

**Fenetanolamin-származékok, eljárás előállításukra és ilyen
vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények**

KIVONAT

KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek vagy sói, szolvátjai, vagy fiziológiásan funkcionális származékai - a képletben

m értéke 2-től 8-ig terjedő szám;

n értéke 3-tól 11-ig terjedő szám, előnyösen 3-7;

azzal a megkötéssel, hogy $m + n$ értéke 5-19, előnyösen 5-12;

R^1 jelentése $-XSO_2NR^6R^7$

ahol X jelentése $-(CH_2)_p-$ vagy 2-6 szénatomos alkilén-;

R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, $C(O)NR^8R^9$, fenil- vagy fenil(1-4 szénatomos alkil)-, vagy

R^6 és R^7 jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogén-atommal egy 5-, 6- vagy 7-tagú nitrogéntartalmú gyűrűt jelentenek, és

R^6 és R^7 mindegyike adott esetben egy vagy kétszeresen valamely következő csoporttal szubsztituálva lehet: halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogénalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxi-szubsztituált 1-6 szénatomos alkoxi-, $-CO_2R^8$, $-SO_2NR^8R^9$, $-CONR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$ vagy 5-, 6- vagy 7-tagú heterociklusos gyűrű;

R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy fenil(1-4 szénatomos alkil)-; és

p értéke 0-6, előnyösen 0-4;

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, halogénatom, fenil- vagy 1-6 szénatomos halogénalkil- és

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy az R^4 és R^5 csoportokban az össz szénatomok száma nem több mint 4.

A találmány vonatkozik továbbá a fenti (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, a vegyületek előállítására, valamint a vegyületek gyógyszerként való alkalmazására.

PK

felvezető dbr : (I) aa. képlet

P 0 4 0 0 6 9 9

A2

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**Fenetanolamin-származékok, eljárás előállításukra és ilyen
vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények**

A találmány fenetanolamin-származékokra, hatóanyagként ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és ezek gyógyszerként való alkalmazására vonatkozik, különösen légzőszervi betegségek megelőzésénél és kezelésénél.

A szakterületen bizonyos fenetanolamin vegyületek ismertek, ezek szelektív stimuláló hatásúak a β_2 adrenoreceptorokon és így alkalmasak bronchiális asztma és ezzel összefüggő elváltozások kezelésére. Például a GB 2 140 800 számú szabadalmi leírásban fenetanolamin vegyületeket ismertetnek, köztük a 4-hidroxi- α^1 -[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]metil]-1,3-benzoldimetanol-1-hidroxi-2-naftalinkarboxilát (salmeterol xinafoate) vegyületet, ezt most alkalmazzák klinikailag ilyen indikációk kezelésénél.

Bár a salmeterol és más kereskedelmi forgalomban beszerezhető β_2 adrenoreceptor agonisták hatásos hörgőtágítók, a maximális hatásidejük csak 12 óra, így gyakran naponta kétszer kell az adagolást végezni. Így klinikai szükség van a β_2 adrenoreceptorokra hatásos és szelektív stimuláló vegyületekre, amelyeknek kedvező a hatás profiljuk.

A találmányunk (I) általános képletű vegyületekre, ezek sóira, szolvátjaira vagy fiziológiailag funkcionális származékaira vonatkozik - a képletben

m értéke 2-től 8-ig terjedő szám;

n értéke 3-tól 11-ig terjedő szám, előnyösen 3-7;

azzal a megkötéssel, hogy $m + n$ értéke 5-19, előnyösen 5-12;

R^1 jelentése $-XSO_2NR^6R^7$

ahol X jelentése $-(CH_2)_p$ - vagy 2-6 szénatomos alkilén-;

R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, $C(O)NR^8R^9$, fenil- vagy fenil(1-4 szénatomos alkil)-, vagy

R^6 és R^7 jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogén-atommal egy 5-, 6- vagy 7-tagú nitrogéntartalmú gyűrűt jelentenek, és

R^6 és R^7 mindegyike adott esetben egy vagy kétszeresen valamely következő csoporttal szubsztituálva lehet: halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogénalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxi-szubsztituált 1-6 szénatomos alkoxi-, $-CO_2R^8$, $-SO_2NR^8R^9$, $-CONR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$ vagy 5-, 6- vagy 7-tagú heterociklusos gyűrű;

R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy fenil(1-4 szénatomos alkil)-; és

p értéke 0-6, előnyösen 0-4;

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, halogénatom, fenil- vagy 1-6 szénatomos halogénalkil- és

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy az R^4 és R^5 csoportokban az össz szénatomok száma nem több mint 4.

Az (I) általános képletben az R^1 csoport előnyösen meta-helyzetben kapcsolódik az $-O-(CH_2)_n$ -csoportoz.

R^1 jelentés előnyösen $-SO_2NR^6R^7$, ahol R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, különösen előnyösen R^1 jelentése $-SO_2NH_2$.

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport, különösen előnyösen R^4 és R^5 mindegyikének jelentése hidrogénatom.

m értéke előnyösen 4, 5 vagy 6, és n értéke előnyösen 3, 4, 5 vagy 6. Különösen előnyösen m értéke 5 vagy 6 és n értéke 3 vagy 4, úgy, hogy $m + n$ értéke 8, 9 vagy 10, előnyösen 9.

A találmány egy előnyös kiviteli formája az (Ia) általános képletű vegyületekre vagy ezek sóira, szolvátjaira vagy fiziológiailag funkcionális származékaira vonatkozik, a képletben R^1 azonos az (I) általános képletnél megadottakkal.

A találmány egy további előnyös kiviteli formája az (Ib) találmány szerinti vegyületekre vagy ezek sóira, szolvátjaira vagy fiziológiailag funkcionális származékaira vonatkozik, amely képletben R^1 azonos az (I) általános képletnél megadottakkal.

Az (Ia) és (Ib) általános képletekben az R^1 csoport előnyösen meta-helyzetben kapcsolódik az $-O-(CH_2)_n$ -, $-O-(CH_2)_4$ - vagy $-O-(CH_2)_3$ - csoportokhoz.

Az (Ia) és (Ib) általános képletekben R^1 jelentése előnyösen $-SO_2NR^6R^7$, ahol R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-, különösen előnyösen R^1 jelentése $-SO_2NH_2$ csoport.

A találmány oltalmi körébe tartozik a fentiekben megadott előnyös és különösen előnyös csoportok összes kombinációja.

Az előnyös vegyületek közé tartoznak a következők:

3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid;

4-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid;

2-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}-amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid;

3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)-N-metilbenzolszulfonamid;

2-(hidroximetil)-4-{(1r)-1-hidroxi-2-[(6-{4-[3-(morfolin-4-ilszulfonil)fenil]butoxi}hexil)amino]etil}fenol;

3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}-amino)hexil]oxi}butil)-N,N-dimetilbenzolszulfonamid;

3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)-N-izopropilbenzolszulfonamid;

N-(terc-butyl)-3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid;

2-(hidroximetil)-4-{(1R)-1-hidroxi-2-[(6-{4-[3-(piperidin-1-ilszulfonil)fenil]butoxi}hexil)amino]etil}fenol;

1-[3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]metánszulfonamid;

3-(5-{[5-([(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)pentil]oxi}pentil)benzolszulfonamid;

3-(3-{[7-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}-amino)heptil]oxi}propil)benzolszulfonamid;

3-{6-[4-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)butoxi]hexil}benzolszulfonamid;

4-[3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]bután-1-szulfonamid;

3-(5-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}-amino)hexil]oxi}pentil)benzolszulfonamid;

3-(6-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]oxi}hexil)benzolszulfonamid;

3-(3-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]oxi}propil)benzolszulfonamid;

3-(4-{[5-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)pentil]oxi}butil)benzolszulfonamid;

1-[2-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]metánszulfonamid;

1-[4-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]metánszulfonamid;

N-[3-(aminoszulfonil)fenil]-3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)-benzolszulfonamid;

N-benzil-3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid;

4-((1R)-2-((6-{4-[3-(((etilamino)karbonil)amino)}-szulfonil)fenil]butoxi}-hexil)amino)-1hidroxietil}-1-hidroxi-2-(hidroximetil)benzol;

3-(4-{[6-({2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]-etil}amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid;

3-(4-{[6-({(2S)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid;

N-[4-({3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]szulfonil}amino)-fenil]acetamid;

N-ciklobutil-3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid;

N-ciklobutil-3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid;

3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)-N-(2-morfolin-4-iletil)benzolszulfonamid;

N-[2-(2-hidroxi-etoxi)etil]-3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)-benzolszulfonamid;

N-(4-fluorfenil)-3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid;

N-[4-(aminoszulfonil)fenil]-3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}-butil)benzolszulfonamid;

2-(hidroximetil)-4-{(1R)-1-hidroxi-2-[(6-{4-[3-(piperazin-1-il-szulfonil)fenil]butoxi}hexil)amino]etil}fenol;

3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}-amino)hexil]oxi}butil)-N-(I-metil-1-feniletíl)benzolszulfonamid;

5-(4-{[6-(1(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]-etil}-amino)hexil]oxi}butil)-2-metoxibenzolszulfonamid;

3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}-amino)hexil]oxi}butil)-5-pentilbenzolszulfonamid;

(E)-2-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}-amino)hexil]oxi}butil)fenil]-N-metiletén-szulfonamid;

2-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}-amino)hexil]oxi}butil)fenil]etánszulfonamid;

5-(4-{[6-P((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}-amino)hexil]oxi}butil)[1,1'-bifenil]-3-szulfonamid;

3-fluor-5-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}-amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid;

5-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}-amino)hexil]oxi}butil)-3-trifluormetilbenzolszulfonamid;

3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}-amino)hexil]oxi}butil)-5-metilbenzolszulfonamid-acetát;

N-{[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}-amino)hexil]oxi}butil)fenil]szulfonil}glicin;

N2-{[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}-amino)hexil]oxi}butil)fenil]szulfonil}-glicinamid;

valamint a fenti vegyületek sói, szolvátjai és fiziológiailag funkcionális származékai.

Különösen előnyös találmány szerinti vegyületek a következők:

3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}-amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid;

3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}-amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid;

3-(4-{[6-({(2R/S)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}-amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid;

3-(3-{[7-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}-amino)heptil]oxi}propil)benzolszulfonamid;

3-(3-{[7-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}-amino)heptil]oxi}propil)benzolszulfonamid;

3-(3-{[7-({(2R/S)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}-amino)heptil]oxi}propil)benzolszulfonamid;

valamint a fenti vegyületek sói, szolvátjai és fiziológiailag funkcionális származékai.

A fenti vegyületek közül különösen előnyösek a következő vegyületek: 3-(4-{[6-(((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}-amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid vagy 3-(3-{[7-(((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}-amino)heptil]oxi}propil)benzolszulfonamid.

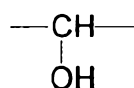
R^1 jelentésében R^6 és R^7 jelentése együttesen a nitrogén-atommal, amelyhez az kapcsolódik, egy 5-, 6- vagy 7-tagú nitrogéntartalmú gyűrű jelentésben az 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrű 5-, 6- vagy 7-tagú telített vagy telítetlen gyűrűt jelent, amely ma-

gába foglalja a szulfonamid nitrogénatomot és adott esetben egy vagy két másik heteroatomot, amely egymástól függetlenül lehet nitrogén-, kén- vagy oxigénatom. Ilyen gyűrűk például a piperidinil-, morfolinil- és piperazinil-gyűrűk.

R^1 jelentésében az R^6 és R^7 csoportokat adott esetben jelenlévő szubsztituensek jelentésében az 5-, 6- vagy 7-tagú heterociklusos gyűrű jelentés 5-, vagy 6-tagú, teljesen vagy részlegesen telítetlen gyűrűt jelent, amelyek egy, két vagy három heteroatomot tartalmaznak egymástól függetlenül a nitrogén-, kén- és oxigénatomok közül. Ilyen gyűrűk például a következők: pirrolil-, furil-, tienil-, piridinil-, pirazinil-, piridazinil-, imidazolil-, tetrazolil-, tetrahidrofuranil-, oxazolil-, tiazolil-, tiadiazolil-, piperidinil-, morfolinil- vagy piperazinil-gyűrű.

X jelentésében az "alkenilénecsopót" lehet cisz- és transz-szerkezetű. Előnyösen alkenilénecsopót a $-CH=CH-$ csoport.

Az (I), (Ia) és (Ib) általános képletek aszimmetriás centrumot tartalmaznak, nevezetesen



csoport. A találmány oltalmi körébe tartoznak mind az S, mind az R enantiomerek akár tiszta formában, akár bármilyen keverékük formájában.

Hasonlóképpen, ahol R^4 és R^5 különböző csoportot jelentenek, a szénatom, amelyhez kapcsolódnak aszimmetriás centrum és a találmány oltalmi körébe tartoznak mind az ezen centrumon kialakuló (S) és (R) enantiomerek akár tiszta formában, akár bármilyen arányú keverékeik formájában.

Így az (I), (Ia) és (Ib) általános képletek magukban foglalják az összes enantiomert és diasztereomert, valamint ezek bármilyen arányú keverékét.

A találmány szerinti (I), (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületek gyógyszerként való felhasználásra alkalmas sói és szolvátjai azok, amelyek ellenionjai vagy kapcsolt oldószer részei gyógyszerészetileg elfogadhatók. Azonban, a nem gyógyszerészetileg elfogadható elleniont vagy kapcsolt oldószert tartalmazó sók, szolvátok szintén az oltalmi körbe tartoznak, ezek például intermediereként alkalmazhatók más (I), (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületek és azok gyógyszerészetileg elfogadható sói, szolvátjai és fiziológiailag funkcionális származékai előállítására.

A "fiziológiailag elfogadható" kifejezés az (I), (Ia) vagy (Ib) vegyületek olyan kémiai származékára vonatkozik, amelyek azonos fiziológiai hatásúak, mint (I), (Ia) vagy (Ib) képletnek megfelelő vegyületek és ezekké képesek alakulni a szervezetben.

A találmány értelmében a fiziológiailag funkcionális származékok közé tartoznak például az észterek.

A találmány szerinti alkalmas sók lehetnek szerves vagy szervetlen savakkal vagy bázisokkal alkotott sók. A gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sók közé tartoznak például a következő savakkal képzett sók: sósav, hidrogén-bromid, kén-sav, citromsav, borkősav, foszforsav, tejsav, piruvinsav, ecetsav, trifluorecetsav, trifenilecetsav, szulfaminsav, szulfanilsav, borostyánkősav, oxálsav, fumársav, maleinsav, almasav, glutaminsav, aszpartinsav, oxaloecetsav, metánszulfonsav,

etánszulfonsav, arilszulfonsavak (például p-toluolszulfonsav, benzolszulfonsav, naftalinszulfonsav vagy naftalindiszulfonsav), szalicilsav, glutársav, glükonsav, trikarbalinsav, cinnaminsav, szubsztituált cinnaminsav (például fenil-, metil-, metoxi- vagy halo-szubsztituált cinnaminsav, így 4-metil- vagy 4-metoxicinnaminsav), aszkorbinsav, olajsav, naftoesav, hidroxinaftoesav (például 1- vagy 3-hidroxi-2-naftoesav), naftalinakrilsav (például naftalin-2-akrilsav), benzoeshav, 4-metoxibenzoeshav, 2- vagy 4-hidroxibenzoeshav, 4-klórbenzoeshav, 4-fenilbenzoeshav, benzolakrilsav (például 1,4-benzoldiakrilsav) vagy izetionsav. Gyógyszerészetileg elfogadható bázikus sók közé tartoznak például az ammónium sók, alkálifém sók, így nátrium vagy kálium sók, alkáliföldfém sók, így például kalcium vagy magnézium sók, valamint szerves bázisokkal alkotott sók, ilyenek a diciklohexilamin vagy N-metil-D-glükamin.

Előnyös vegyületeket, ilyenek a 3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)-benzolszulfonamid és 3(3-{[7-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)heptil]oxi}propil)benzolszulfonamid, kristályos só formájában állítjuk elő, például a kísérleti részben leírtak szerint. Az ilyen kristályos sók igen kedvező fizikai tulajdonságúak, így kicsi a higroszkóposságuk és/vagy megnövekedett stabilitásúak. Különösen előnyös sók a cinnamát, 4-metoxicinnamát, 4-metilcinnamát, naftalin-propenoát és 4-fenilcinnamát sók.

