55 mmol produktu z příkladu 15 v 16 ml acetonu se přidá 1,80 g uhličitanu draselného. Směs se vaří 20 hodin pod zpětným chladičem a pak se zchladí na teplotu místnosti. Pak se směs zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Rychlou chromatografií při použití silikagelu a

2% methanolu v methylenchloridu se ve výtěžku 61 % získá 262 mg výsledného produktu ve formě bleděžlutého oleje.

$^1$H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 8,54 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 3,86 (dd, 1H, J = 4,0, 2,5 Hz), 3,17 (dd, 1H, J = 5,4, 4,0 Hz), 2,80 (dd, 1H, J = 5,4, 2,5 Hz).

Příklad 17

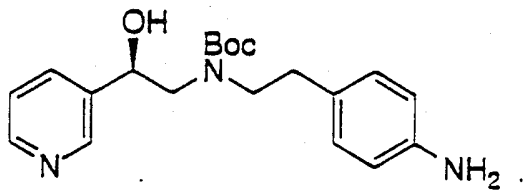



(R)-N-/2-/4-(aminofenyl)/-ethyl/-2-hydroxy-2-(pyrid-3-yl)-ethylamin

K míchanému roztoku 377 mg, 2,44 mmol 4-aminofenethylaminu v 10 ml methanolu se přidá roztok 300 mg, 2,48 mmol produktu z příkladu 16 v 15 ml methanolu. Směs se vaří 16 hodin pod zpětným chladičem a pak se zchladí na teplotu místnosti. Methanol se odpaří ve vakuu a odparek se chromatografuje při použití silikagelu a 6 až 8% methanolu a 1% amoniaku v methylenchloridu, čímž se ve výtěžku 16 % získá 101 mg výsledného produktu a 279 mg směsi, kterou je zapotřebí znovu chromatografovat při použití 5% methanolu a 1% amoniaku v methylenchloridu, čímž se ve výtěžku 9 % získá ještě 54 mg produktu jako špinavě bílé pevné látky.

$^1$H-NMR (500 MHz, $CD_3OD$): 8,52 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,43 (dd, 1H, J = 4,8, 1,4 Hz), 7,81 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,95 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,67 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 4,81 (m, 1H), 2,90 - 2,65 (m, 6H).

Příklad 18



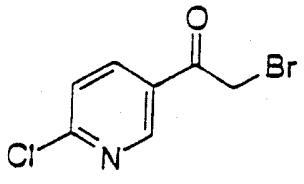

1,1-dimethylethylester kyseliny (R)-N-/2-/4-(aminofenyl)/-ethyl/-2-hydroxy-2-(pyrid-3-yl)ethylkarbaminové

Roztok 386 mg, 1,77 mmol di-terc.butyldikarbonátu ve 3,5 ml THF se pomocí kanyly přidá k míchané suspenzi 456 mg, 1,77 mmolproduktu z příkladu 17 ve 3,6 ml THF, zchlazeného na 0 °C. Žlutý roztok se míchá 3 hodiny při teplotě 0 °C a pak se THF odpaří ve vakuu. Rychlou chromatografií při použití silikagelu, 10 % methanolu a 1% amoniaku v methylenchloridu se ve výtěžku 87 % získá 549 mg výsledného produktu jako špinavě bílé pevné látky.

$^1$H-NMR (500 MHz, $CD_3OD$, směs rotamerů): 8,45 (m, 2H), 7,83 (d, 0,6 H, J = 7,4 Hz), 7,78 (d, 0,4H, J = 6,9 Hz), 7,41 (m, 1H), 6,94 (d, 0,8H, J = 8,0 Hz), 6,89 (d, 1,2H, J = 7,8 Hz), 6,66 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 4,89 (m, 1H), 3,42 - 3,21 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,39 (s, 5,4 H), 1,36 (s, 3,6 H).

Další možný způsob výroby anilinového derivátu z příkladu 18 je uveden v příkladech 19 až 23.

Příklad 19



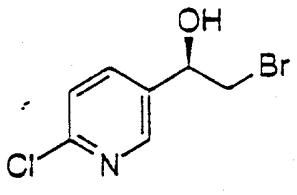
2-chlor-5-(2-bromacetyl)pyridinhydrochlorid

Roztok 784 mg 2-chlor-5-acetylpyridinu ve 100 ml THF se pomocí kanyly přidá k roztoku 1,44 g kyseliny dibrombarbiturové DBBA v 10 ml THF. Výsledný roztok se 12 hodin zahřívá na teplotu 50 až 55 °C a pak se přidá ještě 0,72 g DBBA. Směs se pak míchá ještě 2,5 hodin při teplotě 50 až 55 °C, načež se přidá ještě 0,36 g DBBA. Směs se 2 hodiny míchá a pak je možno pomocí NMR prokázat 87% přeměnu. Reakční směs se zchladí, zředí se ethylacetátem, promyje se dvěma podíly nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se čistí rychlou chromatografií na silikagelu při použití 15% ethylacetátu v hexanu, čímž se ve výtěžku 73 % získá 0,86 g výsledného produktu ve formě bílé pevné látky.

$^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,96 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 8,21 (dd, 1H, J = 2,5, 8,3 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,37 (s, 2H).

Tato analýza prokazuje také přítomnost odpovídajícího 2-bromderivátu. Pro další reakci byla použita směs v poměru přibližně 4 : 1.

Příklad 20

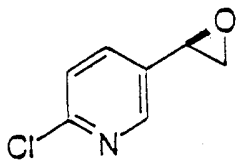



(R)-alfa-brommethyl-3-(6-chlorpyridin)methanol

K roztoku 602 mg, 1,88 mmol (-)-DIP-Cl v 0,5 ml THF se při teplotě -25 °C pomocí kanyly přidá 200 mg ketonu z příkladu 19 v 1,5 ml THF při teplotě -25 °C. Při této teplotě se směs míchá ještě 17 hodin, pak se přidá voda a směs se extrahuje etherem. Etherová fáze se zředí ethylacetátem, promyje se dvěma podíly nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Po čistění rychlou chromatografií při použití silikagelu a 15 a 25% ethylacetátu v hexanu se ve výtěžku 84 % získá 170 mg výsledného produktu.

$^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,38 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,50 (dd, 1H), 2,85 (d, 1H).

Příklad 21

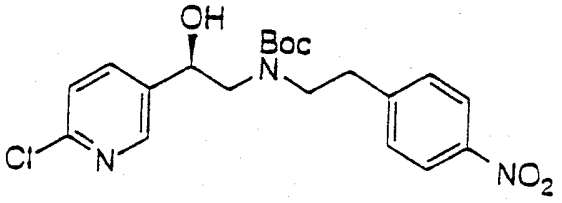



(R)-(2-chlorpyrid-5-yl)oxiran

K roztoku 100 mg bromalkoholu z příkladu 20 ve 2 ml směsi THF a vody L : 1, se přidá 1 ml 5N vodného roztoku hydroxidu sodného. Směs se 10 minut míchá a pak se extrahuje třemi podíly dichlormethanu. Organické fáze se spojí, promyjí se dvěma podíly vody a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří, čímž se ve výtěžku 93 % získá 98 mg produktu, který se užije k následující reakci bez dalšího čištění.

$^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,34 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H).

Příklad 22

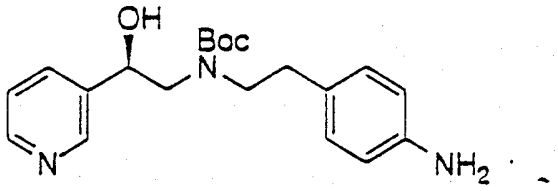



1,1-dimethylethylester kyseliny (R)-N-/2-/4-(nitrofenyl)/-ethyl/-2-hydroxy-2-(2-chlorpyrid-5-yl)ethylkarbaminové

Postupuje se způsobem podle příkladu 17 a 18, výsledný produkt se připraví z epoxidu z příkladu 21 a z 4-nitrofenylethylaminu.

$^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,32 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 8,13 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,66 (br m, 1H), 7,30 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,27 (br m, 1H), 4,94 (br m), 3,38 (br m, 4H), 2,84 (br m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Příklad 23

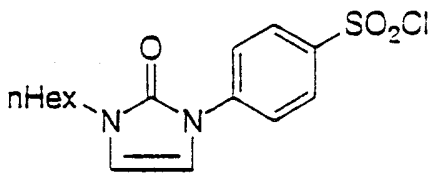



1,1-dimethylethylester kyseliny (R)-N-/2-/4-(aminofenyl)/-ethyl/-2-hydroxy-(pyrid-3-yl)ethylkarbaminové

K roztoku 80 mg, 0,19 mmol nitrosloučeniny z příkladu 22 ve 2 ml ethanolu se přidá 0,114 ml, 0,57 mmol 5N vodného roztoku hydroxidu sodného a 20 mg Raneyova niklu. Reakční směs se protřepává 16 hodin při teplotě místnosti a při tlaku vodíku 0,23 MPa. Směs se neutralizuje nasyceným vodným

dihydrogenfosforečnanem sodným a pak se extrahuje třemi podíly ethylacetátu. Organické fáze se spojí, promyjí se vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří, čímž se ve výtěžku 59 % získá 40 mg výsledného produktu, který je totožný se vzorkem z příkladu 18.

Příklad 24



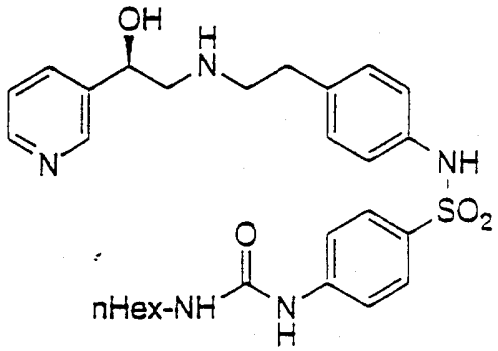

4-(3-hexyl-2-imidazolon-1-yl)fenylsulfonylchlorid

50 mmol, 7,38 ml hexyljodidu se přidá ke směsi 100 mmol, 11 ml 2-aminoacetaldehyddimethylacetalu a 50 mmol, 6,9 g uhličitanu draselného v 10 ml DMF při teplotě 0 °C. Směs se míchá 16 hodin, pak se zředí 200 ml ethylacetátu a roztok se zfiltruje přes vrstvu celitu. Pak se roztok odpaří ve vakuu a filtrát se chromatografuje při použití ethylacetátu jako elučního činidla, čímž se ve výtěžku 78 % získá 7,39 g N-hexyl-2-aminoacetaldehyd dimethylacetalu ve formě bezbarvého oleje.

K 38,6 mmol, 7,3 g tohoto aminu ve 100 ml methylenchloridu se při teplotě 0 °C přidá 38,6 mmol, 8,4 g 4-(chlorsulfonyl)fenylisokyanátu. Reakční směs se míchá 20 minut nebo tak dlouho, až se vytvoří čirý roztok a pak se přidá 100 ml směsi vody a kyseliny trifluoroctové 1 : 1. Směs se energicky míchá ještě 16 hodin, pak se vrstvy oddělí, organická vrstva se zředí 500 ml ethylacetátu a 4 x 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší

se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří ve vakuu. Odparek se chromatografuje při použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 3 : 1, čímž se ve výtěžku 67 % získá 8,8 g produktu ve formě bledě žlutých krystalků.