Az (I), (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületeket gyógyszerészetileg elfogadható észterei olyan hidroxilcsoportot tar-

talmaznak, amelyek 1-6 szénatomos alkil-, aril-, aril-1-6 szénatomos alkil- vagy aminosav-észterré vannak alakítva.

Mint már a fentiekben említettük, a találmány szerinti (I), (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületek szelektív β_2 -adrenoreceptor agonisták, mint azt a későbbiekben ismertetett módon humán β adrenoreceptorokkal transzfektált sejtvonalakból származó funkcionális vagy riporter gének alkalmazásával kimutattuk. A találmány szerinti vegyületek továbbá hosszantartó hatást és a hatás gyors kialakulását biztosítják. Továbbá, bizonyos vegyületek megnövekedett terápiás indexet mutatnak állati modelleken a meglévő hosszan ható β_2 agonista hörgőtágítókhoz viszonyítva. Ily módon a találmány szerinti vegyületek alkalmasak napi egyszeri adagolásra.

A találmány szerinti (I), (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sói, szolvátjai és fiziológiásan funkcionális származékai alkalmazhatók klinikai állapotok megelőzésére és kezelésére, amelyeknél szelektív β_2 adrenoreceptor agonista szükséges. Ilyen állapotok közé tartoznak a következő betegségek: reverzibilis légúti elzáródás, így asztma, krónikus obstruktív pulmonáris betegségek (COPD) (például krónikus vagy ziháló bronchitis, tüdőtágulás), a légző traktus fertőzései és felső légúti betegségek (például nátha, beleértve a szezonális és allergiás náthát).

További betegségek, amelyek a vegyületekkel kezelhetők például a következők: koraszülés, depresszió, szívszélhűdés, bőrbetegségek (például gyulladásos, allergiás, psoriasisos és proliferatív bőrbetegségek), betegségek, amelynél a gyomorsav

csökkentése szükséges (például különböző fekély és gyomorfekély betegségek), valamint izom sorvadásos betegség.

A fentieknek megfelelően a találmány szerinti vegyületek alkalmasak emlősöknél, így például embereknél klinikai állapotok megelőzésére vagy kezelésére, amelyeknél szelektív β_2 adrenoreceptor agonista szükséges, a kezelésnél a találmány szerinti (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sói, szolvátjai vagy fiziológiásan funkcionális származékai hatásos mennyiségét adagoljuk. A találmány szerinti vegyületek különösen alkalmasak a következő betegségek megelőzésére vagy kezelésére: reverzibilis légúti elzáródások, így asztma, krónikus, obstruktív pulmonáris betegségek (COPD), a légzőtraktus fertőzései vagy felső légúti betegségek. Alkalmasak továbbá a következő betegségek kezelésére: koraszülés, depresszió, szívszélhúdás, bőrbetegségek, például gyulladásos, allergiás, psoriasisos és proliferatív bőrbetegségek, betegségek, ahol a gyomorsav csökkentése szükséges, például különböző fekélyek, gyomorfekélyek vagy izomsorvadás.

A találmány oltalmi körébe tartozik továbbá a fenti (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sói, szolvátjai vagy fiziológiásan funkcionális származékai emlősök, így például humán egyedek betegségei kezelésénél vagy megelőzésénél történő alkalmazásra, amely betegségnél szelektív β adrenoreceptor agonista szükséges. Ilyen betegségek közül említjük a következőket: reverzibilis légúti elzáródások, így asztma, krónikus, obstruktív pulmonáris betegségek (COPD), a légzőtraktus fertőzései vagy

felső légúti betegségek. Alkalmasak továbbá a következő betegségek kezelésére: koraszülés, depresszió, szívszélhűdés, bőrbetegségek, például gyulladásos, allergiás, psoriasisos és proliferatív bőrbetegségek, betegségek, ahol a gyomorsav csökkentése szükséges, például különböző fekélyek, gyomorfekélyek vagy izomsorvadás.

A találmány oltalmi körébe tartozik továbbá az (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sói, szolvátjai vagy fiziológiásan funkcionális származékai alkalmazása betegségek megelőzésére és kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására, amely betegségeknekél szelektív β_2 adrenoreceptor agonista szükséges, ilyen betegségek például a következők: reverzibilis légúti elzáródások, így asztma, krónikus, obstruktív pulmonáris betegségek (COPD), a légzőtraktus fertőzései vagy felső légúti betegségek. Alkalmasak továbbá a következő betegségek kezelésére: koraszülés, depresszió, szívszélhűdés, bőrbetegségek, például gyulladásos, allergiás, psoriasisos és proliferatív bőrbetegségek, betegségek, ahol a gyomorsav csökkentése szükséges, például különböző fekélyek, gyomorfekélyek vagy izomsorvadás.

A kezeléseknél az (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sói, szolvátjai vagy fiziológiásan funkcionális származékai mennyisége, amely a kívánt terápiás hatáshoz szükséges, természetesen függ az adott vegyülettől, az adagolás módjától, a kezelt betegről és különösen a kezelni kívánt elváltozástól vagy betegségtől. A vegyületek inhalálással történő adagolásánál a dózis 0,0005 mg és 10 mg, előnyösen 0,005 mg és 0,5 mg közötti érték. A dózis

intervallum felnőtt humán betegeknél általában naponta 0,0005 mg és 100 mg, előnyösen 0,01 mg és 1 mg közötti érték.

Bár a találmány szerinti (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóit, szolvátjait vagy fiziológiásan funkcionális származékait adagolhatjuk önmagukban is, előnyösen gyógyszerkészítmények formájában történik az adagolás.

Ennek megfelelően a találmány vonatkozik az (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóit, szolvátjait vagy fiziológiásan funkcionális származékait hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítményekre is, amelyek még gyógyszerészetileg elfogadható hordozót vagy excipienst is tartalmaznak adott esetben egy vagy több más terápiás hatóanyaggal együtt.

A továbbiakban a "hatóanyag" kifejezés a találmány szerinti (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját, szolvátját vagy fiziológiásan funkcionális származékát jelenti.

A készítmények lehetnek orális, parenterális (szubkután, intradermális, intramuszkuláris, intravénás vagy intraartikuláris), inhalációs (beleértve a finom részecske por vagy ködkészítményeket, különböző típusú nyomás alatti tartályból adagolt dózist biztosító készítményeket, permetezőket vagy beszippantókat), rektális és topikális (dermális, bukkális, nyelv alatti és intraokuláris) adagolásúak, bár a legmegfelelőbb adagolási mód például a betegségtől függ. A készítményeket kialakíthatjuk egységdózisok formájában és az előállítást a gyógyszerészet területén bármely ismert módszerrel végezhetjük.

Mindegyik módszernél a hatóanyagot elkeverjük a hordozóval, amely egy vagy több összetevőből áll. Általában a készítményeket úgy nyerjük, hogy bensőségesen elkeverjük a hatóanyagot a folyékony hordozókkal vagy a finomeloszlású szilárd hordozókkal vagy mindkettővel, majd a kapott terméket a kívánt készítménnyé alakítjuk.

Az orális adagolásra alkalmas találmány szerinti készítmények lehetnek külön egységek, így például kapszulák, ostyák vagy tabletták, amelyek mindegyike előre meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmaz; lehetnek továbbá porok vagy granulátumok; oldatok vagy szuszpenziók vizes folyadékban vagy nem vizes folyadékban vagy olaj-a-vízben folyékony emulziók vagy víz az olajban folyékony emulziók. A hatóanyagot bolus, electuárium vagy paszta formájában is kialakíthatjuk.

A tablettát sajtolással vagy öntéssel nyerjük adott esetben egy vagy több kiegészítő összetevővel együtt. A sajtolott tablettákat alkalmas berendezéssel állítjuk elő, ahol a hatóanyagot szabadon-folyó formában, így por vagy granulátum formájában alkalmazzuk, adott esetben kötőanyaggal, csúsztatóanyaggal, inert hígítóval, csúsztató, felületaktív vagy diszpergáló hatású anyaggal együtt. A formázott tablettákat úgy nyerjük, hogy egy alkalmas berendezésben a porított vegyületet egy inert folyadékkal nedvesítjük. A tabletták lehetnek bevonatosak vagy bevágásosak és kialakíthatjuk őket lassú vagy szabályozott felszabadulású formában is.

A parenterális adagolású készítmények lehetnek vizes vagy nem vizes steril injekció oldatok, amelyek tartalmazhatnak még



antioxidánsokat, pufferanyagokat, bakteriosztatikumokat és oldatokat, amelyek a készítményt a vérrel izotoniássá teszik;

továbbá vizes vagy nem vizes steril szuszpenziók, amelyek még szuszpendálószereket és sűrítőanyagokat is tartalmaznak. A készítmények lehetnek egység dózisok vagy több dózisú formájúak, ezek például lezárt ampullák vagy fiolák, továbbá fagyasztva szárított (лиофилizált) formájúak, amelyeknél a steril, folyékony hordozót, például sóoldatot vagy injekció céljára szolgáló vizet közvetlenül a felhasználás előtt adagoljuk.

A felhasználásra kész injekció oldatokat vagy szuszpenziókat steril porokból, granulátumokból és tablettákból állíthatjuk elő az előzőekben leírt módon.

A tüdőbe inhalálás útján topikálisan bejuttatható száraz por készítmény lehet például zselatin kapszula vagy tasak vagy laminált alumínium fóliával kialakított hólyag tartály, inhalálóban vagy beszippantó készülékben való felhasználásra. A készítmények általában a találmány szerinti vegyületek és alkalmas por bázisok (hordozóanyagok), így például laktóz vagy keményítő porformájú keverékét tartalmazzák inhalálásra. Előnyösen laktózt alkalmazunk. Mindegyik kapszula vagy zacskó általában 20 µg-10 mg (I) általános képletű hatóanyagot tartalmaz adott esetben más terápiás hatású anyaggal kombinációban. Egy másik megoldásnál a találmány szerinti vegyületeket excipients nélkül is alkalmazhatjuk. A készítmények csomagolása lehet egység dózisú vagy több dózisú kiserelés. A több dózisú kiserelésnél a készítmények lehetnek előre meghatározott mennyiségűek (lásd például GB 2242134 vagy GB 2178965, 2129691 és 2169265) vagy a felhasználáskor tör-

ténő adagolásúak (lásd például EP 69715). Az egységdózisú eszköz kiviteli lehet például a GB 2064336 számú leírás szerinti. Az elsőként említett szabadalmi leírás szerinti inhalációs eszköz egy hosszú szalag, amely egy alaplemezből áll, ezen több egymástól szünetekkel elválasztott kis terekkel, amit hermetikusan, de lehúzhatóan egy fedőlemez zár le, így ez több kis tartályt határoz meg, amelyek mindegyike az (I) általános képletű vegyületet tartalmazó inhalálható készítményt tartalmaz, amelyben a hatóanyag előnyösen laktózzal van kombinálva. Előnyösen ez a szalag megfelelően flexibilis, hogy feltekercselhető legyen. A fedőlemez és az alaplemez előnyösen magvezető vég részeket tartalmaz, amelyek nincsenek egymáshoz rögzítve és legalább a végrészek egyike egy tekerő eszközhöz kapcsolódik. Ugyancsak előnyösen a hermetikus lezárás a bázis és fedőlemez között teljes szélességben jelen van. A fedőlemez előnyösen lehúzható az alaplemezről hosszanti irányban az alaplemez egyik végéből kiindulva.

A tüdőbe inhalálással bejuttatható spray készítményeket vizes oldatok vagy szuszpenziók vagy aeroszolok alkotják, amelyeket egy nyomás alatti tartályból, például egy meghatározott dózist kibocsátó inhalálóból juttatunk ki megfelelő folyékony hajtóanyag segítségével. Az inhalálásra alkalmas aeroszol készítmény lehet szuszpenzió vagy oldat, amelyek általában (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak adott esetben egy másik terápiásan hatásos anyaggal és megfelelő hajtóanyaggal, ez lehet például fluorkarbon vagy hidrogéntartalmú klórfluorkarbon vagy ezek keveréke, különösen valamely hidrofluoralkán, például diklórdifluormetán, triklórfluormetán,

diklórtetrafluoretán, különösen 1,1,1,2-tetrafluoretán, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluor-n-propán vagy ezek keveréke. Széndioxidot vagy más alkalmas gázt szintén alkalmazhatunk hajtóanyagként. Az aeroszol készítmény lehet excipiens mentes vagy tartalmazhat adott esetben további formulázási ismert segédanyagot, így például felületaktív anyagot, például olajsavat vagy lecitint vagy egy ko-oldószert, például etanolt. A nyomás alatti készítményeket általában fémdobozokban alakítjuk ki (például alumínium doboz), ezt egy szeleppel zárjuk (például adagolószelep) és egy működtető, szájhoz illeszthető darabbal látjuk el.

Az inhalálásra szolgáló gyógyszerkészítményeknél szükséges a szabályozott részecskeméret. Az optimális részecskeméret a hörgő rendszerbe történő juttatáshoz általában 1-10 μm , előnyösen 2-5 μm . A 20 μm feletti részecskék általában túl nagyok, amikor azok elérik a kis légutakat. Az ilyen részecskeméret biztosításához a hatóanyag részecskéit a szokásos eszközökkel, például mikronizálással csökkenteni kell. A kívánt frakciót például levegővel végzett osztályozással vagy szitálással tudjuk elválasztani. Előnyösen a részecskék kristályosak. Ha excipiensként laktózt alkalmazunk, általában az excipiens részecskemérete sokkal nagyobb, mint az inhalált hatóanyagé. Ha az excipiens laktóz, azt előnyösen örölt laktóz formájában alkalmazzuk, ahol a laktóz részecskék nem több mint 85%-ánál az MMD érték 60-90 μm és nem kevesebb, mint 15%-ánál az MMD érték kisebb, mint 15 μm .

Az intranazális spray készítményeket kialakíthatjuk vizes vagy nem vizes hordozókkal adalékok, például sűrítők, puffer

sók vagy a pH beállításához megfelelő savak vagy alkáliák, valamint az izotonicitást beállító szerek vagy antioxidánsok alkalmazásával.

Az inhalálásra szolgáló oldatokat vagy köd készítményeket vizes hordozókkal nyerjük különböző szerek alkalmazásával, ilyenek a savak vagy alkáliák, pufferek, izotonicitást beállító szerek vagy antimikrobás szerek. Ezeket szűréssel vagy autoklávban történő melegítéssel sterilizálhatjuk vagy nem steril készítményt alakítunk ki.

A rektális adagolású készítmények lehetnek kúpok, amelyeknél a szokásos hordozóanyagokat, így kakaóvaját vagy polietilénlikolt alkalmazunk.

A szájban történő topikális adagolású készítmények, például a bukkális vagy nyelv alatti készítmények lehetnek szopogatható készítmények, amelyeknél a hatóanyagot ízesített alapbázisba foglaljuk, ilyen a szacharóz, akácmézga vagy tragant vagy pasztillákat alakítunk ki, amelyek a hatóanyagot például zselatinban és glicerinben vagy szacharózban és akácmézgában tartalmazzák.

Az előnyös dózis készítmények az előzőekben már említett hatásos dózist vagy annak megfelelő részét tartalmazzák.

Nyilvánvaló, hogy a fentiekben említett összetevőkön túlmenően a találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak más szokásos típusú összetevőt is, így például az orális készítmények tartalmazhatnak ízanyagot.

A találmány szerinti vegyületeket vagy gyógyszerkészítményeket kombinációban is alkalmazhatjuk vagy a készítményekbe foglalhatunk egy vagy több további terápiás hatású

anyagot, ilyenek lehetnek például gyulladásgátló szerek, antikolinergiás szerek (különösen M_1 , M_2 , M_1/M_2 vagy M_3 receptor antagonisták), más β_2 -adrenoreceptor agonisták, fertőzéselleni szerek (például antibiotikumok, vírusellenes szerek) vagy antihisztaminok. A találmány így vonatkozik továbbá az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóit, szolvátjait vagy fiziológiásan funkcionális származékait egy vagy több más, terápiás hatóanyaggal kombinációban tartalmazó szerekre, az ilyen hatóanyag lehet például valamely gyulladásgátló szer (például kortikoszteroid vagy NSAID), antikolinergiás szer, további β_2 adrenoreceptor agonista, fertőzéselleni szer (például antibiotikum, vírusellenes szer) vagy egy antihisztamin. Az előnyös kombinációk (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját, szolvátját vagy fiziológiásan funkcionális származékát tartalmazzák egy kortikoszteroiddal és/vagy antikolinergiás szerrel és/vagy egy PDE-4 inhibitorral. Az előnyös kombinációk egy vagy több további terápiás szert tartalmaznak.

A szakterületen jártas szakember számára nyilvánvaló, hogy ha felhasználásra kerül, a további terápiás szerek lehetnek só formájúak (például alkálifém vagy amin sók vagy savaddíciós sók) vagy prodrugok vagy észterek (például rövid szénláncú alkil-észterek) vagy szolvátok (például hidrátok) az aktivitás és/vagy stabilitás és/vagy fizikai jellemzők (például oldhatóság) optimalizálására. Nyilvánvaló továbbá, hogy a terápiás szereket optikailag tiszta formában is alkalmazhatjuk.

Az alkalmas gyulladásgátló szerek közé tartoznak a kortikoszteroidok és NSAID-k. Alkalmas, a találmány szerinti

vegyületekkel kombinációban alkalmazható kortikoszteroidok orális adagolású vagy inhalálható kortikoszteroidok vagy ezek prodrugja, amelyek gyulladásgátló hatásúak. Példaként említjük a következőket: metil-prednisolone, prednisolone, dexamethasone, fluticasone-propionát, $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 17α -[(2-furanilkarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androszta- $1,4$ -dién- 17β -karbotiosav-S-fluormetil-észter, $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11 -hidroxi- 16α -metil-3-oxo- 17α -propioniloxi-androszta- $1,4$ -dién- 17β -karbotiosav-S-(2-oxo-tetrahidro-furán-3S-il)-észter, beclomethasone-észterek (például 17 -propionát-észter vagy $17,21$ -dipropionát-észter), budesonide, flunizolide, mometasone-észterek (például furoát-észter), triamcinolone acetonide, rofleponide, ciclesonide, butixocort-propionát, RPR-106541 és ST-126. Előnyös kortikoszteroidok például a fluticasone-propionát, $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -[(4-metil- $1,3$ -tiazole-5karbonil)oxi]-3-oxo-androszta- $1,4$ -dién- 17β -karbotiosav-S-fluormetil-észter vagy $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 17α -[(2-furanilkarbonil)oxi]- 11 (3-hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androszta- $1,4$ -dién- 17β -karbotiosav-S-fluormetil-észter, még előnyösebbek a $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 17α -[(2-furanilkarbonil)oxi]- 11 -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androszta- $1,4$ -dién- 17β -karbotiosav-S-fluormetil-észter.

Az alkalmas NSAID-k közé tartoznak például a következők: nátrium krómglikát, nedokromil-nátrium, foszfodiészteráz (PDE) inhibitorok (például theofillin, PDE4 inhibitorok vagy kevert PDE3/PDE4 inhibitorok), leukotrién antagonisták, leukotrién szintézis inhibitorok, iNOS inhibitorok, triptáz és elasztáz inhibitorok, béta-2 integrin antagonisták és adenozin

receptor agonisták vagy antagonisták (például adenosin 2a agonisták), citokin antagonisták (például chemokin antagonisták) vagy citokin szintézis inhibitorok.

További alkalmas β_2 -adrenoreceptor agonisták a következők salmeterol (például xinafoát), salbutamol (például szulfát vagy szabad bázis formájában), formoterol (például fumarát formájában), fenoterol vagy terbutalin és ezek sói.

Különösen előnyösek az (I) általános képletű vegyületek kombinációban foszfodiészteráz 4 (PDE4) inhibitorral vagy kevert PDE3/PDE4 inhibitorral.

A találmány szerint alkalmas PDE4 specifikus inhibitor lehet bármilyen vegyület, amelyről ismert, hogy gátolja a PDE4 enzimet, vagy amelyről felismerték, hogy PDE4 inhibitorként hat és amelyek csak PDE4 inhibitorok, nem olyan vegyületek, amelyek a PDE4-et és a PDE család más tagjait is gátolják. Általában előnyösen olyan PDE4 inhibitort alkalmazunk, amelyeknél a rolipramot nagy affinitással megkötő katalitikus PDE4 forma és a rolipramot kis affinitással megkötő forma IC_{50} értékei közötti arány kb. 0,1 vagy nagyobb. A leírás értelmében azt a cAMP katalitikus helyet, amely R és S rolipramot kis affinitással köt meg "kis affinitású" kötési helyként (LPDE 4) nevezzük és ezen katalitikus hely másik formáját, amely a rolipramot nagy affinitással köti meg "nagy affinitású" kötési helyként (HPDE 4) nevezzük. Ezt a "HPDE4" kifejezést nem szabad összekeverni a "hPDE4" kifejezéssel, amelyet a humán PDE4 jelölésére használunk.



Kísérleteket végeztünk a [^3H]-rolipram kötési vizsgálat elvégzésére és értékelésére. Ennek részleteit a Kötési vizsgálat című fejezetben ismertetjük.

Foszfodiészteráz és rolipram kötési vizsgálata

1A vizsgálati módszer

Izolált humán monocyta PDE4-ről és hrPDE-ről (human rekombináns PDE4) meghatároztuk, hogy elsődlegesen alacsony affinitási formában vannak. Így a vizsgálati vegyületek aktivitását a PDE4 kis affinitású formáival szemben a PDE4 katalitikus aktivitásra szolgáló standard vizsgálattal értékeltük szubsztrátumként 1 μM [^3H]cAMP alkalmazásával (Torphy és mtársai, J. of Biol. Chem., 267, No. 3 1798-1804, 1992).

Protein forrásként patkány agy nagy sebességű centrifugálással kapott felülúszóját alkalmaztuk és a [^3H]-rolipram mindkét enantiomerjéből 26,5 Ci/mmól specifikus aktivitást készítettünk. Az irodalomból ismert eljárás standard vizsgálati körülményeit módosítottuk, hogy azonosak legyenek a PDE vizsgálati körülményekkel, kivéve a cAMP-re: 50 mM Trisz HCl (pH 7,5), 5 mM MgCl_2 , 50 μM 5'-AMP és 1 nM [^3H]-rolipram (Torphy és mtársai, J. of Biol. Chem., 267, No. 3, 1798-1084, 1992). A vizsgálatot 1 órán át végeztük 30°C-on. Ezután a reakciót leállítottuk, a megkötött ligandumot a szabad ligandumtól elválasztottuk Brandel sejtbegyűjtő alkalmazásával. A nagy affinitású kötési helyekért való jutást (versenyt) olyan körülmények között határoztuk meg, amelyek azonosak az alacsony PDE aktivitás méréséhez, kivéve, hogy [^3H]-cAMP nincs jelen.

1B vizsgálati módszer

Foszfodiészteráz aktivitás meghatározása

A PDE aktivitást a [^3H]cAMP SPA vagy [^3H]cGMP SPA enzim vizsgálattal végeztük a gyártó előírásai szerint (Amersham Life Sciences). A reakciót 96-lyukú lemezen szobahőmérsékleten végeztük 0,1 ml reakció puffer jelenlétében, amely a következőket tartalmazta (végső koncentráció): 50 mM Trisz-HCl, pH 7,5, 8,3 mM MgCl_2 , 1,7 mM EGTA, [^3H]cAMP vagy [^3H]cGMP (kb. 2000 dpm/pmol) enzim és különböző koncentrációban inhibitorok. A vizsgálatokat 1 órán át végeztük, majd a reakciót 5 μM SPA ittrium-szilikát gyöngyök cink-szulfát jelenlétében való adagolásával állítottuk le. A lemezeket ráztuk, majd hagytuk szobahőmérsékleten 20 percig állni. A radiojelzett termék képződését szcintillációs spektrográfiával határoztuk meg.

[^3H]R-rolipram kötési vizsgálat

A [^3H]R-rolipram kötési vizsgálatot Schneider és munkatársai módosított módszerével végeztük (Nicholson, és mtársai, Trends Pharmacol. Sci., 12, 19-27 (1991) és McHale és mtársai, Mol. Pharmacol., 39, 109-113 (1991). Az R-rolipram a PDE4 katalitikus helyéhez kötődik (Torphy és mtársai, Mol. Pharmacol., 39, 376-384 (1991)). Következésképpen a [^3H]R-rolipram kötési helyhez való jutás egy független módon igazolja a nem jelzett kompetitorok PDE4 inhibitor hatását. Ezt a vizsgálatot 30°C-on 1 órán át végeztük 0,5 μl következő összetételű pufferban (végső koncentráció): 50 mM Trisz-HCl, pH 7,5, 5 mM MgCl_2 , 0,05% szarvasmarha szérumalbumin, 2 nM [^3H]R-rolipram ($5,7 \times 10^4$ dpm/pmol) és különböző koncentrációban nem radiojelzett inhibitorok. A reakciót 2,5 ml

jéghideg reakció puffer adagolásával ($[^3\text{H}]$ -R-rolipram nélkül), majd gyors vákuum szűréssel állítottuk le (Brandel sejt begyűjtő), szűrő Whatman GF/B filterek, ezeket 0,3%-os polietiléniminnel itattuk át. A szűrőket további 7,5 ml hideg puffer oldattal mostuk, majd szárítottuk, a számlálást folyadék szcintillációs spektrometriával végeztük. A találmány szerint felhasználásra kerülő előnyös PDE4-inhibitorok olyan vegyületek, amelyek előnyös terápiás aránnyal rendelkeznek, azaz olyan vegyületek, amelyek preferáltan gátolják a cAMP katalitikus aktivizációt, amelynél az enzim olyan formájú, hogy kis affinitással köti a rolipramot és így csökkenti a mellékhatást, ami nyilvánvalóan olyan formához kapcsolódik, amely a rolipramot nagy affinitással köti meg. Egy másik módszer, amellyel jellemezhetjük az előnyös vegyületeket, hogy előnyösek az olyan PDE-4 inhibitorok, amelyeknél a rolipramot nagy affinitással megkötő PDE-4 forma és a rolipramot kis affinitással megkötő forma IC_{50} értékei közötti arány 0,1 vagy nagyobb.

Egy további finomítása ennek a megközelítésnek, hogy az említett arány (kb. 0,1 vagy nagyobb) azon két IC_{50} érték közötti arány, ami gátolja 1 nM $[^3\text{H}]$ R-rolipram kötődését rolipramot nagy affinitással megkötő PDE4-formákhoz és rolipramot kis affinitással megkötő formákhoz 1 μM $[^3\text{H}]$ -cAMP szubsztrátum alkalmazásával.

Az alkalmas PDE-4 inhibitorok közül említjük például a következőket:

(R)-(+)-1-(4-brómbenzil)-4-[(3-ciklopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidon;

(R)-(+)-1-(4-brómbenzil)-4-[(3-ciklopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidon;

3-(ciklopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N2-ciano-S-metil-izotioureido]benzil)-2pirrolidon;

cisz-4-ciano-4-(3-ciklopentiloxi-4-metoxifenil)ciklohexán-1-karbonsav];

cisz-[4-ciano-4-(3-ciklopropilmetoxi-4-difluormetoxifenil)ciklohexán-1-ol];

(R)-(+)-etil[4-(3-ciklopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilidén]-acetát vagy

(S)-(-)-etil[4-(3-ciklopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilidén]-acetát.

Különösen előnyös PDE-4 inhibitorok azok, amelyeknél az IC_{50} arány nagyobb, mint 0,5 és különösen amelyeknél nagyobb, mint 1. Előnyös vegyületek a következők: cisz-4ciano-4-(3-ciklopentiloxi-4-metoxifenil)ciklohexán-1-karbonsav, 2-karbometoxi-4ciano-4-(3-ciklopropilmetoxi-4-difluormetoxifenil)-ciklohexán-1-on vagy cisz-[4-ciano-4-(3-ciklopropilmetoxi-4-difluormetoxifenil)ciklohexán-1-ol]; ezek olyan vegyületek, amelyek preferáltan kötődnek az alacsony affinitású kötési helyekhez és amelyeknél az IC_{50} arány 0,1 vagy nagyobb.

További alkalmas vegyületek például a következők: US 5 552 438 számú szabadalmi leírás szerinti vegyületek; ez a szabadalmi leírás és az abban közölt vegyületek teljes egészében referenciaként szolgálnak. Az említett szabadalomban ismertetett vegyületek közül különösen előnyös vegyület a cisz-4-ciano-4-[3-(ciklopentiloxi)-4metoxifenil]ciklohexán-1-

-karbonsav (ismert mint cilomalast), ennek sói, észterei, prodrugjai és fizikai formái; továbbá az AWD-12-281 (Asta Medica (Hofgen, N. és mtársai, 15th EFMC Int Symp Med Chem (szept. 6-10., Edinburgh) 1998, Abst P.98; CAS referencia szám 247584020-9); a 9-benziladenin-származék, jele NCS-613 (INSERM); D-4418 jelű vegyület (Chiroscience és Schering-Plough); egy benzodiazepin PDE4 inhibitor, jele CI-1018 (PD-168787) (Pfizer); benzodioxol-származék, amely ismert a következő publikációból: W099/16766; K-34 (Kyowa Hakko); V-11294A (Napp, Landells, L. J. és mtársai, Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (szept. 19-23., Genf) 1998] 1998,12 (Suppl. 28): Abst P2393); roflumilast (CAS referencia szám 162401-32-3) és ftalazinon (W099/47505, ennek teljes terjedelme referenciaként szolgál) (Byk-Gulden); Pumafentrine, [(-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diizopropilbenzamid, ami egy kevert PDE3/PDE4 inhibitor, ennek előállítását és publikációját végezte Byk-Gulden, most Altana; arofilline fejlesztés alatt az Almirall-Prodesfarma által; VM554/UM565 a Vemalis-tól; továbbá T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. és mtársai, J Pharmacol Exp Ther, 1998,284 (1):62), és T2585.

További előnyös PDE-4 és kevert PDE3/PDE4 inhibitorok a WO01/13953 számú szabadalmi leírásban ismertetett vegyületek, amelyekre a publikáció referenciaként szolgál.

Alkalmas antikolinergiás szerek azok a vegyületek, amelyek antagonistaként hatnak a muszkarin receptorokon, különösen azok, amelyek az M1 és M2 receptorok antagonistái.



Példaképpen említjük a belladonna növények alkaloidáit, ilyenek például az atropin, skopolamin, homatropin, hyosciamin; ezeket a vegyületek általában sóik, így tercier amin sóik formájában adagolják. Ezek a hatóanyagok, különösen a só formák kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy irodalomból ismert módon előállíthatók:

Atropin-CAS-51-55-8 vagy CAS-51-48-1 (vízmentes forma), atropin-szulfát-CAS-5908-99-6 ;

atropin-oxid-CAS-4438-22-6 vagy HCl sója -CAS-4574-60-1 és metilatropin-nitrát CAS-52-88-0.

Homatropin-CAS-87-00-3, hidrobromid só -CAS-51-56-9, metilbromid só -CAS-8049-9.

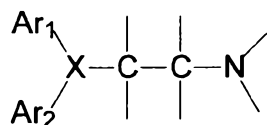
Hyosciamin (d, l) CAS-101-31-5, hidrobromid só -CAS-306-03-6 és szulfát só -CAS-6835-16-1.

Scopolamin-CAS-51-34-3, hidrobromid só -CAS-6533-68-2, metilbromid só -CAS-155-41-9.

Előnyös antikolinergikumok közé tartoznak a következők: ipratropium (például mint bromid), ez ismert mint Atrovent, oxitropium (például mint bromid) és tiotropium (például mint bromid) (CAS-13940448-1). különösen említjük még a következőket: metántelin (CAS-53-46-3), propántelin-bromid (CAS-50-349), anizotropin-metil-bromid vagy Valpin 50 (CAS-80-50-2), clidinium-bromid (Quarzan, CAS-3485-62-9), copirrolate (Robinul), izopropamid-jodid (CAS-71-81-8), mepenzolate-bromid (US 2 918 408), tridihexetil-klorid (Patilone, CAS-4310-35-4) és hexociklium-metilszulfát (Tral, CAS-115-63-9). Említjük még a következőket: ciklopentolát-hidroklorid (CAS-5870-29-1), tropicamid (CAS-1508-75-4),

trihexifenidil-hidroklorid (CAS-144-11-6), pirenzepine (CAS 29868-97-1), telenzepine (CAS-80880-90-9), AF-DX 116 vagy metoctramin, valamint a WO01/04118 számú leírás szerinti vegyületeket, amely leírás referenciaként szolgál.