Příklad 25



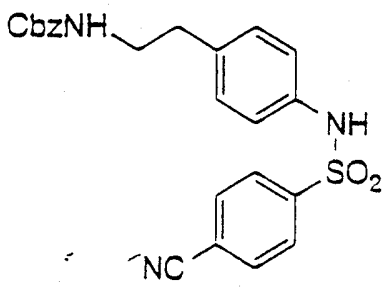

(R)-N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-(hexylaminokarbonylamino)benzensulfonamid

K roztoku 302 mg, 0,845 mmol produktu z příkladu 18 a 137 ml, 1,69 mmol pyridinu ve 100 ml methylenchloridu se přidá 296 mg, 0,928 mmol 4-(hexylaminokarbonylamino)benzensulfonylchloridu z příkladu 3. Reakční směs se míchá 12 hodin a pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Rychlou chromatografií při použití silikagelu, 6 % methanolu a 0,5% amoniaku v methylenchloridu se ve výtěžku 87 % získá 468 mg BOC-chráněného výsledného produktu.

Roztok 468 mg, 0,731 mmol tohoto produktu ve směsi 5 ml methylenchloridu a 5 ml kyseliny trifluoroctové se 30 minut míchá a pak se těkavé složky odpaří ve vakuu. Odparek se dvakrát podrobí azeotropní destilaci při použití 10% methanolu v toluenu, dvakrát při použití methanolu a pak se suší ve vakuu, čímž se ve výtěžku 93 % získá 521 mg produktu ve formě trifluoracetátu.

$^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$): 8,88 (s, 1H), 8,79 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 8,53 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,99 (m, 1H), 7,59 (dd, 2H, J = 6,9, 1,9 Hz), 7,43 (dd, 2H, J = 6,9, 1,9 Hz), 7,15 (dd, 2H, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,08 (dd, 2H, J = 8,6, 2,1 Hz), 5,23 (m, 1H), 3,40 - 3,10 (m, 6H), 2,94 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,32 (m, 6H), 0,90 (m, 2H).

Příklad 26

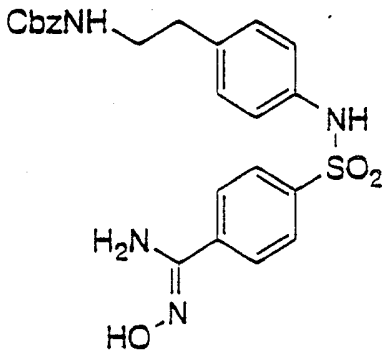



(N)-/4-/2-/(fenylmethoxykarbonyl)amino/ethyl/fenyl/-4--kyanobenzensulfonamid

Postupuje se způsobem podle příkladu 4, výsledný produkt se připraví z fenylmethylesteru kyseliny 2-(4-aminofenyl)ethylkarbaminové podle zveřejněné evropské patentové přihlášky 0 611 003 A1, 1994, Fisher a další a z 4-kyanobenzensulfonylchloridu.

$^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$): 7,81 )d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,69 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,32 (m, 5H), 7,06 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,96 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,75 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,71 (t, br, 1H), 3,38 (q, 2H, J = 6,9 Hz), 2,74 (t, 2H, J=7,0Hz).

Příklad 27

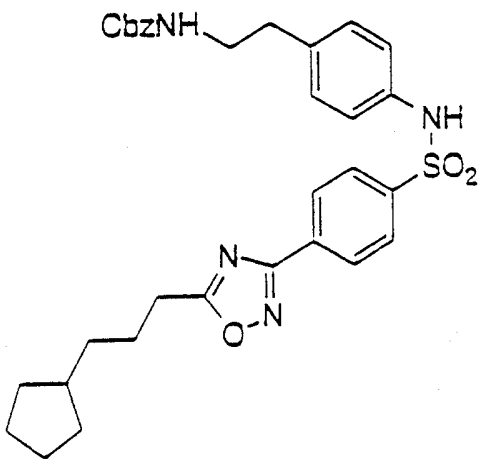



(N)-/4-/2-/(fenylmethoxykarbonyl)amino/ethyl/fenyl/-4--(aminooximidomethyl)benzensulfonamid

Směs 2,71 g, 6,23 mmol nitrilu z příkladu 26, 65 ml absolutního ethanolu, 5,17 g, 37,4 mmol jemně práškového uhličitanu draselného a 2,17 g, 31,2 mmol hydroxylaminhydrochloridu se 6 hodin vaří pod zpětným chladičem. Pak se ethanol odpaří za sníženého tlaku. Výsledný pevný podíl se rozpustí v ethylacetátu a třikrát se promyje vodou. Organická fáze se odpaří ve vakuu, čímž se ve výtěžku 98 % získá 2,87 g výsledného produktu ve formě bílého prášku, jehož čistota je dostatečná pro použití v následujících reakčních stupních.

$^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$): 7,71 (s, 4H), 7,31 (m, 5H), 7,04 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 5,02 (s, 2H), 3,25 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 2,67 (t, 2H, J = 6,7 Hz).

Příklad 28

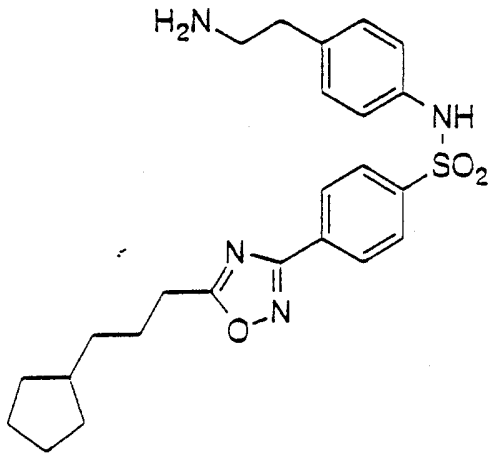



(N)-/4-/2-/(fenylmethoxykarbonyl)amino/ethyl/fenyl/-4--/5-(3-cyklopentylpropyl)-/1,2,4/-oxadiazol-3-yl/benzensulfonamid

K roztoku 0,468 g, 1,00 mmol sloučeniny z příkladu 7 v 5,0 ml bezvodého pyridinu se přidá 0,175 g, 1,00 mmol 4-cyklopentybutyrylchloridu. Směs se vaří 3,5 hodin pod zpětným chladičem. Pak se pyridin odpaří za sníženého tlaku a výsledný odparek se čistí chromatografií na silikagelu při použití 35% ethylacetátu v hexanech, čímž se ve výtěžku 26 % získá 0,152 g produktu.

$^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,12 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,81 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,31 (m, 5H), 7,03 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,97 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,67 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,70 (t, br, 1H), 3,37 (q, 2H, J = 6,5 Hz), 2,91 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,72 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,90 - 1,70 (m, 5H), 1,65 - 1,30 (m, 6H), 1,06 (m, 2H).

Příklad 29

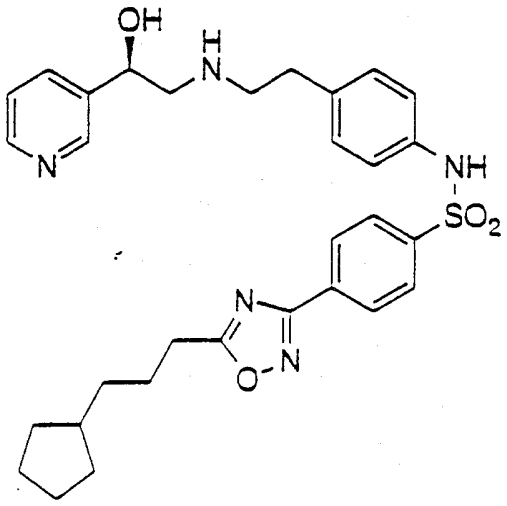



N-/4-(2-aminoethyl)fenyl/-4-/5-(3-cyklopentylpropyl)-/1,2,4/-oxadiazol-3-yl/benzensulfonamid

Směs 0,145 g, 0,246 mmol Cbz-aminu z příkladu 28, 0,02 g hydroxidu paladnatého na aktivním uhlí a 5,0 ml ledové kyseliny octové se hydrogenuje 2 hodiny. Pak se kyselina octová odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí chromatografií na silikagelu při použití směsi 10% hydroxidu amonného v methanolu a methylenchloridu 1 : 9, čímž se ve výtěžku 52 % získá 0,058 g produktu.

$^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$): 8,11 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,87 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,06 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,02 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 2,97 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,84 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,67 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,90 - 1,75 (m, 5H), 1,70 - 1,40 (m, 6H), 1,12 (m, 2H).

Příklad 30

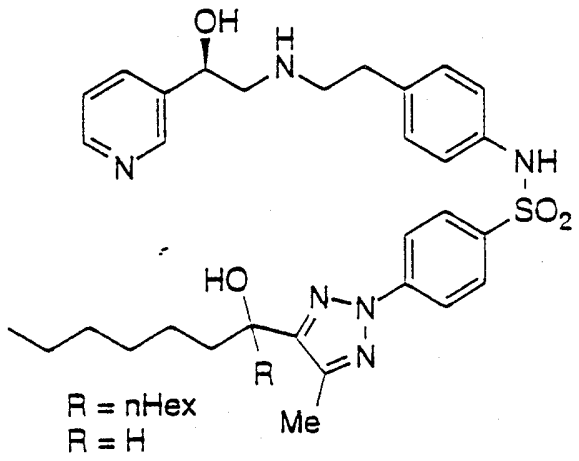


(R)-N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-/5-(3-cyklopentylpropyl)-/1,2,4/-oxadiazol-3-yl/-benzensulfonát

K roztoku 0,053 g, 0,117 mmol aminu z příkladu 29 ve 30,0 ml bezvodého methanolu se přidá 0,021 g, 0,175 mmol 3-pyridinepoxidu z příkladu 16. Výsledný roztok se vaří přes noc pod zpětným chladičem. Po odpaření se odparek čistí chromatografií na silikagelu při použití 13% methanolu v methylenchloridu, čímž se ve výtěžku 15 % získá 0,01 g výsledného produktu.

$^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$): 8,52 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 8,42 (dd, 1H, J = 1,5 , 4,8 Hz), 8,13 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,85 (m, 3H), 7,40 (dd, 1H, J = 4,8, 7,8 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,03 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,81 (dd, 1H, J = 4,9, 8,1 Hz), 2,96 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,93 - 2,70 (m, 6H), 1,90 - 1,72 (m, 5H), 1,68 - 2,48 (m, 4H), 1,42 (m, 2H), 1,11 (m, 2H).