Az alkalmas antihisztaminok (ezeket mint H1 receptor antagonistákat is említik) közé tartozik bármilyen H1 receptor gátló vegyületként ismert antagonista, amelyek humán felhasználásra biztonságosak. Ezek mindegyike a hisztamin és H1 receptor reverzibilis kompetitív inhibitorai. A legtöbb ezek közül első generációs antagonista, amelyek egy mag szerkezettel rendelkeznek, amelyet az alábbi képlettel jellemezhetünk:



Ez az általánosított szerkezet három típusú antihisztamint jelöl általában: etanolaminokat, etiléndiaminokat és alkilaminokat. Továbbá, más generációs antihisztaminok közé tartoznak azok, amelyek piperazin és fenotiazin bázisúak. Második generációs antagonisták, amelyek nem-szedatívak, hasonló szerkezet-aktivitás kapcsolattal rendelkeznek, amennyiben megtartják az etiléncsoport magot (az alkilaminokat) vagy egy tercier amincsoportot utánoznak a piperizinnal vagy piperidinnal. Ilyen antagonisták például a következők:

etanolaminok: karbinoxamin-maleát, clemastine-fumarát, difenilhidramin-hidroklorid és dimenhidrinát;

etiléndiaminok: pirilamin-amleát, tripeleennamin HCl és tripeleennamin-citrát;

alkilaminok: klorfeniramin és sói, így maleát sója és acrivastine;

piperazinok: hidroxizin HCl, hidroxizin-pamoát, ciklizin HCl, ciklizin-laktát, meklizin HCl és cetirizin HCl;

piperidinek: Astemizole, levocabastine HCl, loratadin vagy dezkarboetoxi analógja, terfenadin és fexofenadin-hidroklorid vagy más gyógyszerészetileg elfogadható só.

Az azelasztin-hidroklorid egy további H_1 receptor antagonist, amelyet kombinációban alkalmazhatunk a PDE4 inhibitorral.

Az előnyös antihisztaminok közé tartozik a metapirilén és loratadin.

A fentiek alapján a találmány oltalmi körébe tartoznak az (I) általános képletű vegyületek, gyógyszerészetileg elfogadható sói, szolvátjai vagy fiziológiásan funkcionális származékai és egy PDE-4 inhibitor kombinációja.

A találmány vonatkozik továbbá az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sója, szolvátja vagy fiziológiásan funkcionális származéka és egy kortikoszteroid kombinációjára.

A találmány vonatkozik továbbá az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sója, szolvátja vagy fiziológiásan funkcionális származéka és egy antikolinergiás vegyület kombinációjára.

A találmány vonatkozik továbbá az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sója, szolvátja vagy fiziológiásan funkcionális származéka és egy antihisztamin kombinációjára.

A találmány vonatkozik továbbá az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sója, szolvátja vagy fiziológiásan funkcionális származéka és egy PDE-4 inhibitor és egy kortikoszteroid kombinációjára.

A találmány vonatkozik továbbá az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sója, szolvátja vagy fiziológiásan funkcionális származéka és egy antikolinergiás vegyület és egy PDE-4 inhibitor kombinációjára.

A fentiekben említett kombináció különösen gyógyszerkészítmény formájúak és így a fentiek szerinti kombinációt és egy fiziológiásan elfogadható hígítót vagy hordozót tartalmazó gyógyszerkészítmények szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Az egyedi vegyületeket vagy a fenti kombinációkat akár adagolhatjuk egymást követően vagy egyidejűleg külön vagy kombinált gyógyszerkészítmény formájában. Az ismert terápiás szerek megfelelő dózisa a szakember számára nyilvánvaló.

A találmány oltalmi körébe tartozik továbbá a fentiek szerinti (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületek, ezek sói vagy fiziológiásan funkcionális származékának (a), (b), (c) vagy (d) előállítási eljárása, amelyeket a következő lépések követnek tetszés szerinti sorrendben:

- (i) adott esetben eltávolítjuk a bármelyik védőcsoportot,
- (ii) adott esetben elválasztjuk az egyes enantiomereket az enantiomerek keverékéből,
- (iii) adott esetben a terméket a megfelelő sóvá, szolváttá vagy fiziológiásan funkcionális származékává alakítjuk.

Az (a) eljárásnál az (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületeket úgy nyerjük, hogy egy védett intermedierről, például a (II) általános képletű vegyületről vagy ennek sójáról vagy szolvátjáról - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m és n jelentése a fentiekben az (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletnél megadottakkal azonos, R^8 , R^9 és R^{10} mindegyikének jelentése hidrogénatom vagy egy védőcsoport azzal a megkötéssel, hogy R^8 , R^9 és R^{10} közül legalább egy jelentése védőcsoport és R^{14} jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport - a védőcsoportot eltávolítjuk.

Alkalmas védőcsoportként bármilyen szokásos védőcsoportot alkalmazhatunk, például a következő szakirodalmi helyen ismertetett csoportok bármelyikét: Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Greene és Peter G M Wuts, 3. kiadás (John Wiley & Sons, 1999). A hidroxil-védőcsoportként R^8 és R^9 esetében említjük például az észtereket, ilyen az acetát-észter, aralkilcsoport, így benzil-, difenilmetil- vagy trifenilmetil- vagy tetrahidropiranyl-csoport. Amino-védőcsoportként R^{10} esetében említjük például a következőket: benzil-, α -metilbenzil-, difenilmetil-, trifenilmetil-, benziloxikarbonil-, terc-butoxikarbonil- vagy acilcsoportok, így triklóracetil- vagy trifluoracetil-csoport.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy az ilyen védőcsoportok magukban foglalják a (II) általános képletű vegyület csoportjainak ortogonális védelmét, ami lehetővé teszi a védőcsoportok szelektív eltávolítását egy másik csoport jelenlétében, és így lehetséges egyetlen aminocsoport vagy hidroxilcsoport szelektív funkcionálizálása. Így például a -CH(OH) csoportot ortogonálisan védhetjük -CHOR¹⁴ formában,

ehhez például trialkilszilil-csoportot, például trietilszilil-csoportot alkalmazhatunk. A szakember számára nyilvánvaló, hogy más egyéb ortogonális védő megoldásokat is alkalmazhatunk, például a fentiek szerinti Theodora W Greene szakirodalmi helyen ismertetett módszert.

Az (I), (Ia) vagy (Ib) vegyületeket eredményező védőcsoport eltávolítást bármilyen ismert módon végezhetjük. Így például, ha R^8 , R^9 és/vagy R^{10} jelentése aralkilcsoport, azt hidrogenolízissel hasítjuk egy fém katalizátor, például szénhorozós palládium jelenlétében.

Ha R^8 és/vagy R^9 jelentése tetrahidropiránil-csoport, azt hidrolízissel hasíthatjuk savas körülmények között. R^{10} jelentésében az acilcsoportot hidrolízissel hasíthatjuk, például egy bázis, például nátrium-hidroxid jelenlétében vagy a triklóretoxikarbonil-csoportot redukálással, például cink és ecetsav alkalmazásával hasíthatjuk. További védőcsoport eltávolítást ismeretnek a fentiek szerinti Theodora W Greene szakirodalmi helyen. Az (a) eljárás egy kiviteli formájánál R^8 és R^9 együttesen jelenthet egy védőcsoportot, ez a (III) általános képletű vegyület vagy annak sója vagy szolvátja - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{14} , m és n jelentése az (I), (Ia) vagy (Ib) képleteknél megadottakkal azonos, R^{11} és R^{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 16 szénatomos alkil- vagy arilcsoport, előnyösen R^{11} és R^{12} jelentése metilcsoport.

A (III) általános képletű vegyületet (I), (Ia) vagy (Ib) vegyületté hidrolízissel alakíthatjuk ezt híg vizes savval, például ecetsavval vagy sósavval végezzük alkalmas oldószer jelenlétében vagy transzketalizációt végzünk alkohol, például etanol



jelenlétében egy katalizátor alkalmazásával, ez lehet valamely sav, például toluolszulfonsav vagy egy só, például piridinium-tozilát, a reakciót normál vagy emelt hőmérsékleten végezzük.

Nyilvánvaló, hogy az R^8 , R^9 , R^{10} és R^{11} védőcsoportokat (beleértve a ciklizált formát is, mint a (III) általános képletnél) eltávolíthatjuk egyetlen lépésben is vagy egymást követően. A pontos sorrend, hogy a védőcsoportokat hogy távolítjuk el, függ az adott csoportok természetétől és ez a szakember számára nyilvánvaló. Előnyösen, ha R^8 és R^9 jelentése együttesen egy védőcsoport ((III) általános képlet), ezt a csoportot a $CH(OH)$ csoporton lévő védőcsoporttal együtt távolítjuk el, majd ezután távolítjuk el az R^{10} csoportot.

A (II) és (III)m általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^{10} jelentése hidrogénatom, a (IV) általános képletű vegyületből vagy sójából vagy szolvátjából állítjuk elő - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , m és n jelentése a (II) vagy (III) általános képletnél megadott.

A (IV) általános képletű vegyület (II) vagy (III) általános képletű vegyületté való alakítását bázikus kezeléssel végezzük, a bázis lehet például egy nem vizes bázis, például kálium-trimetil-szilanoát vagy egy vizes bázis, például nátrium-hidroxid, a reakciót alkalmas oldószerben, például tetrahidrofuránban végezzük.

A (IV) általános képletű vegyületet az (V) általános képletű vegyületből vagy sójából vagy szolvátjából állítjuk elő - a képletben R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , m és n jelentése a (IV) általános képletnél megadottakkal azonos - úgy, hogy egy (VI) általános képletű vegyülettel kapcsoljuk - a képletben R^1 , R^2 , R^3 jelentése a (IV)

általános képletnél megadottakkal azonos, L jelentése lehasadócsoporthoz, így egy halogénatom, előnyösen bróm- vagy jódatom vagy egy szulfonát-észter, így például halogénalkil-szulfonát, előnyösen trifluormetilszulfonát - majd ezután redukciót végzünk.

Az (V) és (VI) általános képletű vegyületek kapcsolását előnyösen egy katalizátor rendszer jelenlétében végezzük, ez lehet például bisz(trifenilfoszfín)palládium-diklorid és egy szerves bázist alkalmazunk, ez lehet például valamely trialkilamin, például trietilamin, alkalmas oldószerben, ez lehet például acetonitril vagy dimetilformamid. A kapott alkint ezután redukáljuk vagy izolálással vagy anélkül, így kapjuk a (IV) általános képletű vegyületet. A redukciót bármilyen alkalmas módszerrel végezhetjük, például lehet hidrogénezés, katalizátor, például fémhordozós palládium vagy platina-oxid.

A (VI) általános képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése lehet valamely R^1 , R^2 , R^3 csoportta alakítható csoport is, így például halogénatom. Ez különösen alkalmas akkor, ha az R^1 , R^2 és R^3 csoport egyikét befolyásolhatja bármelyik következő átalakítás. Így például, ha R^1 egy alkenilénecsoporthoz tartozik, ezt előnyösen az (V) és (VI) általános képletű vegyületek reagáltatásával kapott alkin redukálása után visszük be.

A (VI) általános képletű vegyületek kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy ismert módon előállíthatók.

Az (V) általános képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy egy (VII) általános képletű vegyületet vagy sóját vagy szolvátját - a képletben R^8 és R^9 jelentése az (V) általános képletnél megadottakkal azonos - egy (VIII) általános képletű ve-



gyülettel kapcsoljuk - a képletben R^4 , R^5 m és n értéke az (V) általános képletnél megadottakkal azonos, L^1 jelentése lehasadócsoporthat, például halogénatom (különösen bróm- vagy jódatom) vagy szulfonátcsoport (így egy alkilszulfonát-, előnyösen metánszulfonát-), arilszulfonát- (előnyösen toluolszulfonát-), vagy halogénalkilszulfonát- (különösen trifluormetánszulfonát)-csoport.

A (VII) és (VIII) általános képletű vegyületek kapcsolását végezhetjük bázis jelenlétében, ez lehet például fém-hidrid, például nátrium-hidrid, vagy egy szervetlen bázis (például cézium-karbonát), a reakciót aprotikus oldószerben, például dimetilformamidban végezhetjük.

A (VIII) általános képletű vegyület előállítását a megfelelő dihalogénalkánból és hidroxialkinből végezzük ismert módon, tipikusan egy szervetlen bázis, például vizes nátrium-hidroxid jelenlétében fázis transzfer körülmények között egy só, például tetraalkilammónium-bromid jelenlétében.

A (VII) általános képletű vegyületet a (IX) általános képletű vegyületből nyerjük gyűrűzárással - a képletben R^8 és R^9 jelentése a (VII) általános képletnél megadottakkal azonos és R^{13} jelentése 1-6 szénatomos alkil-, például terc-butil- vagy aril-, például fenilcsoport. A gyűrűzárást bázis, például egy fém-hidriddel, például nátrium-hidriddel végezzük egy aprotikus oldószer, például dimetilformamid jelenlétében.

A (IX) általános képletű vegyületet a megfelelő (X) általános képletű ketonból nyerjük - a képletben R^8 , R^9 , R^{13} jelentése azonos a (IX) általános képletnél megadottakkal - redukálással, ezt végezhetjük például boránnal való kezeléssel egy királis



katalizátor, például CBS-oxazaborolidin jelenlétében, alkalmas oldószerben, például tetrahydrofuránban.

A (X) általános képletű vegyületet a megfelelő (XI) általános képletű halogenid vegyületből állítjuk elő - a képletben R^8 és R^9 jelentése a (X) általános képletnél megadottakkal azonos és Y jelentése halogénatom, előnyösen brómatom.

A (XI) általános képletű vegyület (X) általános képletű vegyületté való alakítását a $\text{HN}(\text{COOR}^{13})_2$ védett amin vegyülettel való reagáltatással végezzük, a képletben R^{13} jelentése a fenti, a reakciót szervetlen bázis, így például cézium-karbonát jelenlétében végezzük, majd ezt követően szelektíve eltávolítjuk a COOR^{13} csoportok egyikét, például savval, így trifluorecetsavval való kezeléssel.

A (XI) általános képletű vegyületet a megfelelő szabad hidroximetil- és hidroxicsoprotot tartalmazó vegyületből nyerjük (ezt a vegyületet 2-bróm-1-(4-hidroxi)-3-hidroximetil-fenil)etanonból állítjuk elő a GB2140800 számú leírás szerint, 2-metoxipropánnaló való reagáltatással acetonban sav, például para-toluolszulfonsav jelenlétében nitrogénatmoszférában, vagy más eljárást is alkalmazhatunk) az $R^8\text{OCH}_2$ - $R^9\text{O}$ -védőcsoportok kialakításával, R^8 és R^9 jelentése a (XI) általános képletnél megadottakkal azonos. Ilyen módszert ismertetnek a DE 3513885 számú szabadalmi leírásban.

A (II) vagy (III) általános képletű vegyületeket, ahol R^{10} jelentése védőcsoport, az alábbi (b) eljárás szerint állíthatjuk elő vagy a (c) eljárással analóg módon.

A találmány szerinti (b) eljárásnál az (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy a (XII) álta-

lános képletű amint - a képletben R^8 , R^9 és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy védőcsoport, amely valamely (II) általános képletnél megadott csoporttal azonos - (XIII) általános képletű vegyülettel alkilezünk - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m és n jelentése az (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletnél megadottakkal azonos, L^2 jelentése lehasadócsoporthoz, így halogénatom, különösen brómatom - majd ezután bármilyen védőcsoportot ismert módon lehasítjuk.

A (XII) és (XIII) általános képletű vegyületek reakcióját adott esetben egy szerves bázis, így egy trialkilamin, például diizopropiletilamin jelenlétében végezzük, alkalmas oldószerben, például dimetilformamidban.

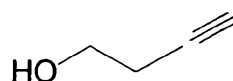
A (XII) általános képletű vegyületek a szakterületen ismertek (EP-A 0947498) vagy a szakember számára ismert módon előállíthatók.

A (XIII) általános képletű vegyületet például előállíthatjuk úgy, hogy valamely fentiek szerinti (VI) általános képletű vegyületet vagy prekursorját - ahol egy vagy több R^1 , R^2 , R^3 szubsztituens jelentése R^1 , R^2 vagy R^3 csoportta alakítható csoport - egy (VIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk - a képletben R^4 , R^5 , m és n jelentése a fenti és L^1 jelentése valamely fentiek szerinti lehasadócsoporthoz.

A (VIII) és (VI) általános képletű vegyületek kapcsolását az (V) és (VI) általános képletű vegyületek kapcsolásánál leírt módon végezzük, majd ezután a kapott (XIV) általános képletű alkint redukáljuk a fentiekben leírtak szerint. Ha szükséges, az R^1 , R^2 és/vagy R^3 csoportokat szokásos módon átalakítjuk, ha az a prekuzorral van jelen.

A (XIV) általános képletű alkint előállíthatjuk (XV) és (XVI) általános képletű vegyületek reagáltatásával, például a (VIII) általános képletű vegyületek előállításánál leírtak szerint.

A (XVI) általános képletű vegyületek előállítását egy alábbi hidroxialkin vegyület



és (VI) általános képletű vegyület reagáltatásával nyerjük az (V) és (VI) általános képletű vegyületek reagáltatásánál leírtak szerint.

A találmány szerinti (c) eljárásnál az (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (XVII) általános képletű vegyületet - a képletben R^8 , R^9 , R^{14} jelentése a fenti és L^4 jelentése lehasadócsoporthoz - egy (XVIII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, majd a védőcsoportokat ismert módon eltávolítjuk.

A reakciót a szokásos körülmények között a szubsztitúciós reakció szerint végezzük.

A (XVII) általános képletű vegyületeket ismert módon állítjuk elő.

A (XVIII) általános képletű vegyületet úgy állítjuk elő például, hogy egy $R^{10}NH_2$ képletű aminnal reagáltatjuk.

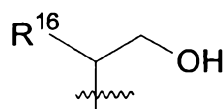
A találmány szerinti (d) eljárásnál az (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (IIa) általános képletű vegyületről a királis segédeszköz eltávolítjuk

- a képletben R^1 - R^5 , R^8 , R^9 , m és n jelentése a fenti és R^{15} jelentése királis segédeszköz.

A "királis segédeszköz" egy olyan csoport, amelyet a molekulába vezetünk be a kialakított termék sztereokémiájának befolyásolására, majd későbbi időpontban azt teljesen vagy részben eltávolítjuk. A királis segédeszköz egyidejűleg mint védőcsoport is működhet.

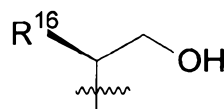
Számos királis segédeszköz a kereskedelmi forgalomban beszerezhető, a szakterületen jártas szakember a kívánt tulajdonságok alapján választja ezt meg, azaz a kívánt abszolút sztereokémia és az eljárással való kompatibilitás alapján. Az eljárásnál alkalmas királis segédeszköz a korlátozás szándéka nélkül fenilglicinol és szubsztituált származékainak az S-izomerje és/vagy R-izomerje.

A királis segédeszközt előnyösen a következő képlettel írjuk le:

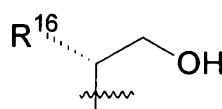


vagy ennek egyetlen enantiomerje, ahol R^{16} jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy adott esetben szubsztituált fenil- vagy benzilcsoport, ahol az adott esetben jelenlévő szubsztituens egymástól függetlenül egy vagy több 1-6 szénatomos alkil-, halogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy nitrocsoport, például para-hidroxifenil-csoport.

Még előnyösebben, a királis segédeszközt a következő képlettel írjuk le:



ahol R^{16} jelentése a fenti. Alkalmazhatjuk a következő képletnek megfelelő vegyületet is:



a képletben R^{16} jelentése a fenti.

Előnyösen R^{16} jelentése fenilcsoport, amely adott esetben a fentiek szerint szubsztituálva van. Különösen előnyösen R jelentése szubsztituálatlan fenilcsoport.

Az eljárásunknál a királis segédeszközt általában hidrogenolízissel távolítjuk el, például szénhordozós palládium katalizátor, előnyösen palládium-hidroxid (Pearman-féle katalizátor) alkalmazásával. Előnyösen Pearlman-féle katalizátort alkalmazunk a hatásossága miatt. Ez az eltávolítási módszer különösen előnyös, ha R^1 jelentése fenil- vagy szubsztituált fenilcsoport. Más módszernél, ha a nitrogénatomot, amelyhez a segédeszköz kapcsolódik derivatizálhatjuk oxidációs körülmények között, így N-oxidot alakítunk ki a melegítéssel történő elimináció előtt, így nyerjük a szekunder amint.

A (IIa) általános képletű vegyületet (XIX) általános képletű alkin vegyületből állítjuk elő redukálással. Előnyösen a (IIa) és (XIX) általános képletekben az R^8 és R^9 védőcsoport együttesen egy $-CR^{11}R^{12}$ csoportot alkot, mint a (III) általános képletnél.

A (XIX) általános képletű alkin redukálását ismert módon végezzük, például katalitikus hidrogénezéssel szénhordozós palládium vagy még előnyösebben palládium-hidroxid (Pearlman katalizátor) alkalmazásával. A királis segédeszközt szintén redukatív körülmények között távolítjuk el. Előnyösen ezért az alkin redukálását és a királis segédeszköz eltávolítását együttesen végezzük "egyedényes" reakcióval.

A (XIX) általános képletű alkint (XX) általános képletű vegyületből és (VI) általános képletű vegyületből állítjuk elő az (V) és (VI) általános képletű vegyületek kapcsolásánál leírt körülmények alkalmazásával.

A (XX) általános képletű vegyületet a (XIIa) általános képletű vegyület és (XXI) általános képletű aldehid reagáltatásával nyerjük, a redukatív aminálásra ismertek szerint, például nátrium-triacetoxibórhidrid alkalmazásával oldószerben, az például kloroform.

A (XXI) általános képletű aldehidet a megfelelő (VIII) általános képletű halogenidből állítjuk elő standard eljárás szerint, így például nátrium-hidrogén-karbonáttal végzett kezeléssel oldószerben, például DMSO-ban, emelt hőmérsékleten, előnyösen 130-160°C-on.

A (XIIa) általános képletű vegyületet a (XXII) általános képletű vegyületből állítjuk elő, a képletben R^8 , R^9 és R^{11} jelölése a fenti, ezt a vegyületet egy redukálószerrel, például hidrid forrással, például nátrium-bórhidriddel kezeljük. Előnyösen a reakciót inert fémsó, például kalcium-klorid jelenlétében végezzük különösen nem extrém hőmérsékleten, például környezeti hőmérséklet alatt, így például 0°C-on. Ez lehetővé teszi a

kívánt sztereokémia megfelelő bevitelét jó enantiomer kihozással a szintézis egy korai szakaszában nem költséges és relatíve nem káros reagensek alkalmazásával. Továbbá, az enantiomer felesleget növelhetjük a termék átkristályosításával.

A (XXII) általános képletű vegyületet a (XI) általános képletű vegyületből állítjuk elő az előzőekben leírtak szerint megfelelő királis aminnal, ez például (S)-fenilglicinol, nem-nukleofil bázis és inert oldószer jelenlétében nem extrém hőmérsékleten.

A (d) eljárással analóg eljárást ismertetnek részletesen a WO/0196278 számú közzétételi iratban.

A fenti (d) eljárásnál előnyös, ha az R^8 és R^9 védőcsoportok együttesen egy a (III) általános képletnél leírt védőcsoportot alkotnak.

Nyilvánvaló, hogy a fentiek szerinti (a)-(d) eljárásokban a szintetikus lépések pontos sorrendje, amelyekkel a pontos csoportokat bevisszük a molekulába, változhat. A szakember köteles tudásához tartozik annak biztosítása, hogy az eljárás egyik szakaszában bevitt csoportokat vagy szubsztituenseket az azt követő átalakítások és reakciók nem befolyásolják és így a szintetikus lépéseket ennek megfelelően választja meg.

A találmány szerinti enantiomer vegyületeket az (i) lépés szerint állíthatjuk elő a megfelelő racém keverék szétválasztásával, például királis kromatográfiás oszlop, enzimatiszerezolválási módszer alkalmazásával vagy a megfelelő diasztereomerek előállításával és szétválasztásával, vagy a (ii) lépés szerint a megfelelő királis intermedierekből közvetlen szintézissel a fentiekben leírtak szerint.

Az (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületek adott esetben sóvá történő alakítását a megfelelő savval vagy bázissal végezzük. Az (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű találmány szerinti vegyületeknek, szolvátjainak vagy fiziológiásan funkcionális származékainak előállítását is a szakember számára ismert módon végezzük.

A találmány oltalmi körébe tartoznak az (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületek előállításánál alkalmazott új intermedierek, ezek a (II) és (III) általános képletnek felelnek meg, valamint ezek optikai izomerjei, sói vagy védett származékai;

ezek közül különösen említjük a következőket:

3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}benzolszulfonamid;

4-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}benzolszulfonamid;

2-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}benzolszulfonamid;

3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}-N-metilbenzolszulfonamid;

(1R)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-[(6-{4-[3-(morfolin-4-ilszulfonil)fenil]butoxi}hexil)amino]etanol;

3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}-N,N-dimetilbenzolszulfonamid;

3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}-N-izopropilbenzolszulfonamid;

N-(terc-butil)-3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}benzolszulfonamid;

(1R)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-[(6-{4-[3-(piperidin-1-ilszulfonil)fenil]butoxi}hexil)amino]etanol;

(1R)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-[(6-{4-[3-(piperazin-1-ilszulfonil)fenil]butoxi}hexil)amino]etanol;

3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}-N-(1-metil-1-feniletil)-benzolszulfonamid;

N-[4-(aminoszulfonil)fenil]-3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)-oxi]butil}benzolszulfonamid;

{3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}fenil}metánszulfonamid;

5-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}-2-metoxibenzolszulfonamid;

3-{5-[(5-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]-amino}pentil)oxi]pentil}benzolszulfonamid;

3-{3-[(7-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}heptil)oxi]propil}benzolszulfonamid;

3-[6-(4-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]-amino}butoxi)hexil]benzolszulfonamid;

3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}-N-(4-fluorfenil)benzol-szulfonamid;



3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}-hexil)oxi]butil}-N-in-4-iletil)benzolszulfonamid;

(E)-2-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}-hexil)oxi]butil}-fenil)-N-metiletén-szulfonamid;

(E)-2-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}-hexil)oxi]butil}-fenil)eténszulfonamid;

5-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}-hexil)oxi]butil}-[1,1'-bifenil]-3-szulfonamid;

3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}-hexil)oxi]butil}-5-pentilbenzolszulfonamid;

valamint a (IV) általános képletnek megfelelő vegyületek vagy optikai izomerjei, sói, védett származékai, ezek közül különösen említjük a következőket:

3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]benzolszulfonamid;

N-[4-(aminoszulfonil)fenil]-3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]benzolszulfonamid;

3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]-N-(4-fluorfenil)-benzolszulfonamid;

3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]-N-(2-morfolin-4-il-etil)benzolszulfonamid;

N-ciklohexil-3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]benzolszulfonamid;

4-[4-({6-[(5R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]benzolszulfonamid;

2-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]benzolszulfonamid;

(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{4-[3-(piperazin-1-ilszulfonil)fenil]butoxi}hexil)-1,3-oxazolidin-2-on;

3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]-N-(1-metil-1-fenil-etil)benzolszulfonamid;

3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]-N-metilbenzolszulfonamid;

(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{4-[3-(morfolin-4-il-szulfonil)fenil]butoxi}hexil)-1,3-oxazolidin-2-on;

3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]-N,N-dimetilbenzolszulfonamid;

3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]-N-izopropilbenzolszulfonamid;

N-(terc-butil)-3-{4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]-benzolszulfonamid;

(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{4-[3-(piperidin-1-il-szulfonil)fenil]butoxi}hexil)-1,3-oxazolidin-2-on;

3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]fenilmetánszulfonamid;

3-[5-({5-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil}oxi)pentil]benzolszulfonamid;

5-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]-2-metoxibenzolszulfonamid;

3-[3-({7-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]heptil}oxi)propil]benzolszulfonamid;

3-(6-{4-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]butoxi}hexil)benzolszulfonamid;

4-{3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]fenil}bután-1-szulfonamid;

3-[5-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)pentil]benzolszulfonamid;

3-[6-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)hexil]benzolszulfonamid;

3-[3-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)propil]benzolszulfonamid;

3-[4-({5-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil}oxi)butil]benzolszulfonamid;

N-[3-(aminoszulfonil)fenil]-3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)-butil]benzolszulfonamid;

N-benzil-3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)-butil]benzolszulfonamid;

3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)-butil]-N-[(etilamino)-karbonil]benzolszulfonamid;

3-[4-({6-[5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)-butil]benzolszulfonamid;

N-{4-[(3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)-butil]-fenil}szulfonil)amino]fenil}acetamid;

N-ciklobutil-3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)-butil]benzolszulfonamid;

3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)-butil]-N-[2-(2-hidroxietoxi)-etil]benzolszulfonamid;

(E)-2-{3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)-butil]fenil}-N-metil-eténszulfonamid;

(E)-2-{3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)-butil]fenil}eténszulfonamid;

3-[(((terc-butoxikarbonil){[2-(trimetilszilil)etoxi]metil}-amino)sulfonil]-5-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-

benzodioxib-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]-
1,1'-bifenil;

terc-butil{3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodi-
oxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]-5-
pentilfenil}szulfonil{[2-(trimetilszilil)etoxi]metil}karbamát;

1-{4-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]fenil}-
metánszulfonamid;

1-{2-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-
il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]fenil}-
metánszulfonamid.

A találmányt közelebbről a következő, nem korlátozó pél-
dákkal mutatjuk be.

Előállítási példák

A példák során alkalmazott rövidítések jelentése a követ-
kező:

LC: folyadékkromatográfia

LCMS: folyadékkromatográfiás tömegspektrometria

RT: retenciós idő

THF: tetrahidrofurán

DMF: N,N-dimetilformamid

XRPD: röntgen pordiffrakció

Minden hőmérséklet érték °C-t jelent, a szilikagél Merck
gyártmányú szilikagél 60 Art number 7734.

A Flash szilikagél: Merck szilikagél 60 Art number 9385.

A Biotage előre csomagolt szilikagél töltet (KP-Sil run on
flash 12i kromatográfiás modul).

Bond Elut előre csomagolt töltet, ezt párhuzamos tisztításhoz általában vákuumban használjuk, kereskedelmi forgalomban beszerezhető, Varian gyártmány.

LC vizsgálatot Luna C 18 (2) oszlopon (5 cm x 2,0 mm ID) végeztük, eluálás 005tf/tf% trifluorecetsav/víz (A oldószer) és 0,05tf/tf% trifluorecetsav/acetonitril (B oldószer), eluációs gradiens 0,00-8,00 perc 0% B, 8,00-8,01 perc 95% B, 8,01-10,00 perc 0% B áramlási sebesség 1,0ml/perc, oszlop hőmérséklet 40 °C.

NMR mérések: 400MHz (hacsak másképpen nem jelöljük).

LCMS vizsgálatok: Supelcosil LCABZ+PLUS oszlop (3,3 cm x 4,6 mm ID) eluálás 0,1% HCO₂H és 0,01 M ammónium-acetát/víz (A oldószer), és 0,05% HCO₂H 5% víz/acetonitril (B oldószer), eluálási gradiens 0-0,7 perc 0% B, 0,7-4,2 perc 100% B, 4,2-5,3 perc 0% B, 5,3-5,5 perc 0% B, áramlási sebesség 3 ml/ perc. Tömegspektrum: Fisons VG Platform spectrometer elektropray pozitív és negatív mód (ES+ve és ES-ve).

Az ábrák szerinti XRPD vizsgálatokat Philips X'pert Pro por diffraktométerrel végeztük, Model PW3040/60, szériaszám DY1379. A méréseket 2-45 2 teta foknál végzetük 0,02 2 teta fok lépésekben, minden lépésnél 2 másodperces idővel.

1. példa

3-(4-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)-hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid-acetát

i) Di(terc-butil)2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxoetilimidodikarbonát

70,4 g cézium-karbonátot adagolunk keverés közben nitrogénatmoszférában 600 ml acetonitrilben szuszpendált 61,8 g 2-brom-1-(2,2-dimetil-4H-1,3benzodioxin-6-il)etanonhoz, (Glaxo, DE 3513885,1985) és 47,15 g di-terc-butil-iminodikarboxiláthoz. A szuszpenziót 21°C-on 24 órán át erőteljesen keverjük, majd kb. 800 ml vízzel hígítjuk, a terméket dietiléterrel extraháljuk (1 l, majd 200 ml), a szerves fázisokat egyesítjük, sóoldattal mossuk, MgSO_4 felett szárítjuk és 800 ml térfogatra betöményítjük. A fehér, kristályos anyagot szűréssel elválasztjuk, dietil-éterrel mossuk, szárítjuk, így 24,4 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

δ (CDCl_3) 7,78 (1H, dd, J 8,2Hz), 7,65 (1H, brs), 6,87 (1H, d, J 8Hz), 4,97 (2H, s), 4,88 (2H, s), 1,56 (6H, s) és 1,48 (18H, s).