Příklad 31




(R)-N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-/4-(1-hydroxy-1-hexylheptyl)-5-methyl-/1,2,3/--triazol-2-yl/benzensulfonamid a

(R)-N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-/4-(1-(R,S)-hydroxyheptyl)-5-methyl-/1,2,3/-triazol--2-yl/benzensulfonamid

K roztoku 180 mg (R)-N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(pyridin--3-yl)-ethyl/amino/ethyl/fenyl/-4-(4-methoxykarbonyl-5--methyl-/1,2,3/-triazol-2-yl)benzensulfonamidu (připravenému podle příkladů 14 až 19) ve 2 ml destilovaného THF se pod argonem při teplotě 0 °C po kapkách přidají 2 ml 2,0 M roztoku n-hexylmagnesiumbromidu v etheru. Po 5 minutách se reakce zastaví opatrným přidáním 5 ml vodného roztoku chloridu amonného a pak se vodná vrstva extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se spojí, vysuší se síranem sodným, zfiltrují a odpaří ve vakuu, čímž se získají surové produkty. Při preparativní chromatografii na tenké vrstvě, PLC, při použití dvou silikagelových ploten s tloušťkou 0,5 mm a

směsi dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 9 : 1 se získají dva pásy, z nichž jeden obsahuje 20 mg isomeru A a druhý 60 mg isomeru B.

$^1$H NMR (500 MHz, $CD_3OD$) A: δ 8.51 (d, 1H, J=2 Hz), 8.41 (dd, 1H, J=1.5, 5 Hz), 8.01 (dd, 2H, J=2.5, 6.5Hz), 7.81 (m, 1H), 7.78 (dd, 2H, J=2.0, 9.0 Hz), 7.37 (m, 1H), 7.07;7.02 (ABq, 4H, Jab= 8.5 Hz), 4.86 (s, $CD_3OH$), 4.79 (dd, 1H, J= 7.5, 8 Hz), 2.9-2.7 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 1.40-1.15 (m, 16H), 0.83 (t, 6H, J=7 Hz),

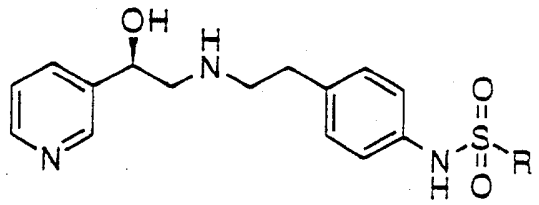
což prokazuje přítomnost adičního produktu dihexylterciárního alkoholu, při hmotovém spektru bylo vypočteno 677 a nalezeno 677.

$^1$H NMR (500 MHz, $CD_3OD$) B: 8.51 (d, 1H, J=2 Hz), 8.41 (dd, 1H, J=1.5, 5 Hz), 8.03 (d, 2H, J=9 Hz), 7.78 (d, 2H, J=9 Hz), 7.37 (dd, 1H, J= 4.8, 7.7 Hz), 7.07;7.02 (ABq, 4H, Jab=8 Hz), 4.86 (s, $CD_3OH$), 4.80 (m, 2H), 2.9-2.7 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.4-1.2 (m, 7H), 0.87 (t, 3H, J=7 Hz),

což prokazuje přítomnost monohexylovaného adičního produktu. Hmotové spektrum: vypočteno 591 pro hexylketon, nalezeno 593 (hexylalkohol, keton jako meziprodukt byl redukován in situ Grignardovým reakčním činidlem).

Způsobem, popsaným v příkladech 14 až 31 je možno získat také výsledné produkty, které jsou uvedeny v následující tabulce 2.

Tabulka 2



| příklad | R | vybrané hodnoty $^1$H NMR ($CD_3OD$) |
|---|---|---|
| 32 | 4-isopropylphenyl | 7.64 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 4.80 (m, 1H), 2.95-2.70 (m, 7H), 1.22 (d, 6H, J = 6.7 Hz) |
| 33 | 4-iodophenyl, bistrifluoroacetát | 7.84 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 5.19 (dd, 1H, J = 10.1, 3.0 Hz), 3.40-3.20 (m, 4H), 2.96 (m, 2H) |
| 34 | 2-naphthyl | 8.28 (s, 1H), 7.94 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H, J = 8.7, 1.9 Hz), 7.60 (m, 2H) |
| 35 | 3-quinolinyl, bistrifluoroacetát | 9.01 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.76 (d, 1H, 1.8 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.93 (m, 1H), 7.73 (m, 1H) |

| | | |
|---|---|---|
| 36 | 4-[(N-hexyl,N-methyl-aminocarbonyl)-amino]phenyl, bistrifluoroacetát | 5.12 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 3.40-3.10 (m, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.31 (m, 6H), 0.88 (m, 3H) |
| 37 | 4-(3-hexyl-2-imidazolidinon-1-yl)phenyl, bistrifluoroacetát | 5.15 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.40-3.15 (m, 6H), 2.94 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.32 (m, 6H), 0.89 (m, 3H). |
| 38 | 4-[(1-oxoheptyl)-amino]phenyl, bistrifluoroacetát | 2.35 (tr, 2H, J=7.5 Hz), 1.65 (quint., 2H, J=7.1 Hz), 1.32 (m, 6H), 0.892 (tr, 3H, J=6.8Hz). |
| 39 | 4-[(1-oxo-4-phenyl-butyl)amino]phenyl, bistrifluoroacetát | 7.34-7.25 (m, 4H), 7.15-7.05 (m, 5H), 2.71 (tr, 2H, J=7.7Hz), 2.36 (tr, 2H, J-7.4 Hz), 1.96 (m, 2H). |
| 40 | 4-[(propoxycarbonyl)-amino]phenyl | 4.07 (tr, 2H, J=6.6 Hz), 1.67 (sextet, 2H, J=7.0 Hz). 0.968 (tr, 3H, J=7.4 Hz). |
| 41 | 4-[[[(fur-2-ylmethyl)amino]carbonyl]amino]phenyl, bistrifluoroacetát | 7.40 (d, 1H, J = 0.9 Hz), 6.32 (dd, 1H, J = 2.9, 1.8 Hz), 6.23 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 4.34 (s, 2H) |
| 42 | 4-[[[(2-phenylethyl)amino]carbonyl]amino]phenyl, bistrifluoroacetát | 7.38-7.02 (m, 9H), 3.50-3.15 (m, 6H), 2.80 (m, 2H) |
| 43 | 4-[[[(2-indol-3-ylethyl)amino]carbonyl]amino]phenyl | 7.58-7.53 (m, 3 H), 7.42-7.30 (m, 4 H), 7.08-6.94 (m, 7H), 3.48 (tr, 2 H, J=6.9 Hz) 2.94 (tr, 2H, J=6.8 Hz). |
| 44 | 4-[[(octylamino)carbonyl]amino]phenyl, bistrifluoroacetát | 2.94 (m, 2H), 1.51 (tr, 2H, J=6.8 Hz), 1.30 (m, 10H), 0.884 (tr, 3H, J=6.9 Hz). |

| | | |
|---|---|---|
| 45 | 1-[(hexylamino)carbonyl] indolin-5-yl | 7.83 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.48 (m, 2H), 3.92 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 3.1-3.2 (two overlap-ping t, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.30 (m, 6H), 0.90 (t, 3H, J = 6.8 Hz). |
| 46 | 1-[(octylamino)carbonyl]-indolin-5-yl | 7.83 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.48 (m, 2H), 3.92 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 3.1-3.2 (two overlap-ping t, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.30 (m, 10H), 0.89 (t, 3H, J = 6.9 Hz). |
| 47 | 1-[(N-methyl-N-octylamino)carbonyl]-indolin-5-yl | 7.53 (m, 2H), 6.90 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 3.89 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 3.26 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.04 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 2.91 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.27 (m, 10H), 0.87 (t, 3H, J = 6.8). |
| 48 | 1-(1-oxononyl)indolin-5-yl | 7.49 (m, 2H), 8.09 (d, 1H, J=9.1), 4.04 (t, 2H, J=8.5), 3.07 (t, 2H, J=8.5), 2.41 (t, 2H, J=7.5), 1.62 (m, 2H), 1.30 (m, 10H), 0.88 (t, 3H, J=6.8) |
| 49 | 1-(4-methylthiazol-2-yl)indolin-5-yl | 7.87 (d, 1H, J= 8.6 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.48 (s, 1H), 4.08 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 3.25 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 2.30 (s, 3H). |
| 50 | 1-(4-octylthiazol-2-yl)indolin-5-yl | 7.97 (d, 1H, J= 8.6 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.49 (s, 1H), 4.06 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 3.24 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 2.62 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 1.68 (m, 2H), 1.2-1.4 (m, 10H), 0.88 (t, 3H, J = 7.0 Hz). |

| | | |
|---|---|---|
| 51 | 1-(4-ethyl-5-methylthiazol-2-yl)indolin-5-yl | 7.87 (d, 1H, J= 8.5 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 2.0, 8.5 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 4.02 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 3.20 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 2.56 (q, 2H, J = 7.7 Hz), 2.26 (s, 3H), 1.20 (t, 3H, J = 7.7 Hz). |
| 52 | 4-(3-octyl-2-imidazolidinon-1-yl)phenyl | 4.78 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.24 (t, 2H, 8Hz), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 10H), 0.88 (t, 2H, 8Hz). |
| 53 | 4-[3-(4,4,4-trifluorobutyl)-2-imidazolidinon-1-yl]phenyl, bistrifluoroacetát | 3.86 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 6H), 2.19 (m, 2H), 1.82 (quin, J = 7.9 Hz, 2H) |
| 54 | 4-[3-(3-phenylpropyl)-2-imidazolidinon-1-yl]phenyl, bistrifluoroacetát | 7.20 (m, 4H), 7.10 (m, 1H), 5.15 (dd, 1H, 9.6,4Hz), 3.75 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.36-3.20 (m, 6H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.65 (t, 2H, 8Hz), 1.90 (qu, 2H, 8Hz). |
| 55 | 4-[3-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)-2-imidazolidinon-1-yl]phenyl, bistrifluoroacetát | 3.87 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 6H), 2.14 (m, 2H), 1.86 (quin, J = 7.8 Hz, 2H) |
| 56 | 4-[3-(2-cyclohexylethyl)-2-imidazolidinon-1-yl]phenyl, bistrifluoroacetát | 3.82 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.87-2.70 (m, 6H), 1.78-1.63 (m, 5H), 1.41 (quartet, 2H, J=7.2 Hz), 1.30-1.18 (m, 4H), 0.949 (m, 2H). |
| 57 | 4-[3-[3-(4-chlorophenyl)propyl]-2-imidazolidinon-1-yl]phenyl | 7.19 (s, 4H), 4.79 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.63 (t, 2H, 7.6Hz), 1.91-1.83 (m, 2H). |

| | | |
|---|---|---|
| 58 | 4-(3-pentyl-2-imidazolidinon-1-yl)phenyl, bistrifluoroacetat | 3.82 (m, 2 H), 3.53 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 1.57 (quintet, 2H, J=7.4 Hz), 1.39-1.28 (m, 4H), 0.916, (tr, 3H, J=7.1 Hz). |
| 59 | 4-[3-(3-cyclopentylpropyl)-2-imidazolidinon-1-yl]phenyl | 3.81 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.23 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.78 (m, 3H), 1.57 (m, 6H), 1.33 (m, 2H), 1.17 (m, 2H) |
| 60 | 4-[3-(2-cyclopentylethyl)-2-imidazolidinon-1-yl]phenyl, bistrifluoroacetat | 3.83 (m. 2H), 3.53 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 1.81 (m, 4H), 1.65-1.53 (m, 5H), 1.16 (m, 2H). |
| 61 | 4-[3-(3-cyclohexylpropyl)-2-imidazolidinon-1-yl]phenyl | 3.83 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.22 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.71 (m, 5H), 1.56 (m, 2H), 1.20 (m, 6H), 0.88 (m, 2H) |
| 62 | 4-[3-(2,2-dimethylhexyl)-2-imidazolidinon-1-yl]phenyl | 3.82 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 1.28 (m, 6H), 0.93 (m, 3H), 0.91 (s, 6H) |
| 63 | 4-(3-hexyl-2-imidazolon-1-yl)phenyl | 6.93 (d, 1H, 4Hz), 6.70 (d, 1H, 4Hz), 4.79 (m,1H), 3.64 (t, 2H, 8Hz), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 6H), 0.91-0.86 (m, 3H). |
| 64 | 4-[3-(4,4,4-trifluorobutyl)-2-imidazolon-1-yl]phenyl | 6.97 (d, 1H, 3Hz), 6.73 (d, 1H, 3Hz), 3.73 (t, 2H, 7Hz), 2.23-2.19 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H). |
| 65 | 4-(3-octyl-2-imidazolon-1-yl)phenyl | 6.93 (d, 1H, 4Hz), 6.69 (d, 1H, 4Hz), 3.64 (t, 2H, 7Hz), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 10H), 0.90-0.85 (m, 3H). |