Az anyalúg betöményítésével további 13,8 g terméket nyerünk. Egy harmadik 7,1 g tömegű anyagot nyerünk az anyalúg szilikagélen való kromatografálása, majd a megfelelő eluátum betöményítése és dietil-éterrel való elkeverése után.

ii) terc-Butil-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxoetilkarbamát

92 ml trifluorecetsavat adagolunk keverés közben 3,6 l diklórmétánban oldott 352,55 g di(terc-butil)2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxoetilimidodikarbonáthoz 25°C-on és 1,5 órán át keverjük. Ezután hozzáadunk 1,75 l vi-
zes NaOH oldatot, majd 10 perc elteltével a fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, MgSO_4 felett szárítjuk és betöményítjük. A kapott olajat nagyvákuumban 1 éjszakán át tartjuk, majd elkeverjük hexán/éter=3/1 eleggyel, így 226,61 g

nyers terméket nyerünk. Ezt dietil-éterből átkristályosítjuk, így 122,78 g cím szerinti vegyületet nyerünk. További 61,5 g terméket nyerünk az anyalúg betöményítésével és Biotage oszlopon való kromatografálásával, ehhez 15% etil-acetát/hexánt alkalmazunk.

LCMS RT = 3,37 perc.

iii) terc-Butil-(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietilkarbamát

28 ml 2M borán-dimetilszulfid/THF oldatot adagolunk lassan 56 ml 1M (R)-tetrahydro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H-pirrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol toluolos oldatához 0°C-on nitrogénatmoszférában. Ezután lassan hozzáadunk 1,3 l THF-ben oldott 108,2 g terc-butyl-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxoetilkarbamátot, miközben a hőmérsékletet 5°C alatt tartjuk, majd ezután 50 perc alatt hozzáadunk 252 ml 2M borán-dimetilszulfid/THF oldatot. 1 óra elteltével 170 ml 2M HCl-t adagolunk hűtés közben, majd a kapott keveréket etil-acetát és víz között megosztjuk. A szerves fázist telített NaHCO₃ oldattal, majd sóoldattal mossuk, MgSO₄ felett szárítjuk. Az oldatot betöményítjük, a terméket flash kromatográfiával szilikagél tisztítjuk (800 g, eluálás egymást követően hexán/etil-acetát 4/1, majd 3/1), így 93,3 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT = 3,31 perc.

iv) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-on

86,37 g terc-butyl-(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietilkarbamátot feloldunk 600 ml

DMF-ben és cseppenként keverés közben 160 ml DMF-ben szuszpendált nátrium-hidridhez (60% olajos diszperzió, 11,9 g) adagoljuk hűtés közben úgy, hogy a belső hőmérséklet 0°C alatt maradjon, az adagolást nitrogénatmoszférában végezzük. A kapott keveréket 21°C-on 2 órán át keverjük, majd a keveréket visszahűtjük 0°C-ra és hozzáadunk 134 ml 2 M HCl-t. A keveréket vízzel hígítjuk, a terméket etil-acetáttal extraháljuk, az oldatot kétszer sóoldattal mossuk, MgSO₄ felett szárítjuk, majd betöményítjük, így 63,55 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT = 2,66 perc.

v) 6-Brómhexit-but-3-inil-éter

42,4 ml 3-butin-1-ol-t erőteljesen keverünk 260 ml 1,6-dibromhexánnal, és 2,4 g tetrabutylammónium-biszulfáttal 200 ml 50%-os vizes nátrium-hidroxid oldatban nitrogénatmoszférában 3 napon át. Ezután hozzáadunk kb. 700 ml vizet, a szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist kétszer diklórmétánnal extraháljuk (2 x 100 ml), majd a szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, MgSO₄ felett szárítjuk és betöményítjük. A visszamaradó anyagot petrol-éterben (fp. 40-60°C) 1,5 kg töltött szilikagél oszlopra visszük, majd az oszlopot petrol-éterrel (f.p.: 40-60°C), majd 10% dietil-éter/petrol-éter (f.p. 40-60°C) eluáljuk, így 103,3 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

δ (CDCl₃) 3,56 (2H, t, J 7Hz), 3,47 (2H, t, J 7Hz), 3,42 (2H, t, J 7Hz), 2,45 (2H, m), 1,99 (1H, t, J 2Hz), 1,87 (2H, m), 1,60 (2H, m) és 1,50 - 133 (4H, m).

vi) (5R)-3-[6-(But-3-iniloxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-on

10 g (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-on 100 ml DMF-ben cseppenként keverés közben 50 ml DMF-ben szuszpendált nátrium-hidridhez (60% olajos diszperzió, 2,33 g) adagolunk nitrogénatmoszférában, miközben a belső hőmérsékletet 0°C-on tartjuk. A keverést 0-5°C-on még 1 órán át folytatjuk, majd a keveréket lehűtjük 0°C-ra és hozzáadunk 50 ml DMF-ben oldott 14,7 g 6-bróm-hexil-but-3-inil-étert 1 óra alatt. Az anyagot ezután 20-30°C-on még 2 órán át keverjük, majd hozzáadunk 9 ml 2 M HCl-t és a keveréket víz és dietil-éter között megosztjuk. A vizes fázist még dietil-éterrel extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük és kétszer sóoldattal mossuk. Ezután MgSO₄ felett szárítjuk, betöményítjük, 600 g tömegű szilikagél oszlopra visszük, majd dietil-éter/petrol-éter (f.p.: 40-60°C) 1/2, majd 1/1 eleggyel, végül dietil-éterrel eluáljuk, így 13,88 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT = 3,45 perc.

vii) 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]-benzolszulfonamid

1,79 g (5R)-3-[6-(but-3-iniloxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ont 1,4 g 3-jódbenzolszulfonamiddal keverünk 42 ml acetonitril/trietilamin=1/1 elegyben nitrogénatmoszférában 10 percen át, majd hozzáadunk 0,083 g réz(I)-jodidot és 0,192 g diklórbisz(trifenilfoszfin)paládiumot és a kapott keveréket 17 órán át nitrogénatmoszférában 21°C-on keverjük. A keveréket ezután szárazra pároljuk, a maradékot 250 g szilikagélen kromatografáljuk (30% etil-

acetát/petrol-éter (f.p.: 40-50°C), majd 50%, majd 75%, végül etil-acetát), így 2,35 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT = 3,44 perc.

viii) 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]benzolszulfonamid

2,35 g 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]benzolszulfonamidot 0,3 g platina-oxiddal 30 ml THF-ben hidrogén-atmoszférában 2 órán át keverünk, majd a katalizátort szűréssel elválasztjuk és a szűrőlepenyt etil-acetáttal átöblítjük. A szűrleteket egyesítjük, 200 g szilikagélen etil-acetáttal eluáljuk, majd az eluátumot betöményítjük, így 2,32 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT = 3,49 perc.

ix) 3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]aminohexil}oxi)butil]benzolszulfonamid

0,43 g 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]benzolszulfonamidot 10 ml THF-ben keverünk, miközben erőteljes áramlással 5 percen át nitrogéngázzal átöblítjük. Ezután hozzáadunk 0,43 g kálium-trimetilszilanoátot és a kapott keveréket 70°C-on nitrogénatmoszférában 2,5 órán át keverjük. A keveréket ezután diklórmétán és pH=6,4 foszfát puffer között megosztjuk, a vizes fázist még diklórmétánnal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, MgSO₄ felett szárítjuk és betöményítjük. A visszamaradó anyagot 60 g szilikagélen tisztítjuk,

LCMS RT = 2,56 perc.

0,283 g 3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)oxi]butil}benzolszulfonamidot 8 ml ecetsavban és 4 ml vízben 70°C-on 35 percig keverjük, majd szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot kétszer toluollal elpárologtatjuk, így 0,318 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT = 2,34 perc, ES +ve 495 (MH)⁺

2. példa

4-(4-{{6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid-acetát

i) 4-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]benzol-szulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT = 3,47 perc .

ii) 4-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]benzol-szulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT = 3,47 perc.

iii) 4-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT = 2,65 perc.

iv) 4-(4-{[6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etyl]amino}hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT = 2,38 perc, ES +ve 495 (MH)⁺

3. példa

2-(4-{[6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etyl]amino}hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid-acetát

i) 2-[3-[(6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)but-1-inil]benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT = 3,58 perc.

ii) 2-[4-[(6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)butil]benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT= 3, 61 perc.

iii) 2-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butilbenzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT = 2,80 perc.

iv) 2-(4-{[6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil-fenil)etyl]amino}hexil]oxi]butil)benzolszulfonamid-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT = 2,43 perc, ES +ve 495 (MH)⁺

4. példa

3-(4-{[6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etyl]amino}hexil]oxi]butil)-N-metilbenzolszulfonamid-acetát

i) 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]-N-metilbenzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 571 (MH)⁺

ii) 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]-N-metilbenzolsulfoamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 575 (MH)⁺

iii) 3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}-N-metilbenzol-szulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 549 (MH)⁺

iv) 3-(4-{[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexiloxi]butil}-N-metilbenzol-szulfonamid-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT = 2,45 perc ES+ve 509 (MH)⁺

5. példa

2-(Hidroximetil)-4-[(1R)-1-hidroxi-2-[(6-{4-[3-(morfolin-4-il-szulfonil)fenil]butoxi}hexil)amino]etil]fenol-acetát

i) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[6-({4-[3-(morfolin-4-il-szulfonil)fenil]but-3-inil}oxi)hexil]-1,3-oxazolidin-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1/vii példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 627 (MH)⁺

ii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[6-{4-[3-(morfolin-4-il-szulfonil)fenil]butoxi}hexil)-1,3-oxazolidin-2-on



A cím szerinti vegyületet az I/viii példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 631 (MH)⁺

iii) (1R)-1-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-[(6-{4-[3-(morfolin-4-il-szulfonil)fenil]butoxi}hexil)-amino]etanol

A cím szerinti vegyületet az 1/ix példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 605 (MH)⁺

iv) 2-(Hidroximetil)-4-[(1R)-1-hidroxi-2-[(6-{4-[3-(morfolin-4-il-szulfonil)fenil]butoxi}hexil)-amino]etil}fenol-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT = 2,54 perc ES+ve 565 (MH)⁺

6. példa

3-(4{[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil)-amino)hexil]oxi}butil)-N,N-dimetilbenzol-szulfonamid-acetát

i) 3-[4-((6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil)oxi)but-1-inil]-N,N-dimetilbenzolszulfonamid

0,256 g (5R)-3-[6-(but-3-iniloxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-on és 0,208 g 3-bróm-N,N-dimetilbenzol-szulfonamid keverékét 4 ml pirrolidinbe légtelenítünk vákuum/nitrogén ciklusok alkalmazásával. Ezután hozzáadunk 0,005 g réz(I)-jodidot és 0,037 g diklórbisz-(trifenilfoszfin)palládiumot és a kapott keveréket 80°C-on 45

percen át nitrogénatmoszférában keverjük. Az anyagot ezután EtOAc-vel hígítjuk, vízzel mossuk, a vizes fázist EtOAc-vel extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, sóoldattal mossuk, Na₂SO₄ felett szárítjuk és szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot CH₂Cl₂-ben oldjuk és 10 g tömegű szilikagél Bond Elut töltetre visszük. A töltetet CH₂Cl₂-vel ciklohexán/Et₂O, Et₂O, majd EtOAc-vel eluáljuk, az éteres frakciókat betöményítjük, a kapott olajat szilikagél Bond Elut töltetre visszük, így 0,23 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

ES+ve 585 (MH)⁺

ii) 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]-N,N-dimetilbenzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 587 (MH)⁺

iii) 3-{4-[(6-{{(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl}amino}hexil)oxi]butil}-N,N-dimetilbenzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 563 (MH)⁺

iv) 3-(4-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etyl}amino)hexil]oxibutil}-N,N-dimetilbenzolszulfonamid-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT = 2,52 perc, ES+ve 523 (MH)⁺



7. példa

3-(4-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)-N-izopropilbenzol-szulfonamid-acetát

i) 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]-N-izopropilbenzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet a 6/i példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 599 (MH)⁺

ii) 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]-N-izopropilbenzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 603 (MH)⁺

iii) 3-{4-[(6-({(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil}amino)hexil)oxi]but-N-izopropilbenzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 577 (MH)⁺

iv) 3-(4-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}-amino)hexil]oxi}butil)-N-izopropilbenzolszulfonamid-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT = 2,56 perc, ES+ve 537 (MH)⁺

8. példa

N-(terc-Butil)-3-(4-([6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil)benzolszulfonamid-acetát

i) N-(terc-Butil)-3-[4-([6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil)-oxi)but-1-inil]benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet a 6/i példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 613 (MH)⁺

ii) N-(terc-Butil)-3-[4-([6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil)-oxi)-butil]benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 617 (MH)⁺

iii) N-(terc-Butil)-3-{4-([6-((2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil)amino}hexil)oxil)-butil}benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 591 (MH)⁺

iv) N-(terc-Butil)-3-(4-([6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etilamino)hexil]-oxi)butil)benzolszulfonamid-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT = 2,63 perc, ES+ve 551 (MH)⁺

9. példa

2-(Hidroximetil)-4-{(1R)-1-hidroxi-2-[(6-{4-[3-(piperidin-1-il-szulfonil)fenil]butoxi}hexil)-amino]etilfenol-acetát

i) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[6-({4-[3-(piperidin-1-il-szulfonil)fenil]but-3-inil}oxi)hexil]-1,3-oxazolidin-2-on

A cím szerinti vegyületet az 6/i példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 625 (MH)⁺,

ii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il-3-(6-{4-[3-(piperidin-1-il-szulfonil)fenil]butoxi}hexil)-1,3-oxazolidin-2-on

A cím szerinti vegyületet az I/viii példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 629 (MH)⁺

iii) (1R)-1-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-[(6-{4-[3-(piperidin-1-il-szulfonil)fenil]butoxi}hexil)-amino]etanol

A cím szerinti vegyületet az 1/ix példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 603 (MH)⁺

iv) 2-(Hidroximetil)-4-{(1R)-1-hidroxi-2-[(6-{4-[3-(piperidin-1-il-szulfonil)fenil]butoxi}hexil)amino]etil}fenol-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT = 2,72 min ES+ve 563 (MH)⁺

10. példa

1-[3-(4-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etilamino)-hexil]oxibutilfenil]metánszulfonamid

i) Nátrium-(3-jódfenil)metánszulfonát

3 g 3-jódbenzil-bromidot és 1,26 g nátrium-szulfítot feloldunk 15 ml acetonban és 30 ml vízben és 50°C-on 3 órán át melegítjük. Az oldószert ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot éterrel elkeverjük, így 3,8 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT=3,66 perc.

ii) (3-Jódfenil)metánszulfonil-klorid

3,6 g nátrium-(3-jódfenil)metánszulfonátot és 10 ml foszforil-kloridot 20 ml szulfolánban és 30 ml acetonitrilben 2 órán át melegítünk, majd 200 ml tört jégre öntjük, a kiváló terméket elválasztjuk, szárítjuk, így 2,8 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT= 3,47 perc.

iii) (3-Jódfenil)metánszulfonamid

1 g (3-jódfenil)metánszulfonil-kloridot feloldunk 20 ml THF-ben, keverés közben 25 ml 0,88 ammóniával kezeljük szobahőmérsékleten 30 percig, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékot éterrel elkeverjük, így 0,35 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT=2,71 perc.

iv) {3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]fenil}-metánszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 571 (MH)⁺

v) [4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3]hexil}oxi)butil]fenilmetán-szulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 575 (MH)⁺

vi) {3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4-H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)oxi]butil}fenil}-metánszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 549 (MH)⁺

vii) [3-(4-{[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi}butil)fenil]-metánszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,22 perc, ES+ve 509 (MH)⁺

11. példa

3-(5-{[5-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)pentil]oxi}pentil)benzolszulfonamid-acetát

i) 5-[(5-Brómpentil)oxi]pent-1-in

A cím szerinti vegyületet az 1/v. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,62 perc.

ii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[5-(pent-4-iniloxi)pentil]-1,3-oxazolidin-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1/vi. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,50 perc.

iii) 3-[5-({5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil}oxi)pent-1-inil]-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,42 perc.

iv) 3-[5-({5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil}oxi)pentil]benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,58 perc.

v) 3-{5-[(5-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}pentil]oxi}pentil}benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,75 perc.

vi) 3-(5-([5-[(2R)-2-Hidroxietil-2-[4-hidroxietil-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)pentil]oxi}pentil)benzolszulfonamid-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,46 perc, ES+ve 495 (MH)⁺.