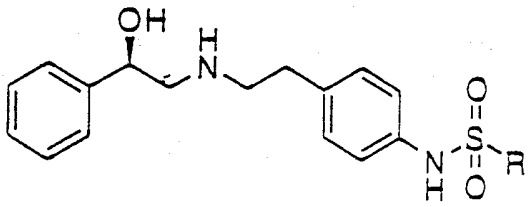
| | | |
|---|---|---|
| 66 | 4-[3-(3-cyclopentylpropyl)-2-imidazolon-1-yl]phenyl | 6.93 (d, 1H, 3Hz), 6.69 (d, 1H, 3Hz), 3.63 (t, 2H, 7Hz), 1.80-1.47 (m, 11H), 1.35-1.29 (m, 2H), 1.13-1.02 (m, 2H). |
| 67 | 4-(2-octyl-3-oxo-[1,2,4]-triazol-4-yl)phenyl | 8.25 (s, 1H), 3.79 (t, 2H, 7Hz), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.36-1.25 (m, 10H), 0.91-0.86 (m, 3H). |
| 68 | 4-(4-hexyl-5-tetrazolon-1-yl)phenyl | 3.98 (t, 2H, J=7.1Hz), 2.9-2.7 (m, 6H), 1.82 (q, 2H, J=7 Hz), 1.4-1.27 (m, 6H), 0.89 (t, 3H, J=7Hz ) |
| 69 | 4-(4-octyl-5-tetrazolon-1-yl)phenyl | 3.98 (t, 2H, J=7.1Hz), 2.9-2.7 (m, 6H), 1.83 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 10H), 0.87 (t, 3H, J=7 Hz) |
| 70 | 4-[(3-cyclopentylpropyl)-5-tetrazolon-1-yl]phenyl | 3.97 (t, 2H, J=7.1Hz), 2.9-2.7 (m, 9H), 1.9-1.7 (m, 5H), 1.6 (m, 1H), 1.5 (m, 1H), 1.37(m, 2H), 1.07(m, 1H) |
| 71 | 4-(2-pentyloxazol-5-yl)phenyl | 7.48 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 2.92-2.70 (m, 8H), 1.80 (m, 2H), 1.39 (m, 4H), 0.92 (m, 4H) |
| 72 | 4-(2-octyloxazol-5-yl)phenyl | 7.52 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.01-2.82 (m, 8H), 1.77 (m, 2H), 1.37-1.27 (m, 10H), 0.87 (m, 1H) |
| 73 | 4-[2-(2-cyclopentylethyl)oxazol-5-yl]phenyl | 7.52 (s, !H), 4.80 (m, 1H), 2.94-2.70 (m, 8H), 1.79 (m, 5H), 1.62 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.12 (m, 2H) |
| 74 | 4-[(4-ethyl-5-methylthiazol-2-yl)amino]phenyl | 7.62 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 9 Hz), 2.53 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 2.23 (s, 3H), 1.18 (t, 3H, J = 7.5 Hz) |

| | | |
|---|---|---|
| 75 | 4-[(4,5,6,7-tetrahydrobenzo-thiazol-2-yl)amino]phenyl | 7.54 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 9 Hz), 2.54 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.75 (m, 4H) |
| 76 | 4-(2-hexylimidazol-4-yl)phenyl | 7.75 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 4H), 2.97-2.90 (m, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 6H), 0.9 (m, 3H) |
| 77 | 4-(1-methyl-2-octylimidazol-5-yl)-phenyl | 7.92 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.84 (s, 3H), 3.48-3.25 (m, 4H), 3.05-2.95 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.50-1.26 (m, 10H), 0.89 (m, 3H) |
| 78 | 4-[1-methyl-2-(2-cyclopentylethyl)-imidazol-5-yl]phenyl | 7.41 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.96-2.68 (m, 8H), 1.90-1.79 (m, 9H), 1.16 (m, 2H) |
| 79 | 4-[1-methyl-2-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-imidazol-5-yl]phenyl | 7.40 (s, 1H), 7.10-6.95 (m, 4H), 4.91 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.0 (bs, 4H) |
| 80 | 4-(5-pentyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl | 2.96 (t, 2H, J=7.6Hz), 1.84 (t, 2H, J=7.4Hz), 1.39 (m, 4H), 0.92 (t, 3H, J=7.1) |
| 81 | 4-[5-(2-cyclopentylethyl)-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl]phenyl | 2.98 (t, 2H, J=7.5Hz), 1.84 (m, 5H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.16 (m, 2H) |
| 82 | 4-(5-hexyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl | 2.96 (t, 2H, J=7.5Hz), 1.84 (quin, 2H, J=7.4Hz), 1.48-1.28 (m, 6H), 0.90 (t, 3H, J=7.0Hz) |
| 83 | 4-(5-heptyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)phenyl | 2.96 (t, 2H, J=7.5Hz), 1.84 (quin, 2H, J=7.0Hz), 1.46-1.26 (m, 8H), 0.89 (t, 3H, J=6.9Hz) |

| | | |
|---|---|---|
| 84 | 4-(5-hexylthio-[1,2,4]-triazol-3-yl)phenyl | 3.11(t,2H,J=7.3Hz), 2.98-2.84 (m,4H), 2.76 (t,2H,J=7.3Hz), 1.65 (q,2H,J=7.3Hz), 1.37 (q,2H,J=7.1Hz), 1.28-1.23 (m,4H), 0.84 (t,3H,J=6.9Hz) |
| 85 | 4-[[4-(4-propylpiperidin-1-yl)-1,1-dioxo-[1,2,5]-thiadiazol-3-yl]amino]phenyl | 8.84 (s, 1H), 8.75(d, 1H, J=5.07 Hz), 8.46(d, 1H, J=8Hz), 7.15 & 7.08 each (d, 2H, J=8Hz), 0.92(t, 3H, J=7Hz) |
| 86 | 4-[[4-(hexylmethylamino)-1,1-dioxo-[1,2,5]-thiadiazol-3-yl]amino]phenyl | 7.15(d, 2H, J=8.5Hz), 7.12(d, 2H, J=8.5Hz), 5.19(dd, 1H, 3.1Hz, 9Hz), 2.93(m, 2H), 0.90(t, 3H, 6.8Hz) |
| 87 | 4-[[4-(heptylmethylamino)-1,1-dioxo-[1,2,5]-thiadiazol-3-yl]amino]phenyl | 7.16(d, 2H, J=8.8Hz), 7.11(d, 2H, J=8.8 Hz), 5.01(dd, J=3.2Hz, 9.9Hz), 2.92(m, 2H), 1.68(m, 2H) |
| 88 | 4-(1-octyl-2,4-imidazolidinedion-3-yl)phenyl | 4.09 (s, 2H), 3.41 (t, 2H, 7hz), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 10H), 0.91-0.86 (m, 3H). |
| 89 | 4-[3-(3-nitrophenyl)-5-pyrazolon-1-yl]phenyl | 8.55 (t,1H,J=1.9Hz), 8.47 (d, 1H,J=2.0Hz), 8.37 (dd,1H, J=3.2Hz), 8.14 (d,2H,J=8.9Hz), 8.08 (t,2H,J=8.5Hz), 7.74(d, 3H,J=8.9Hz), 7.56 (t,1H,J=8.0 Hz), 7.33 (dd,1H,J=4.8Hz), 7.04 (dd,4H,J=6.6Hz), 4.75 (t, 1H,J=2.1Hz), 2.83-2.69 (m,6H) |

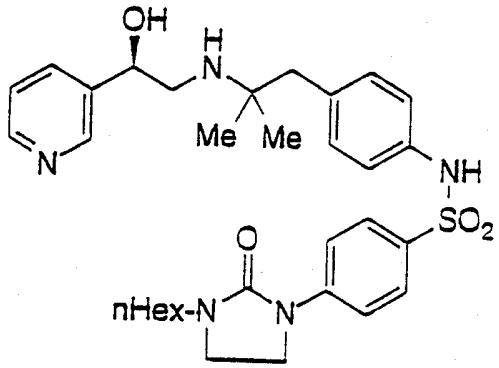
V případě, že se vychází z běžně dodávaného (R)-styrenepoxidu a postupuje se podle příkladů 17, 18 a 25, získají se sloučeniny z tabulky 3.

Tabulka 3



| příklad | R | vybrané hodnoty $^1$H NMR ($CD_3OD$) |
|---|---|---|
| 90 | 4-iodophenyl, trifluoroacetát | 7.84 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 8.5 Hz) |
| 91 | 2-naphthyl, trifluoroacetát | 8.31 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 3H), 7.74 (dd, 1H, J = 1.8, 8.7 Hz), 7.63 (t, 1H), 7.58 (t, 1H) |
| 92 | 3-quinolinyl, trifluoroacetát | 9.01 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.75 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.92 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 7.72 (t, 1H, J = 7.1 Hz) |

Příklad 93




(R)-N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(pyridin-3-yl)-ethyl/amino/-2--methylpropyl/fenyl/-4-(3-hexyl-2-imidazolidinon-1-yl)-benzensulfonamid

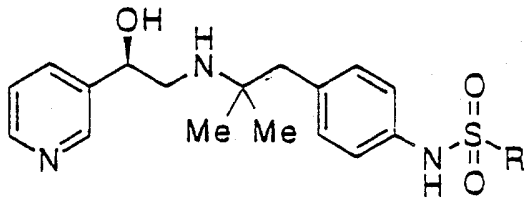
Roztok 160 mg, 1,32 mmol pyridinepoxidu z příkladu 16 a 1,2 g, 7,3 mmol 4-amino-alfa,alfa-dimethylfenethylaminu, připraveného podle publikace J. Biol. Chem., 1981, 256, 11944 - 50 se v 8 ml methanolu vaří 16 hodin pod zpětným chladičem. Po zchlazení se reakční směs odpaří a odparek se čistí rychlou chromatografií na silikagelu při použití směsi methylenchloridu a 10% hydroxidu amonného v methanolu v poměru 95 : 5, čímž se získá 23 mg, 0,080 mmol produktu ve formě oleje.