12. példa

3-(3-{[7-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)heptil]oxi}propil)benzolszulfonamid-acetát

i) 3-[(7-Brómheptil)oxi]prop-1-in

A cím szerinti vegyületet az 1/v. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,63 perc.

ii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[7-(prop-2-iniloxi)heptil]-1,3-oxazolidin-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1/vi. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,57 perc.

iii) 3-[3-({7-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]heptil}oxi)prop-1-inil]-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,51 perc.

iv) 3-[3-({7-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]heptil})oxi]propil]-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,58 perc.

v) 3-{3-[(7-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}heptil)oxi]propil}benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,75 perc.

vi) 3-(3-{[7-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etyl]amino)heptil]oxi}propil)benzolszulfonamid-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,46 perc, ES+ve 495 (MH)⁺.

13. példa

3-{6-[4-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etyl]amino)butoxi]hexil}benzolszulfonamid-acetát

i) 6-(4-Brómbutoxi)hex-1-in

A cím szerinti vegyületet az 1/v. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3, 49 perc.

ii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[4-(hex-5-iniloxi)butil]-1,3-oxazolidin-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1/vi. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,48 perc.

iii) 3-(6-{4-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]butoxi}hex-1-inil)benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,42 perc.

iv) 3-(6-{4-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]butoxi}hexil)benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,58 perc.

v) 3-[6-(4-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}butoxi}hexil]benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,66 perc.

vi) 3-{6-[4-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)butoxi}hexil}benzolszulfonamid-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,47 perc, ES+ve 495 (MH)⁺.

14. példa

4-[3-(4-{[6-({(2R')-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino}hexil]oxi}butil)fenil]bután-1-szulfonamid

i) 4-(3-Jódfenil)butil-metánszulfonát

1,7 g 4-(3-jódfenil)butil-1-olt 1,74 ml diizopropilaminnal és 0,66 ml metánszulfonil-kloriddal 50 ml diklórmétánnal 21°C-on 2 órán át keverünk, majd az oldatot egymást követően

nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd vízzel, néhány csepp 2M HCl-lel megsavanyított vízzel, majd vízzel mossuk, minden alkalommal diklórmétánnal visszaextraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, MgSO_4 felett szárítjuk, így 2,23 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

tlc $R_f=0,28$ (1/3 etil-acetát ciklohexánban).

ii) 4-(3-Jódfenil)bután-1-szulfonamid

0,354 g 4-(3-jódfenil)butilmetánszulfonátot 0,75 g nátrium-jodiddal 5 ml acetonban nitrogénatmoszférában 3 órán át 35°C -on 30 percig keverünk, majd a keveréket diklórmétán és víz között megosztjuk. A vizes fázist még diklórmétánnal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, MgSO_4 felett szárítjuk, majd betöményítjük. A kapott olajat 10 ml etanolban és 5 ml vízben oldjuk, majd gőzfürdőn 12 órán át 0,138 g nátrium-szulfittal visszafolyatás közben melegítjük. A keveréket ezután lehűtjük, a kiváló szilárd anyagot szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk. A visszamaradó anyagot 4 ml foszfor-oxikloriddal visszafolyatás közben nitrogénatmoszférában 4 órán át melegítjük, majd nitrogénárammal szárazra fuvatjuk. Hozzáadunk 5 ml 0,880 ammónia oldatot, majd a keveréket 2 órán át visszafolyatás közben melegítjük. Ezután még 5 ml ammónia oldatot adagolunk és a visszafolyatást további 45 percig folytatjuk. A keveréket ezután lehűtjük, a szilárd anyagot szűréssel elválasztjuk, vízzel mossuk szárítjuk, így 0,2 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS $RT=3,15$ perc.



iii) 4-{3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]-fenil}bután-1-szulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,62 perc.

iv) 4-{3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]fenil}-bután-1-szulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3, 71 perc.

v) 4-[3-(4-{[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etilamino)hexil]oxi}butil)fenil]bután-1-szulfonamid

0,097 g 4-{3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]fenil}-bután-1-szulfonamidot visszafolyatás közben 0,1 g kálium-trimetilszilanoáttal nitrogénatmoszférában 2 órán át keverünk, majd szárazra pároljuk és ismételten metanollal elpárologtatjuk. A maradékot metanolban felvesszük, 10 g Bond Elut SCX2 töltetre visszük, amelyet előtte metanollal kezeltünk. A töltetet hagyjuk 30 percig állni, majd egymást követően metanollal, majd 1% 0,880 vizes ammónia oldat/metanollal eluáljuk. Így 0,064 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT=2,72 perc, ES+ve 551 (MH)⁺.

15. példa

3-(5-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]oxi}pentil)benzolszulfonamid

i) 5-5-[(6-brómhexil)oxi]pent-1-in

A cím szerinti vegyületet az 1/v. példában leírtak szerint állítjuk elő.

GCMS RT= 5,6 perc.

ii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[6-(pent-4-iniloxi)hexil]-1,3-oxazolidin-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1/iv. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,65 perc.

iii) 3-[5-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)pent-1-inil]-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,76 perc.

iv) 3-[5-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxe)pentil]benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,57 perc.

v) 3-(5-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etilamino)hexil]oxi}pentil)benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet a 14/v. példában leírtak szerint állítjuk elő.

v) 3-(6-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroxi-metil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}hexil)benzolsulfonamid



A cím szerinti vegyületet az 14/v. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,57 perc, ES+ve 523 (MH)⁺.

17. példa

3-(3-([6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenyl]etil)amino)hexil]oxi)propil)benzolszulfonamid-acetát

i) 3-[(6-Brómhexil)oxi]prop-1-in

A cím szerinti vegyületet az 1/v. példában leírtak szerint állítjuk elő.

δ (CDCl₃) 4,13 (2H, s), 3,52 (2H, t, J 7Hz), 3,41 (2H, t, J 7Hz), 2,42 (1H, t J 2Hz), 1,91 - 1,82 (2H, m), 1,66 - 1,58 (2H, m) és 1,51 - 1,35 (4H, m).

ii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[6-(prop-2-iniloxi)hexil]-1,3-oxazolidin-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1/vi. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3, 45 perc.

iii) 3-[3-([6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)prop-1-inil]-benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,52 perc.

iv) 3-[3-([6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)propil]benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,48 perc.

v) 3-{3-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]propil}benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,81 perc.

vi) 3-(3-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etyl}amino)hexil]oxi}propil)benzolszulfonamid-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,48 perc, ES+ve 481 (MH)⁺.

18. példa

3-(4-{[5-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etyl}amino)pentil]oxi}butil)benzolszulfonamid-acetát

i) 4-[(5-Brómpentil)oxi]but-1-in

A cím szerinti vegyületet az 1/v. példában leírtak szerint állítjuk elő.

δ (MeOD) 3,43 (2H, t, J 7Hz), 3,41 to 3,32 (4H, m), 2,32 (2H, dt, J 2,7Hz), 2,15 (1H, t, J 2Hz), 1,81 - 1,73 (2H, m), 1,54 - 1,38 (4H, m).

ii) (5R)-3-5-(But-3-iniloxi)pentil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-on



A cím szerinti vegyületet az 1/vi. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,87 perc.

iii) 3-[4-({5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil}oxi)but-1-inil]benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,47 perc.

iv) 3-[4-({5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil}oxi)butil]benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,37 perc.

v) 3-{4-[(5-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}pentil)oxi]butil}benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,81 perc.

vi) 3-(4-{[5-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)pentil]oxi}butil)benzolszulfonamid-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,41 perc, ES+ve 481 (MH)⁺.

19. példa

N-[3-(Aminoszulfonil)fenil]-3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]-oxi}butil)benzolszulfonamid-acetát

N-[3-(Aminoszulfonil)fenil]-3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,72 perc.

i) N-[3-(Aminoszulfonil)fenil]-3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,61 perc.

ii) N-[3-(Aminoszulfonil)fenil]-3-{4-[(6-({(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2hidroxietil}amino)-hexil)oxi]butilbenzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,88 perc.

iii) N-[3-(Aminoszulfonil)fenil]-3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,95 perc, ES+ve 650 (MH)⁺.

20. példa

1-[4-(4-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroxi-metil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]metánszulfonamid

i) Nátrium-(4-jódfenil)metánszulfonát

A cím szerinti vegyületet a 10/i. példában leírtak szerint állítjuk elő.

tlc (SiO₂, 1/1 EtOAc/ciklohexán/ 1% AcOH) R_f=0,57).

ii) 1-(4-Jódfenil)metánszulfonamid

A cím szerinti vegyületet a 10/iii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,63 perc.

iii) 1-{4-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]-fenil}metánszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,43 perc.

iv) 1-{4-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]fenil}-metánszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,50 perc.

v) 1-[4-(4-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroxi-metil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]metánszulfonamid

A cím szerinti vegyületet a 14/v. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,35, ES +ve 509 (MH)⁺.

21. példa

1-[2-(4-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]metánszulfonamid

i) Nátrium-(2-jódfenil)-metánszulfonát

A cím szerinti vegyületet a 10/i. példában leírtak szerint állítjuk elő.

tlc (SiO₂, 1/1 EtOAc/Ciklohexán/1% AcOH) R_f=0,63.

ii) 1-(2-Jódfenil)metánszulfonamid

A cím szerinti vegyületet a 10/iii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,44 perc.

iii) 1-{2-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]fenil}metánszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,46 perc.

iv) 1-{2-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]fenil}metánszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,50 perc.

v) 1-[2-(4-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]metánszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 14/v. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,40, ES+ve 509 (MH)⁺.

22. péda

N-Benzil-3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid-acetát

i) N-Benzil-3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet a 6/i. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 647 (MH)⁺.

ii) N-Benzil-3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 651 (MH)⁺.

iii) N-Benzil-3-{4-[6-({(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]-butil}benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 625 (MH)⁺.

iv) N-benzil-3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,72 perc, ES+ve 585 (MH)⁺.

23. példa

4-{{(1R)-2-[(6-{4-[3-({[(Etilamino)karbonil]amino)-szulfonil}fenil]butoxi}hexil)amino]-1-hidroxietyl}-1-hidroxi-2-(hidroximetil)benzol-acetát

i) 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]-N-[(etilamino)karbonil]benzolszulfonamid

0,015 g etil-izocianátot adagolunk keverés közben 2 ml acetonban elkevert 0,11 g 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)-butil]benzolszulfonamidhoz és 0,055 g K₂CO₃-hoz. A kapott anyagot visszafolyatás közben 2 órán át melegítjük, majd hozzáadunk 0,005 g etil izocianátot. 0,5 óra elteltével a keveréket lehűtjük, hozzáadunk 1 ml vizet, majd az anyagot 20 ml EtOAc és 20 ml H₂O között megosztjuk. A vizes fázist 20 ml EtOAc-val extraháljuk, az egyesített EtOAc fázisokat 10 ml sóoldattal mossuk, majd Na₂SO₄ felett szárítjuk és betöményítjük. A visszamaradó anyagot 5 g SPE-n tisztítjuk (CH₂Cl₂ (2x15 ml), Et₂O (2x15 ml) és EtOAc (2 x15 ml)), majd az EtOAc frakciókat betöményítjük, így 0,067 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

ES+ve 632 (MH)⁺.

ii) 4-{{(1R)-2-[(6-{4-[3-({[(Etilamino)karbonil]amino)-szulfonil}fenil]butoxi}hexil)amino]-1-hidroxietyl}-1-hidroxi-2-(hidroximetil)benzol-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,86 perc, ES+ve 606 (MH)⁺.

24. példa

**3-(4-{[6-({2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-
fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid-
acetát**

**i) terc-Butil-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-
-hidroxietilkarbamát**

Az 1/iii. példa szerinti termék (78,94 g) 3/1 (R/S) arányú
átkristályosításával nyerjük a cím szerinti vegyületet (27,6 g).

LCMS RT=3,31 min.

**ii) 5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-
oxazolidin-2-on**

A cím szerinti vegyületet az 1/iv. példában leírtak szerint
állítjuk elő.

ES+ve 250 (MH)⁺.

**iii) 3-[6-(But-3-iniloxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-
-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-on**

A cím szerinti vegyületet az 1/vi. példában leírtak szerint
állítjuk elő.

ES+ve 402 (MH)⁺.

**iv) 3-[4-({6-[5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-
-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]benzol-
szulfonamid**

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint
állítjuk elő.

ES+ve 557 (MH)⁺.

**v) 3-[4-({6-[5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-
oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]benzolszulfon-
amid**

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 561 (MH)⁺.

vi) 3-{4-[(6-{[2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 535 (MH)⁺.

vii) 3-(4-{[6-({2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,90 perc, ES+ve 495 (MH)⁺.

25. példa

3-(4-{[6-((2S)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etamino)hexil]oxi}))benzolszulfonamid-acetát

i) 3-{4-[(6-{(2S)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}benzolszulfonamid

0,403 g 3-{4-[(6-{[2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}benzolszulfonamidot feloldunk 40% etanol/heptán elegyében HPLC Chiralcel OJ oszlopon, így 0,096 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

ii) 3-(4-{[6-((2S)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butilbenzolszulfonamid-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,44 perc, ES+ve 495 (MH)⁺.

26. példa

N-[4-({[3-(4-{[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]-szulfonil}amino)fenil]acetamid-acetát

i) N-{4-[(3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]fenil}szulfonil)amino]fenil}acetamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES-ve 688 (M-H)⁻.

ii) N-{4-[(3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3 il]hexil}oxi)butil]-fenil}szulfonil)amino]fenil}acetamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES-ve 692 (M-H)⁻.

iii) N-(4-{[(3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil]oxi]butil}fenil)szulfonil]amino}fenil)acetamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 668 (MH)⁺.

iv) N-[4-({[3-(4-{[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}buty)fenil]-

**szulfonil}amino)fenil]acetamid-acetát GW671337A
R5965/48/11**

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,59 perc, ES+ve 628 (MH)⁺.

27. példa

N-Ciklobutil-3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid-acetát

i) N-Ciklobutil-3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-hexil}oxi)but-1-inil]benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 611 (MH)⁺.

ii) N-Ciklobutil-3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}-oxi)butil]benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 615 (MH)⁺.

iii) N-Ciklobutil-3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-hexil}amino)hexil]oxi}butil]benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 589 (MH)⁺.

iv) N-Ciklobutil-3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,72 perc, ES+ve 549 (MH)⁺.

28. példa

N-Ciklohexil-3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid-acetát

i) N-Ciklohexil-3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}-oxi)but-1-inil]benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 639 (MH)⁺.

ii) N-Ciklohexil-3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)-butil]benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 643 (MH)⁺.

iii) N-Ciklohexil-3-{4-[6-((2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil]oxi}-butil}benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 617 (MH)⁺.

iv) N-Ciklohexil-3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,85 perc, ES+ve 577 (MH)⁺.

29. példa

3-(4-{[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzolszulfonamid-acetát

i) 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]-N-(2-morfolin-4-il-etil)benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 670 (MH)⁺.

ii) 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]-N-(2-morfolin-4-iletil)benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 674 (MH)⁺.

iii) 3-{4-[6-({[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)oxi]butil}-N-(2-morfolin-4-il-etil)benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 648 (MH)⁺.

iv) 3-(4-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)-N-(2-morfolin-4-il-etil)benzolszulfonamid-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,22 perc, ES+ve 608 (MH)⁺.

30. példa

N-[2-(2-Hidroxietoxi)etil]-3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]-oxi}butil)benzolszulfonamid

i) 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]-N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet a 6/i. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 645 (MH)⁺.

ii) 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-hexil}oxi)butil]-N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 647 (MH)⁺.

iii) N-[2-(2-Hidroxietoxi)etil]-3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]-oxi}butil)benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet a 14/v. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,62 perc, ES+ve 583 (MH)⁺.