18 mg, 0,063 mmol tohoto produktu se rozpustí ve směsi 1 ml methylenchloridu a 0,05 ml pyridinu. Výsledný roztok se zchladí na 0 °C a přidá se 22 mg, 0,063 mmol 4-(3-hexyl--2-imidazolidinon-1-yl)benzensulfonylchloridu. Směs se míchá 20 hodin při teplotě 0 °C a pak se čistí rychlou chromatografií na silikagelu při použití směsi methylenchloridu a 10% hydroxidu amonného v methanolu v poměru 95 : 5, čímž se získá 21 mg, 0,035 mmol produktu ve formě oleje.

$^1$HNMR ($CD_3OD$) δ 8.53 (s, 1H), 8.44 (d,1H, J=5.0), 7.83 (d, 1H, J=7.9), 7.63 (m, 4H), 7.40 (dd, 1H, J=5.0, 7.9), 6.98 (m, 4H), 4.72 (dd, 1H, J=4.0, 8.4), 3.80 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.22 (t, 2H, J=7.2), 2.78 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.31 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.89 (m, 3H).

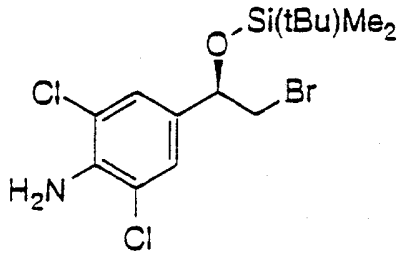
Svrchu uvedeným způsobem je možno také získat sloučeniny, uvedené v tabulce 4.

Tabulka 4




| příklad | R | vybrané hodnoty $^1$H-NMR ($CD_3OD$) |
|---|---|---|
| 94 | 4-iodophenyl | 7.82 (d, 2H, J=8.6), 7.42 (d, 2H, J=8.6) |
| 95 | 4-[[(hexylamino)carbonyl]amino]phenyl | 7.55 (d, 2H, J=8.8), 7.42 (d, 2H, J=8.8), 3.11 (t, 2H, J=7.0), 1.49 (m, 2H), 1.30 (m, 6H), .089 (m, 3H) |

Příklad 96

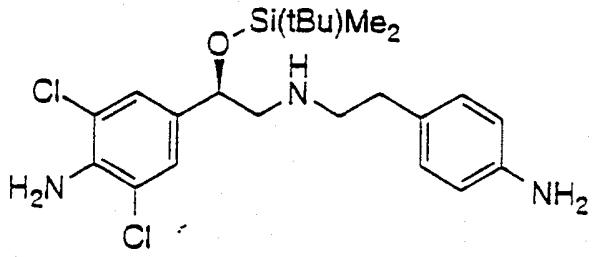



Dimethyl-1,1-dimethylethylsilylether (R)-4-amino-alfa--(brommethyl)-3,5-dichlorbenzenmethanolu

Roztok 1,67 g, 11,1 mmol terc.butyldimethylsilylchloridu v 15 ml DMF se pomalu za míchání přidá k roztoku 2,1g, 7,4 mmol (R)-4-amino-alfa-(brommethyl)-3,5-dichlorbenzenmethanolu (připraveného podle publikace Judkins a další, zveřejněná evropská patentová přihlášky č. 0 460 924) a 0,75 g, 11,1 mmol imidazolu v 6 ml DMF za chlazení v lázni se směsí vodou a ledu. Po míchání 3 hodiny při teplotě místnosti se reakční směs vlije do 300 ml vody a produkt se extrahuje etherem. Organická fáze se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří do sucha. Surový produkt se čistí na oxidu křemičitém při použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 95 : 5, čímž se ve výtěžku 93 % získá 2,73 g produktu.

$^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,14 (s, 2H), 4,67 (dd, 1H, J = 2,1, 6,4 Hz), 3,33 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,89 (s, 6H).

Příklad 97

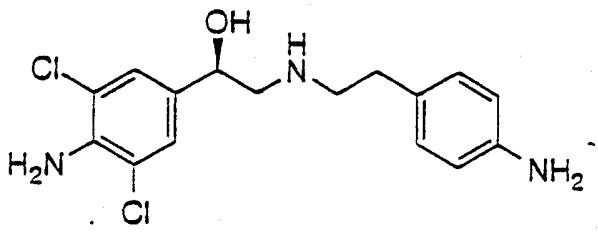



(R)-N-/2-/4-(aminofenyl)/ethyl/-2-/(dimethyl-1,1-dimethylethylsilyl)oxy/-2-(4-amino-3,5-dichlorfenyl)ethylamin

7,23 g, 6,86 mmol O-TBDMS-bromované sloučeniny z příkladu 96 se rozpustí v 50 ml methylkyanidu a přidá se 1,86g, 13,72 mmol 4-aminofenethylaminu a pak ještě 3,58 ml, 20,6 mmol N,N´-diisopropylethylaminu a 1,03 g, 6,86 mmol jodidu sodného. Po varu 48 hodin pod zpětným chladičem se reakční směs odpaří a odparek se chromatografuje na oxidu křemičitém při použití směsi ethylacetátu a hexanu 50 : 50, čímž se ve výtěžku 75 % získá 2,3 g výsledného produktu.

$^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,08 (s, 2H), 6,94 (AA´, 2H, J = 8,4 Hz), 6,60 (BB´, 2H, J = 8,4 Hz), 4,63 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,53 (br s, 2H), 2,87 - 2,60 (m, 6H), 0,80 (s, 9H), -0,03 (s, 6H).

Příklad 98

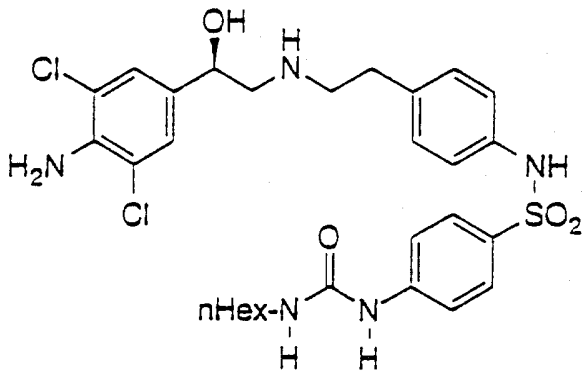


(R)-N-/2-/4-(aminofenyl)/ethyl/-2-hydroxy-2-(4-amino-3,5--dichlorfenyl)ethylamin

K míchanému roztoku 2,2 g, 4,8 mmol silylované sloučeniny z příkladu 97 ve 20 ml THF se při teplotě místnosti přidá 10 ml 1,0 M roztoku tetrabutylamoniumfluoridu v THF v jedném podíle. Směs se ještě 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se odpaří a odparek se chromatografuje na oxidu křemičitém při použití směsi methanolu a methylenchloridu 10 : 50, čímž se ve výtěžku 97 % získá 1,59 g výsledného produktu.

$^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$): 7,15 (s, 2H), 6,92 (A,A´, 2H, J = 8,3 Hz), 6,60 (BB´, 2H, J = 8,3 Hz), 4,58 (m, 1H), 2,83 - 2,65 (m, 6H).

Příklad 99



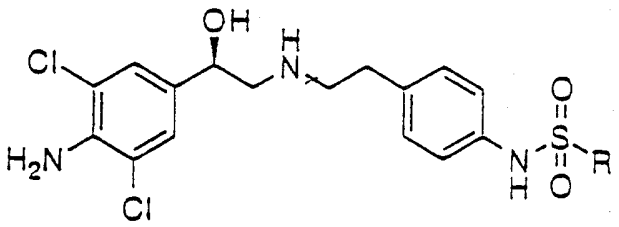

(R)-N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(4-amino-3,5-dichlorfenyl)ethyl/-amino/ethyl/-fenyl-4-(hexylaminokarbonylamino)benzensulfonamid

Výsledný produkt byl připraven z anilinového derivátu z příkladu 98 způsobem podle příkladů 18 a 25.

$^1$H- NMR (400 MHz, $CD_3OD$) 7.57 (AA', 2H, J=2.7 Hz), 7.42 (BB', 2H, J=2.7 Hz), 7.16 (s, 2H), 7.04 (AA', 2H, J=2.0 Hz), 7.00 (BB', 2H, J=2.0 Hz), 4.58 (t, 1H, j=7.1 Hz), 3.14 (t, 1H, J=7.0 Hz), 2.80 (m, 2H), 2.73 (m, 4H), 1.49 (m, 2H), 1.32 (m, 6H), 0.90 (t, 3H, J=6.7 Hz). ESI MS *m/z* 622 (M).

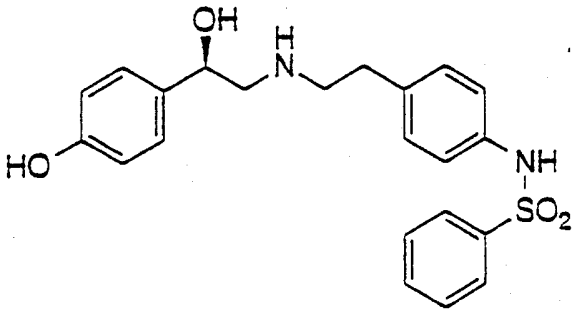
Obdobným způsobem jako v příkladech 96 až 99 je možno připravit také sloučeniny z následující tabulky 5.

T A B U L K A 5




| příklad | R | vybrané hodnoty $^1$H NMR ($CD_3OD$) |
|---|---|---|
| 100 | 1-[(octylamino)carbonyl]-indolin-5-yl | 7.82 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.47 (m, 2H), 3.93 (t, 2H, J=9.0 Hz), 3.18 (m, 4H), 1.53 (m, 2H), 1.31 (m, 10H). 0.88 (t, 3H, J=7.1 Hz) |
| 101 | 4-(3-hexyl-2-imidazolidinon-1-yl)phenyl | 7.68-7.60 (AA'BB', 4H), 3.82 (t, 2H, J=6.2 Hz), 3.52 (t, 2H, J=6.2 Hz), 3.30 (t, 2H, J=6.0 Hz), 1.54 (m, 2H), 1.31 (m, 6H), 0.89 (t, 3H J=6.0 Hz) |
| 102 | 4-(3-octyl-2-imidazolidinon-1-yl)phenyl | 7.65-7.60 (AA'BB', 4H), 3.82 (t, 2H, J=6.2 Hz), 3.52 (t, 2H, J=6.2 Hz), 3.29 (t, 2H, J=6.0 Hz), 1.54 (m, 2H), 1.30 (m, 10H), 0.87 (t, 3H, J=6.1 HZ) |

Příklad 103




(R)-N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/benzensulfonamid

Roztok 5 g 4-aminofenethylalkoholu v 50 ml DMF se podrobí silylaci působením 5,5 g terc.butyldimethylsilylchloridu, TBDMS-Cl a 2,5 g imidazolu přes noc při teplotě místnosti. Extrakcí produktu s jeho následným zpracováním vodným chloridem amonným se získá 6,6 g O-TBDMS-etheru. Tento anilinový derivát se pak naváže na benzensulfonylchlorid ve směsi pyridinu a dichlormethanu, čímž se po chromatografickém čištění získá výsledný sulfonamid ve výtěžku vyšším než 80 %. Skupina TBDMS se ze sulfonamidu odštěpí methanolovým roztokem kyseliny chlorovodíkové při teplotě místnosti v průběhu 30 minut. Surový alkohol se oxiduje na odpovídající karboxylovou kyselinu Jonesovým reakčním činidlem v acetonu 30 minut při teplotě místnosti s následnou extrakcí ethylacetátem.

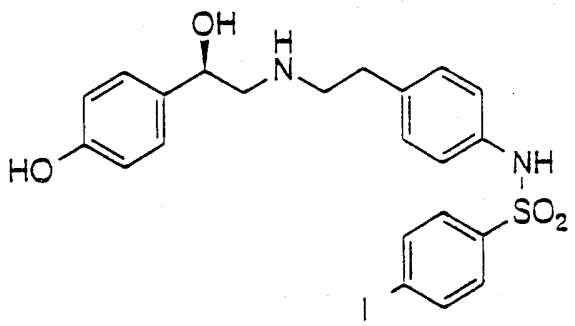
K roztoku 180 mg (R)-octopaminu a 300 mg výsledné kyseliny 4-N-benzensulfonamidofenyloctové v 7 ml DMF se přidá 0,5 ml triethylaminu a 490 mg benzothiazolyl-N-oxy-tris-(dimethylamino)fosfoniumhexafluorfosfátu. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se podrobí rychlé chromatografii na silikagelu při eluci směsí chloroformu a methanolu 95 : 5, získá se 322 mg čištěného amidu.

Roztok 220 mg tohoto amidu ve 13 ml 1,0M roztoku boranu v THF se vaří 2 hodiny pod argonem a pak se přidají 3 ml N,N-dimethylaminoethanolu, načež se směs ještě 1 hodinu vaří pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo a přebytek těkavých látek se odstraní ve vakuu a získaný pevný podíl se rozpustí v acetonu a čistí pomocí PLC na silikagelu při použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 9 : 1, čímž se získá 61 mg výsledného produktu.

$^1$H-NMR (500 MHz, $CD_3OD$): 7,73 (dt, 2H, J = 2,1, 8,2 Hz), 7,53 (tt, 1H, J = 1,4, 7,6 Hz), 7,44 (t, 2H, J = 8 Hz), 7,18 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,05 (ABq, 4H, Jab = 8,5 Hz), 6,76 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,75 (dd, 1H, J = 7,5, 7,6 Hz), 3,05 - 2,90 (m, 4H), 2,81 (t, 2H, J = 7,6 Hz).

Hmotové spektrum: vypočteno 412,5, nalezeno 413,2.

Příklad 104



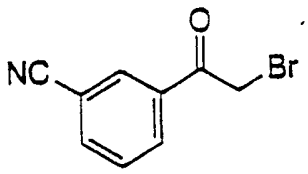

(R)-N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)ethyl/amino/-ethyl/fenyl/-4-jodbenzensulfonamid

Výsledný produkt se získá způsobem, který byl popsán v příkladu 103.

$^1$H-NMR (500 MHz, $CD_3OD$): 7,77 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,43 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,15 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,02 (ABq, 4H, Jab = 8,7 Hz), 6,75 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,67 (dd, 1H, J = 4,4, 6,6 Hz), 2,90 - 2,66 (m, 6H).

Hmotové spektrum: vypočteno 538,4, nalezeno 538,9.

Příklad 105

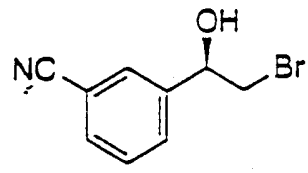



3-(2-bromacetyl)benzonitril

K roztoku 1,02 g, 7,04 mmol 3-acetylbenzonitrilu v 70 ml ethyletheru se přidá 1,02 g, 3,52 mmol, 0,5 ekvivalentu kyseliny dibrombarbiturové. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Výsledná bílá suspenze se zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se čistí rychlou chromatografií při použití silikagelu a 20% ethylacetátu v hexanu, čímž se ve výtěžku 81 % získá 1,28 g produktu ve formě bílé pevné látky.

$^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,26 (t, 1H, J = 1,4 Hz), 8,20 (td, 1H, J = 1,5, 8,0 Hz), 7,87 (dd, 1H, J = 1,3, 7,8 Hz), 7,64 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 4,40 (s, 2H).

Příklad 106



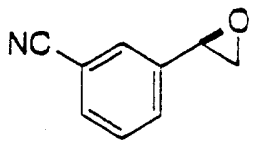

(R)-alfa-brommethyl-3-kyanofenylmethanol

K suspenzi 181 mg, 0,623 mmol (R)-tetrahydro-1-methyl--3,3-difenyl-1H,3H-pyrrolo/1,2c//1,3,2/oxazaborolboranu (katalyzátor R-OAB) v 6 ml THF se při teplotě 0 °C po kapkách přidá 6,24 ml, 6,24 mmol 1 M roztoku boranu v THF.

Výsledný čirý roztok se ještě 5 minut míchá a pak se pomalu v průběhu 1 hodiny přidá roztok 1,27 g, 5,67 mmol bromketonu z příkladu 105 v 6 ml THF. Reakční směs se míchá ještě 30 minut a pak se reakce zastaví tak, že se po kapkách přidá 6 ml methanolu, načež se směs odpaří. Odparek se čistí rachlou chromatografií na silikagelu při použití 20 až 25% ethylacetátu v hexanu, čímž se ve výtěžku 74 % získá 944 mg produktu ve formě čirého oleje, který stáním krystalizuje.

$^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,70 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,62 - 7,60 (m, 2H), 7,48 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 4,95 (dd, 1H, J = 3,4, 8,4 Hz), 3,63 (dd, 1H, J = 3,4 Hz), 3,49 (dd, 1H, J = 8,4 Hz).

Příklad 107

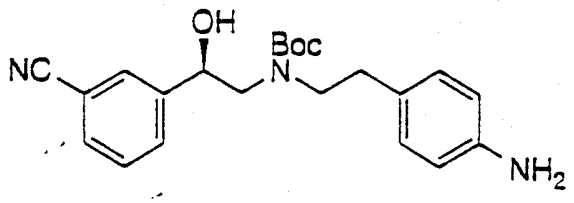



(R)-(3-kyanofenyl)oxiran

K roztoku 937 mg, 4,14 mmol bromhydrinu z příkladu 106 v 8 ml methanolu se přidá 601 mg, 4,35 mmol 1,05 ekvivalentu uhličitanu draselného. Reakční směs se 7 hodin míchá při teplotě místnosti. Pak se směs zředí ethylacetátem, promyje se vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se čistí rychlou chromatografií na silikagelu při použití 20% ethylacetátu v hexanu, čímž se ve výtěžku 95 % získá 573 mg produktu.

$^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,59 - 7,55 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H, J = 1,6, 7,9 Hz), 7,44 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 3,87 (dd, 1H, J = 2,5, 4,0 Hz), 3,17 (dd, 1H, J = 4,1, 5,5 Hz), 2,74 (dd, 1H, J = 2,5, 5,4 Hz).

Příklad 108

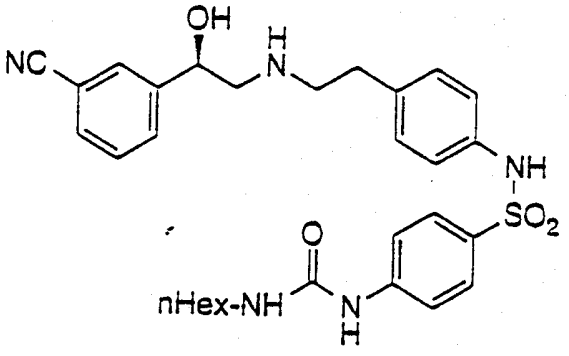



1,1-dimethylester kyseliny (R)-N-/2-/4-(aminofenyl)/ethyl/--2-hydroxy-2-(3-kyanofenyl)ethylkarbaminové

Z epoxidu z příkladu 107 se výsledný produkt připraví způsobem podle příkladů 17 a 18.

$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58-7.52 (br m, 3H), 7.41 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 6.89 (br d, 2H, J = 7.6 Hz), 6.65 (br d, 2H, J = 7.8 Hz), 4.82 (br dd, 1H, J = 2.7, 7.9 Hz), 3.42-3.05 (br m, 4H), 2.75-2.55 (br m, 2H).

Příklad 109

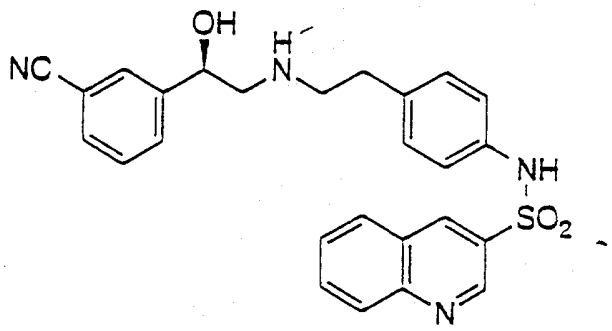


(R)-N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-kyanofenyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-(hexylaminokarbonylamino)benzensulfonamid

Z Boc-anilinového derivátu z příkladu 108 se výsledný produkt připraví způsobem podle příkladu 25.

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.70 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 4H), 7.48 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.43 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.06 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.99 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 4.77 (dd, 1H, J = 3.9, 8.5 Hz), 3.15 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 2.86-2.69 (m, 6H), 1.49 (br m, 2H), 1.31 (br m, 6H), 0.90 (br t, 3H).

Příklad 110



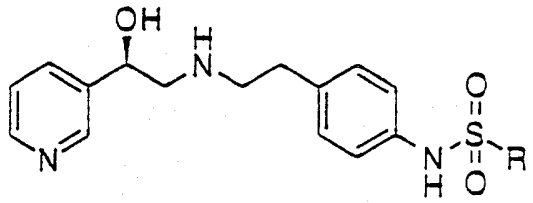

(R)-N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-kyanofenyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-3-chinolinsulfonamid

Způsobem podle příkladu 25 je možno připravit výsledný produkt, jako výchozí látky se užijí Boc-anilinový derivát z příkladu 108 a 3-chinolinsulfonylchlorid.

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9.02 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.68 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.90 (ddd, 1H, J = 1.4, 7.0, 8.4 Hz), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.47 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.07 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.03 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.76 (dd, 1H, J = 4.0, 8.5 Hz), 2.85-2.68 (m, 6H).

Způsobem podle příkladů 14 až 31 je možno získat také sloučeninu z tabulky 6.

TABULKA 6



| příklad | R | vybrané hodnoty $^1$H NMR (CD3OD) |
|---|---|---|
| 111 | 4-(3-hexyl-2,4-imidazolidinedion-1-yl)phenyl | 4.40 (s,2H), 3.54 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 6H), 0.91 (m, 3H). |
| 112 | 4-(3-octyl-2,4-imidazolidinedion-1-yl)phenyl | 4.40 (s,2H), 3.52 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.38-1.23 (m, 10H), 0.89 (m, 3H). |
| 113 | 4-[2-(4-cyclohexylbutyl)-oxazol-5-yl]phenyl, trihydrochloride | 7.66 (s, 1H), 5.35 (m, 1H), 3.22-3.32 (m, 5H), 2.95 (m, 2H), 2.90 (t, J=6.5Hz, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.69 (m, 5H), 1.45 (m, 2H), 1.24 (m, 6H), 0.89 (m. 2H) |
| 114 | 4-[2-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-oxazol-5-yl]phenyl | 7.49 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.70-2.85 (m, 6H) |
| 115 | 4-[2-(3-cyclopentylpropyl)-oxazol-5-yl]phenyl | 7.51 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 2.65-2.90 (m, 8H), 1.80 (m, 5H), 1.46-1.62 (m, 4H), 1.05 (m, 2H) |
| 116 | 4-(4-hexyl-3-oxo-[1,2,4]-triazol-2-yl)phenyl | 8.04 (s, 1H), 3.69 (m , 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 6H), 0.90 (m, 3H). |

| | | |
|---|---|---|
| 117 | 4-(4-octyl-3-oxo-[1,2,4]-triazol-2-yl)phenyl | 8.03 (s, 1H), 3.69 (m , 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 10H), 0.89 (m, 3H). |
| 118 | 4-(4-heptyl-5-methyl-[1,2,3]-triazol-2-yl)phenyl | 2.28 (s,3H), 1.67 (t, 2H, J=6.9 Hz), 1.36-1.34 (m, 4H), 1.31-1.29 (m, 2H), 1.18 (d, 4H, J=2.5 Hz), 0.88 (t, 3H. J=7.0 Hz) |

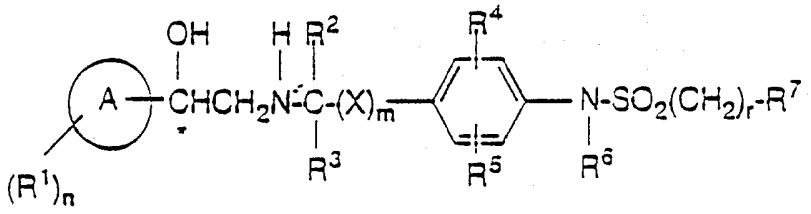
Zastupuje:

i. s. JUDr. ZDEŇKA KOREJZOVÁ
ADVOKÁTKA

PŘÍL. ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ DOŠLO 23. 1. 97 č.j. 0059 09

P A T E N T O V É  N Á R O K Y

1. Sulfonamidové deriváty obecného vzorce I



I

kde

n znamená celé číslo 0 až 5,

m znamená 0 nebo 1,

r znamená celé číslo 0 až 3,

A znamená

1) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík,

2) benzenový kruh, kondenzovaný s 5 nebo 6-členným heterocyklickým kruhem s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík,

3) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík, kondenzovaný s 5 nebo 6-členným heterocyklickým kruhem o 5 nebo 6 členech s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík,

4) fenyl nebo

5) benzenový kruh, kondenzovaný s cykloalkylovým kruhem o 3 až 8 atomech uhlíku,

$R^1$ znamená

1) hydroxyskupinu,

2) oxoskupinu,

3) atom halogenu,

4) kyanoskupinu,

5) $NR^8R^8$,

6) $SR^8$,

7) trifluormethyl,

8) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,

9) $OR^8$,

10) $SO_2R^9$,

11) $OCOR^9$,

12) $NR^8COR^9$,

13) $COR^9$,

14) $NR^8SO_2R^9$,

15) $NR^8CO_2R^8$ nebo

16) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, substituovaný hydroxyskupinou, atomem halogenu, kyanoskupinou, skupinami $NR^8R^8$, $SR^8$, trifluormethylovou skupinou, skupinou $OR^8$, cykloalkylovým zbytkem o 3 až 8 atomech uhlíku, fenylovým zbytkem nebo některou ze skupin $NR^8COR^9$, $COR^9$, $SO_2R^9$, $OCOR^9$, $NR^8SO_2R^9$ nebo $NR^8CO_2R^8$,

$R^2$ a $R^3$ nezávisle znamenají

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,

3) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku s 1 až 4 substituenty ze skupiny hydroxyskupina, alkoxyskupina o 1 až 10 atomech uhlíku a atom halogenu,

X znamená některou ze skupin

1) $-CH_2-$,

2) $-CH_2-CH_2-$,

3) -CH=CH- nebo

4) $-CH_2O-$,

$R^4$ a $R^5$ nezávisle znamenají

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,

3) atom halogenu,

4) $NHR^8$,

5) $OR^8$,

6) $SO_2R^9$ nebo

7) $NHSO_2R^9$,

$R^6$ znamená

1) atom vodíku nebo

2) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,

$R^7$ znamená skupinu $Z-(R^{1a})_n$,

$R^{1a}$ znamená

1) $R^1$ za předpokladu, že v případě, že A znamená fenyl, má $R^{1a}$ význam, odlišný od alkylové skupiny o 1 až 10 atomech uhlíku,

2) cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku,

3) fenyl, popřípadě substituovaný až 4 skupinami, které se nezávisle volí z $R^8$, $NR^8R^8$, $OR^8$, $SR^8$ a z atomů halogenu nebo

4) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatonů ze skupiny kyslík, síra a dusík, popřípadě substituovaný až 4 skupinami, které se nezávisle volí z oxoskupiny, $R^8$, $NR^8R^8$, $OR^8$, $SR^8$ a atomů halogenu,

Z znamená

1) fenyl,

2) naftyl,

3) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh o 1 až 4 heteroatomech ze skupiny kyslík, síra a dusík,

4) benzenový kruh, kondenzovaný s cykloalkylovým kruhem o 3 až 8 atomech uhlíku,

5) benzenový kruh, kondenzovaný s 5 nebo 6-členným heterocyklickým kruhem s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík,

6) 5 nebo 6 členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík, kondenzovaný s 5 nebo 6-členným heterocyklickým kruhem s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík, nebo

7) 5 nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík, kondenzovaný s cykloalkylovým kruhem o 3 až 8 atomech v kruhu,

$R^8$ znamená

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,

3) cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku

4) skupinu Z, popřípadě nesoucí 1 až 4 substituenty ze skupiny atom halogenu, nitroskupina, oxoskupina, $NR^{10}R^{10}$, alkyl, alkoxyskupina nebo alkylthioskupina vždy o 1 až 10 atomech uhlíku a alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku s 1 až 4 substituenty ze skupiny hydroxyskupina, atom halogenu, $CO_2H$, $CO_2$-alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku v alkylové části, $SO_2$-alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, alkoxyskupina o 1 až 10 atomech uhlíku nebo může jít o skupinu Z, popřípadě substituovanou 1 až 3 atomy halogenu, alkylovými skupinami nebo alkoxyskupinami vždy o 1 až 10 atomech uhlíku nebo

5) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku s 1 až 4 substituenty ze skupiny hydroxyskupina, atom halogenu, $CO_2H$, $CO_2$-alkyl o 1 až10 atomech uhlíku v alkylové části, $SO_2$-alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, alkoxyskupina nebo alkyl vždy o 1 až 10 atomech uhlíku a skupina Z, popřípadě substituovaná 1 až 4 substituenty ze skupiny atom halogenu nebo alkyl nebo alkoxyskupina vždy o 1 až 10 atomech uhlíku,

$R^9$ znamená

1) $R^8$ nebo

2) $NR^8R^8$,

$R^{10}$ znamená

1) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku nebo

2) dvě skupiny $R^{10}$, tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány 5 nebo 6-členný kruh, popřípadě substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 10 atomech uhlíku, nebo

farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

2. Sulfonamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž

n znamená 0 až 3,

m znamená 1,

r znamená 0 až 2,

A znamená fenyl nebo 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 atomy dusíku,

X znamená $-CH_2-$,

$R^1$ znamená

1) hydroxyskupinu,
2) atom halogenu,
3) kyanoskupinu,
4) trifluormethyl,
5) $NR^8R^8$,
6) $NR^8SO_2R^9$,
7) $NR^8COR^9$,
8) $NR^8CO_2R^8$ nebo
9) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou,

$R^2$ a $R^3$ se nezávisle volí ze skupiny

1) atom vodíku nebo
2) methyl,

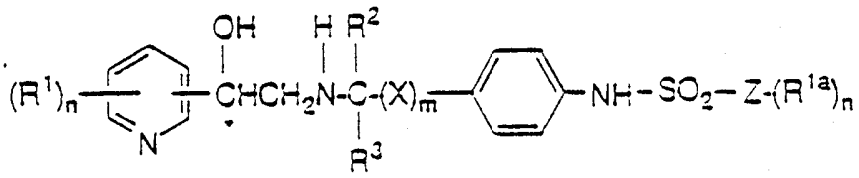
$R^4$, $R^5$ a $R^6$ znamenají atomy vodíku,

$R^7$ znamená skupinu $Z-(R^{1a})_n$ a

$R^8$, $R^9$, Z a $R^{1a}$ mají význam, uvedený v nároku 1,

přičemž v případě, že $R^1$ tvoří část významu $R^{1a}$, pak má tento symbol význam, uvedený v nároku 1.

3. Sulfonamidové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce Ia



Ia

kde

n znamená celé číslo 0 až 3,

m znamená 1,

$R^1$ znamená

1) atom halogenu nebo

2) $NR^8R^8$,

$R^2$ a $R^3$ nezávisle znamenají vodík nebo methyl,

$R^{1a}$ znamená

1) atom halogenu,

2) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,

3) $NR^8R^8$,

4) $NR^8COR^9$,

5) $NR^8CO_2R^8$,

6) $COR^9$,

7) $OCOR^9$ nebo

8) 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík, popřípadě substituovaný až 4 skupinami, které se nezávisle volí z oxoskupiny, atomu halogenu nebo skupin $R^8$, $NR^8R^8$, $OR^8$, a $SR^8$,

Z znamená

1) fenyl,

2) naftyl,

3) 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík,

4) benzenový kruh, kondenzovaný s 5- nebo 6-členným heterocyklickým kruhem s obsahem 1 až 3 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík nebo

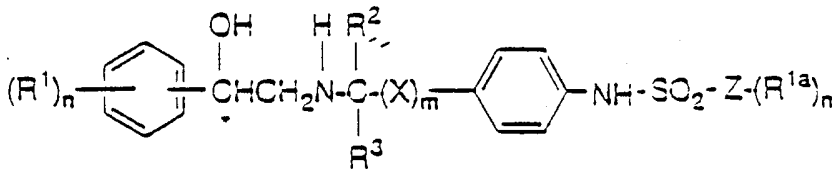
5) 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík, kondenzovaný s cykloalkylovým kruhem o 3 až 8 atomech uhlíku,

X znamená skupinu $-CH_2-$ a

$R^8$ a $R^9$ mají význam, uvedený ve vzorci I.

4. Sulfonamidové deriváty obecného vzorce Ia podle nároku 3, v nichž $R^2$ i $R^3$ znamenají atomy vodíku.

5. Sulfonamidové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce Ib



Ib

kde

n znamená celé číslo 0 až 3,

m znamená 1,

$R^1$ znamená

1) hydroxyskupinu,

2) kyanoskupinu,

3) $NR^8R^8$ nebo

4) atom halogenu,

$R^{1a}$ znamená

1) atom halogenu,

2) $NR^8R^8$,

3) $NR^8COR^9$,

4) $NR^8CO_2R^8$,

5) $OCOR^9$ nebo

6) 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík, popřípadě substituovaný až třemi skupinami, které se nezávisle volí z oxoskupiny, atomu halogenu nebo skupin $R^8$, $NR^8R^8$, $OR^8$ a $SR^8$,

Z znamená

1) fenyl,

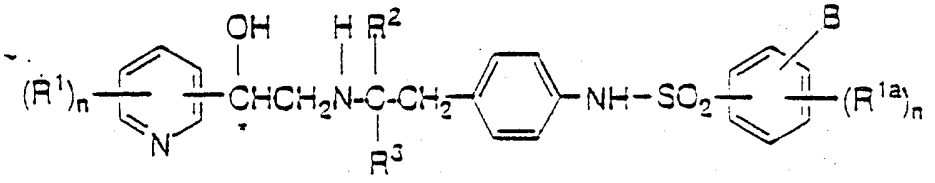
2) naftyl nebo

3) benzenový kruh, kondenzovaný s 5- nebo 6-členným heterocyklickým kruhem s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík,

X znamená $-CH_2-$ a

$R^2$ a $R^3$ nezávisle znamenají vodík nebo methyl.

6. Sulfonamidové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce Id



Id

kde

n znamená 0 nebo 1,

$R^1$ znamená $NR^8R^8$,

$R^2$ a $R^3$ nezávisle znamenají

1) vodík, nebo

2) methyl,

B znamená

1) vodík,

2) benzenový kruh, kondenzovaný s dalším benzenovým kruhem za vzniku naftylové skupiny nebo

3) 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík, kondenzovaný s benzenovým kruhem,

$R^{1a}$ znamená

1) atom halogenu,

2) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,

3) $NR^8R^8$,

4) $NR^8COR^9$,

5) $NR^8CO_2R^8$,

6) $COR^9$ nebo

7) 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík, popřípadě substituovaný až 4 substituenty ze skupiny oxoskupina, $R^8$, $SR^8$, $OR^8$ nebo $NR^8R^8$ a v případě, že B a benzenový kruh tvoří kondenzovaný kruhový systém, může být skupina $R^{1a}$ vázána na kterýkoliv z kruhů,

$R^8$ znamená

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,

3) skupinu Z, popřípadě substituovanou 1 až 4 substituenty ze skupiny nitroskupina, oxoskupina a skupina $NR^{10}R^{10}$, nebo

4) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku s 1 až 4 substituenty ze skupiny hydroxyskupina, halogen, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku a skupina Z, popřípadě substituovaná 1 až 4 substituenty ze skupiny atom halogenu, alkyl nebo alkoxyskupina vždy o 1 až 10 atomech uhlíku,

$R^9$ znamená

1) $R^8$ nebo

2) $NR^8R^8$,

$R^{10}$ znamená

1) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku nebo

2) tvoří dvě skupiny $R^{10}$ spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány 5 nebo 6-členný kruh, popřípadě substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 10 atomech uhlíku a

Z znamená

1) fenyl,

2) 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík,

3) benzenový kruh, kondenzovaný s 5- nebo 6-členným heterocyklickým kruhem s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík, nebo

4) 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh s obsahem 1 až 4 heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík, kondenzovaný s cykloalkylovým kruhem o 3 až 8 atomech uhlíku.

7. Sulfonamidové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, ze skupiny:

N-/4-/2-/(2-hydroxy-2-fenylethyl)amino/ethyl/fenyl/-4--indobenzensulfonamid,

N-/4-/3-/(2-hydroxy-2-fenylethyl)amino/ethyl/fenyl/-2--naftalensulfonamid,

N-/4-/2-/(2-hydroxy-2-fenylethyl)amino/ethyl/fenyl/-3--chinolinsulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(4-amino-3,5-dichlorfenyl)ethyl/amino/-ethyl/fenyl/-4-(hexylaminokatbonylamino)benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(4-amino-3,5-dichlorfenyl)ethyl/-amino/ethyl/fenyl/-1-/(oktylamino)karbonylamino/-5-indolinsulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(4-amino-3,5-dichlorfenyl)ethyl/-amino/ethyl/fenyl/-4-(3-hexyl-2-imidazolidinon-1-yl)benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(4-amino-3,5-dichlorfenyl)ethyl/-amino/ethyl/fenyl/-4-(3-oktyl-2-imidazolidinon-1-yl)-benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-jodbenzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-kyanofenyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-(hexylaminokarbonylamino)benzensulfonamid a

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-kyanofenyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-3-chinolinsulfonamid.

8. Sulfonamidov0 deriv8ty obecn0ho vzorce I podle n8roku 1, ze skupiny.

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl/amino/-ethyl/fenyl/-4-(hexylaminokarbonylamino)benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl/amino/-ethyl/fenyl/.4-jodbenzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl/amino/-ethyl/fenyl/benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl/amino/-ethyl/fenyl/-2-naftalensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl/amino/-ethyl/fenyl/-3-chinolinsulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl/amino/-ethyl/fenyl/-5-benzisoxazolsulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl/amino/-ethyl/fenyl/-4-(hexylmethylaminokarbonyl)amino/benzen-sulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl/amino/-ethyl/fenyl/-4-/(dimethylaminokarbonyl)amino/benzensulfon-amid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(6-aminopyridin-3-yl)ethyl/amino/-ethyl/fenyl/-4-(3-hexyl-2-imidazolidinon-1-yl)benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-(hexylaminokarbonylamino)benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-isopropylbenzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-2-naftalensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-3-chinolinsulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-/(hexylmethylaminokarbonyl)amino/benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-(3-hexyl-2-imidazolidinon-1-yl)benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-jodbenzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-3-/3-(2-cyklopentylpropyl)-2-imidazolidinon-1-yl/-benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-(3-oktyl-2-imidazolidinon-1-yl)benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-(3-hexyl-2-imidazolon-1-yl)benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-(3-oktyl-2-imidazolon-1-yl)benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-/3-(3-cyklopentylpropyl)-2-imidazolon-1-yl/benzensulfonát,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-1-(4-oktyltiazol-2-yl)-5-indolinsulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-(5-pentyl-/1,2,4/-oxadiazol-3-yl/benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-(5-hexyl-/1,2,4/-oxadiazol-3-yl)benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-(5-heptyl-/1,2,4/-oxadiazol-3-yl)benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-(5-oktyl-/1,2,4/-oxadiazol-3-yl)benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-/5-(2-cyklopentylethyl)-/1,2,4/-oxadiazol-3-yl/-benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-/5-(3-cyklopentylpropyl)-/1,2,4/-oxadiazol-3--yl/benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-(2-pentyloxazol-5-yl)benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-(2-hexyloxazol-5-yl)benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-(2-heptyloxazol-5-yl)benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-(2-oktyloxazol-5-yl)benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-/2-(2-cyklopentylethyl)oxazol-5-yl/benzensulfonamid,

ČJ. 033306
DOŠLO 30. IV. 97
ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ
PŘÍL.

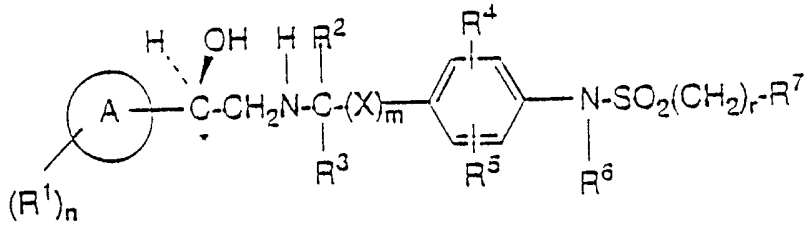
N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-/2-(3-cyklopentylpropyl)oxazol-5-yl/benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-(4-hexyl-5-tetrazolon-1-yl)benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-(4-oktyl-5-tetrazolon-1-yl)benzensulfonamid,

N-/4-/2-//2-hydroxy-2-(3-pyridinyl)ethyl/amino/ethyl/-fenyl/-4-/(3-cyklopentylpropyl)-5-tetrazolon-1-yl/-benzensulfonamid.

9. Sulfonamidový derivát podle nároku 1, obecného vzorce Ic



Ic

kde jednotlivé symboly mají význam, uvedený v nároku 1.

10. Sulfonamidové deriváty podle některého z nároků 1 až 9 pro použití při léčení cukrovky.

11. Sulfonamidové deriváty podle některého z nároků 1 až 9 pro použití při léčení obezity.

12. Sulfonamidové deriváty podle některého z nároků 1 až 9 pro léčení zvýšené koncentrace triglyceridů a cholesterolů nebo snížené koncentrace lipoproteinu s vysokou hustotou.

13. Sulfonamidové deriváty podle některého z nároků 1 až 9 pro použití při léčení snížené motility střev.

14. Sulfonamidové deriváty podle některého z nároků 1 až 9, pro použití při léčení neurogenního zánětu dýchacích cest.

15. Sulfonamidové deriváty podle některého z nároků 1 až 9 pro použití při léčení deprese.

16. Sulfonamidové deriváty podle některého z nároků 1 až 9 pro použití při léčení poruch žaludečního a střevního systému.

17. Farmaceutický prostředek pro léčení cukrovky nebo obezity nebo pro zvýšení koncentrace lipoproteinů s vysokou hustotou nebo snížení koncentrace triglyceridů nebo cholesterolu v krvi nebo snížení motility střev, zlepšení neurogenních zánětů nebo deprese nebo léčení žaludečních a střevních poruch, v y z n a č u j í c í s e t í m , že kromě inertního nosiče obsahuje jako účinnou složku účinné množství sulfonamidového derivátu obecného vzorce I podle nároku 1.

Zastupuje:

3151-96
č.j. 005909
DOŠLO 23. 1. 97
ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ
PŘÍL.

Anotace PV 3151-96

Název vynálezu: Sulfonamidové deriváty a farmaceutický prostředek s jejich obsahem

Sulfonamidové deriváty obecného vzorce I, v němž jednotlivé symboly mají význam, uvedený v hlavním nároku, jsou selektivními agonisty beta$_3$-adrenergních receptorů a zvyšují metabolismus tuků a energetický výdaj buněk. Tyto látky je možno použít ve formě farmaceutických prostředků, které rovněž tvoří součást řešení, pro léčení cukrovky, obezity, žaludečních a střevních poruch, deprese, neurogenních záněty a zvýšené hybnosti střev a také ke snížení hladiny triglyceridů a cholesterolu nebo zvýšení koncentrace lipoproteinů s vysokou hustotou v krevním oběhu.