31. példa

N-(4-Fluorfenil)-3-(4-{{6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil}oxi}butil)benzol-szulfonamid-acetát

i) 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]-N-(4-fluorfenil)benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 651 (MH)⁺.

ii) 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]-N-(4-fluorfenil)benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 655 (MH)⁺.

iii) 3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroksimetil]amino}heksil)oksi]butil}-N-(4-fluor-fenil)benzolsulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 629 (MH)⁺.

iv) N-(4-Fluorfenil)-3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}-butil)benzolszulfonamid-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,81 perc, ES+ve 589 (MH)⁺.

32. példa

N-[4-(Aminoszulfonil)fenil]-3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]-oxi}butil)benzolszulfonamid-acetát

i) N-[4-(Aminoszulfonil)fenil]-3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 712 (MH)⁺.

ii) N-[4-(Aminoszulfonil)fenil]-3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 716 (MH)⁺.

iii) N-[4-(Aminoszulfonil)fenil]-3-{4-[(6-({(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}-hexil)oxi]butil}benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 690 (MH)⁺.

iv) N-[4-(Aminoszulfonil)fenil]-3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,61 perc, ES+ve 650 (MH)⁺.

33. példa

2-(Hidroximetil)-4-{(1R)-1-hidroxi-2-[(6-{-[3-(piperazin-1-il-szulfonil)fenil]butoxi}hexil)amino]etil}fenol-acetát

i) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[6-({4-[3-(piperazin-1-il-szulfonil)fenil]but-3-inil}oxi)hexil]-1,3-oxazolidin-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 626 (MH)⁺.

ii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{4-[3-(piperazin-1-il-szulfonil)fenil]butoxi}hexil)-1,3-oxazolidin-2-on

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 630 (MH)⁺.

iii) (1R)-1-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-[(6-{4-[3-(piperazin-1-il-szulfonil)fenil]butoxi}hexil)-amino]etanol

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 604 (MH)⁺.

iv) 2-(Hidroximetil)-4-{(1R)-1-hidroxi-2-[(6-{4-[3-(piperazin-1-il-szulfonil)fenil]butoxi}hexil)-amino]etil}fenol-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,23 perc, ES+ve 564 (MH)⁺.

34. példa

3-(4-{{6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil}oxi}butil)-N-(1-metil-1-feniletil)-benzolszulfonamid-acetát

i) 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]-N-(1-metil-1-feniletil)benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az I/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES-ve 673 (M-H)⁻.

ii) 3-[4-({6-[5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]-N-(1-metil-1-feniletil)benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES-ve 677 (M-H)⁻.

iii) 3-{4-[(6-{{(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil}amino}hexil)oxi]butil}-N-(1-metil-1-feniletil)benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 653 (MH)⁺.

iv) 3-(4-{{6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil}oxi}butil)-N-(1-metil-1-feniletil)benzolszulfonamid-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,90 perc, ES+ve 613 (MH)⁺.

35. példa

5-(4-{{6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil}oxi}butil)-2-metoxibenzolszulfonamid-acetát

i) 5-[4-{{6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3]hexil}oxi}but-1-inil]-2-metoxibenzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 587 (MH)⁺.

ii) 5-[4-{{6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi}butil]-2-metoxibenzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 591 (MH)⁺.

iii) 5-{4-[(6-{{(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroximetil}amino}hexil)oxi]butil}-2-metoxibenzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 565 (MH)⁺.

iv) 5-(4-{{6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil}oxi}butil)-2-metoxibenzolszulfonamid-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,41 perc, ES+ve 525 (MH)⁺.

36. példa

(E)-2-[3-(4-{[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]-N-metileténszulfonamid

i) 4-(3-Brómfenil)but-3-in-1-ol

31 g 1-bróm-3-jódbenzolt és 7 ml 3-butin-olt 100 ml acetonitrilben és 100 ml trietilaminban oldva keverés közben 20 percen át nitrogénárammal öblítünk, majd hozzáadunk 500 mg diklórbisz(trifenilfoszfin)palládiumot és 800 mg réz(I)-jodidot és a kapott keveréket 18 órán át keverjük. Az oldószert ezután vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó olajos anyagot 200 ml etil-acetáttal elkeverjük, szűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk, a maradékot 90 g Biotage tölteten kromatografáljuk (könnyű petróleum 40-60°C - dietil-éter 3/2) így 21 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT=3,26 perc.

ii) 4-(3-Brómfenil)bután-1-ol

21 g 4-(3-brómfenil)but-3-in-1-olt 1000 ml etanolban 500 mg platina-oxid felett 4 órán át hidrogénezzük, majd a katalizátort szűréssel elválasztjuk, a szűrletet betöményítjük, így 18 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

tlc (SiO₂) dietil-éter R_f=0,38.

iii) 1-Bróm-3-{4-[(6-brómhexil)oxi]butil}benzol

18 g 4-(3-brómfenil)bután-1-olt és 48 mól 1,6-dibrómhexit 500 ml 50%-os vizes nátrium-hidroxidban 1,5 g tetrabutilammónium-bromiddal 2 órán át 20°C-on keverünk, majd 1000 ml vízbe öntjük és 3x500 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, 1000 ml vízzel mos-

suk, Na₂SO₄ felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó olajos anyagot flash kromatográfiájuk (diklórmétán, majd könnyű petróleum 40-60°C - dietil-éter 9/1), így 18 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT=4,34 perc.

iv) (5R)-3-{6-[4-(3-Brómfenil)butoxi]hexil}-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-on

690 mg nátrium-hidridet (60%-os olajos diszperzió) adagolunk keverés közben 35 ml vízmentes DMF-ben oldott 3 g 5R-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-onhoz 5°C-on nitrogénatmoszférában, majd 20 perc elteltével hozzáadunk 15 ml vízmentes DMNF-ben oldott 5,64 g 1-bróm-3-{4-[(6-brómhexil)oxi]butil}benzolt. A kapott keveréket környezeti hőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd 300 ml ammónium-klorid oldatba öntjük, 3x100 ml etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumokat egyesítjük, 200 ml vízzel mossuk, Na₂SO₄ felett szárítjuk, majd betöményítjük. A visszamaradó olajos anyagot 90 g Biotage (dietil-éter-könnyű petróleum (f.p.: 40-60) (4/1)), így 5,4 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT=4,13 perc.

v) (E)-2-{3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]-fenil}-N-metileténszulfonamid

1 g (5R)-3-{6-[4-(3-brómfenil)butoxi]hexil}-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ont, 462 mg N-metileténszulfonamidot (WO 95/09166), 200 mg tri-*o*-tolilfoszfint, 165 mg palládium-acetátot és 5 ml trietilamint 15 ml DMF-ben 90°C-on 18 órán át melegítünk, majd lehűtjük,

szűrjük, a szűrletet 200 ml vízbe öntjük és 3x50 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, 100 ml vízzel mossuk, Na₂SO₄ felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A visszamaradó olajos anyagot Biotage oszlopon kromatografáljuk (diethyl-éter/etil-acetát (9: 1)), így 220 mg cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT=3,70 perc.

vi) (E)-2-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butyl}fenil)-N-metileténszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,96 perc.

vii) (E)-2-[3-(4-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etyl}amino)hexil]oxi}butyl)fenil]-N-metileténszulfonamid

100 mg (E)-2-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butyl}fenil)-N-metileténszulfonamidot feloldunk 15 ml metanolban és 10 g Bond Elut SCX2 töltetre visszük, amelyet előzőleg metanollal kondicionáltunk. A töltetet 2x25 ml metanollal, majd 2x20 ml 15%-os vizes ammónia-metanol oldattal eluáljuk, majd ez utóbbi frakciókat betöményítjük, így 70 mg cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT=2,59 perc, ES+ve 535 (MH)⁺.

viii) (E)-2-[3-(4-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etyl}amino)hexil]oxi}butyl)fenil]-N-

-metiletánszulfonamid vegyület (2E)-but-2-éndion-savval (1/1)

60 mg (E)-2-[3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil} amino)hexil]oxi} butil)fenil]-N-metileténszulfonamidot és 6,5 mg fumársavat feloldunk etanolban, majd szárazra pároljuk, így 66 mg cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT=2,65 perc, ES+ve, 537 (MH)⁺.

37. példa

2-[3-(4-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil} amino)hexil]oxi}butil)fenil]-etánszulfonamid

i) terc-Butil-vinilszulfonilkarbamát

8,62 g di-terc-butildikarbonátot keverés közben jéggel hűtött 3,4 g etánszulfonamidot (S. Hirooka, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1991, 64, 1431), 410 mg 4-(dimetilamino)piridint és 7 ml trietilamint tartalmazó 40 ml diklórmétánhoz adagolunk nitrogénatmoszférában, majd az oldatot 30 percig keverjük, 30 ml 2M sósavval, majd 50 ml vízzel mossuk, Na₂SO₄ felett szárítjuk, így 5 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

Tlc (SiO₂, 1/1 dietil-éter/ciklohexán) R_f=0, 4.

ii) (E)-2-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]fenil}eténszulfonamid

A cím szerinti vegyületet a 36/v. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,6 perc.

iii) (E)-2-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}-fenil)eténszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,87 perc.

iv) (E)-2-[3-(4-{[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etyl]amino)hexil]oxi}butil)fenil]etén-szulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,55 perc.

v) 2-[3-(4-{[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etyl]amino)hexil]oxi}butil)fenil]etán-szulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,73 perc, ES+ve 523 (MH)⁺.

38. példa

5-(4-{[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etyl]amino)hexil]oxi}butil)[1,1'-bifenil]-3-szulfonamid-acetát

i) terc-Butil-(3,5-dijódfenil)szulfonilkarbamát

1,11 g di-terc-butyl-dikarbonátot adagolunk 1,6 g 3,5-dijódbenzolszulfonamidot (Tsatsas, Chem. Chron. 1974,3,143) 50 mg 4-(dimetilamino)piridint és 0,8 ml trietilamint 30 ml diklórmétánban tartalmazó oldathoz 5°C-on. Az oldatot környezeti hőmérsékleten keverjük, majd 30 ml 1 M sósavval, 50

ml vízzel mossuk, Na₂SO₄ felett szárítjuk, az oldószert elpárologtatjuk, így 1,6 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT=4,24 perc.

ii) terc-Butil-(3,5-dijódfenil)szulfonil{[2-(trimetilszilil)etoxi]metil}karbamát

157 mg nátrium-hidridet (60%-os olajos diszperzió) adagolunk keverés közben 10 ml DMF-ben oldott 1,6 g terc-butil-(3,5-dijódfenil)szulfonilkarbamáthoz 5°C-on nitrogénatmoszférában. 10 perc elteltével 0,61 ml 2-(trimetilszilil)etoximetil-kloridot adagolunk és 30 percig tovább keverjük. Az anyagot ezután 100 ml vizes ammónium-kloridba öntjük, 3x40 ml dietil-éterrel extraháljuk, a szerves fázist 30 ml vízzel mossuk, Na₂SO₄ felett szárítjuk és betöményítjük, így 1,95 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT=4,47 perc.

iii) terc-Butil-{3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}-oxi)but-1-inil]-5-jódfenil}szulfonil{[2-(trimetilszilil)etoxi]metil}karbamát

233 mg (5R)3-[6-(but-3-iniloxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3oxazolidin-2-ont és 410 mg terc-butil-(3,5-dijódfenil)szulfonil{[2(trimetilszilil)etoxi]metil}-karbamátot 3 ml vízmentes acetonitrilben és 3 ml trietilaminban oldunk és nitrogéngázzal 30 percig öblítjük. Ezután hozzáadunk 50 mg réz(I)-jodidot és 50 mg diklórbisz(trifenilfoszfín)palládiumot, majd a kapott keveréket 18 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük, majd szárazra pároljuk. A visszamaradó olajat 8 g Biotage tölteten tisztítjuk, az eluálást

dietil-éter-petrol-éter (f.p.: 40-60°C) eleggyel vlgezzük. A megfelelő frakciókat betöményítjük, így 190 mg cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT=4,54 perc.

iv) 3-(((terc-Butoxikarbonil){[2-(trimetilszilil)etoxi]-metil}amino)szulfonil]-5-[4-({6-[(5R)5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]-1,1'-bifenil

190 mg terc-butyl{3-[4-({6-[(5R)5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]-5-jódfenil}szulfonil{[2(trimetilszilil)etoxi]metil}-karbamátot, 62 mg benzolbórsavat, 4 ml dimetoxietánban és 2 ml 1M nátrium-karbonátban 25 mg tetrakis(trifenilfoszfín)-palládium(0) jelenlétében 80°C-on 1 órán át melegítünk, majd 20 ml vízbe öntjük, 3x30 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumokat Na₂SO₄ felett szárítjuk, majd betöményítjük. A visszamaradó olajos anyagot 8 g Biotage tölteten kromatografáljuk ciklohexán/dietil-éter (4/1) eleggyel, így 140 mg cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT=4,54 perc.

v) [(((terc-Butoxikarbonil){[2-(trimetilszilil)etoxi]metil}-amino)szulfonil]-5-[4-({6-[(5R)5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)-butil]-1,1'-bifenil

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=4,55 perc.

vi) 5-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}[1,1'-bifenil]-3-szulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,86 perc.

vii) 5-(4-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etyl]amino)hexil]oxi}butil}[1,1'-bifenil]-3-szulfonamid-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,76 perc, ES+ve 571 (MH)⁺.

39. példa

3-(4-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etyl]amino)hexil]oxi}butil)-5-pentilbenzolszulfonamid-acetát

i) terc-Butil-{3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}-oxi)but-1-inil]-5-pent-1-inil-fenil}szulfonil{[2(trimetilszilil)etoxi]metil}karbamát

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=4,77 perc.

ii) terc-Butil-{3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)-butil]-5-pentilfenil}szulfonil{[2-(trimetilszilil)etoxi]metil}karbamát

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=4,7 perc.

iii) 3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}-5-pentilbenzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,21 perc.

iv) 3-(4-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)-5-pentilbenzolszulfonamid-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,93 perc, ES+ve 565 (MH)⁺.

40. példa

3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}aminohexil]oxi}butil)benzolszulfonamid

(i) 6-(But-3-iniloxi)hexanál

525 mg 6-brómhexilbut-3-inil-étert (DE3513885AI) 2 ml DMSO-ban 8 ml DMSO-ban elkevert 1 g nátrium-hidrogén-karbonáthoz adagolunk 150°C-on erőteljes keverés közben, miközben az oldaton nitrogéngázt buborékoltatunk át. A keveréket 20 percig 150°C-on keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, dietil-éterrel hígítjuk és vízzel mossuk. A vizes fázist dietil-éterrel extraháljuk, az éteres rétegeket egyesítjük, sósavval, majd sóoldattal mossuk, MgSO₄ felett szárítjuk és szárazra pároljuk, így 325 mg cím szerinti vegyületet nyerünk.



IR 1726 cm^{-1} MS (TSP+ve) m/z 186 ($M+MH_4$)⁺.

(ii) (1R)-2-{{6-(But-3-iniloxi)hexil}[(1S)-2-hidroxi-1-feniletíl]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

434 mg 6-(but-3-iniloxi)hexanál és 710 mg (IR)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-{{(1S)-2-hidroxi-1-feniletíl]amino}etanol (WO/0196278) keverékét 10 ml klórformban 20°C-on 866 mg nátrium-triacetoxibórhydriddel keverjük nitrogénáramban 2 napon át. A keveréket ezután etil-acetáttal, majd vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal hígítjuk, a szerves fázist elválasztjuk, nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, sóoldattal mossuk, szárítjuk, 10 g Bond Elut tölteten tisztítjuk (diklórmétán, dietil-éter, majd etil-acetát), így 810 mg cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT=2,69 perc, ES+ve m/z 496 ($M+H$)⁺.

(iii) 3-{4-[(6-{{(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroximetil}[(1S)-2-hidroxi-1-feniletíl]amino}-hexiloxi]but-1-inil}benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,85 perc.

(iv) 3-(4-{{6-{{(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino}hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid

104 mg 3-{4-[-(6-{{(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroximetil}[(1S)-2-hidroxi-1-feniletíl]amino}hexil]oxi]but-1-inil}benzolszulfonamidot 50 ml etanolban 60 mg Pearlman katalizátor jelenlétében, majd 100 mg 10% pD/C katalizátoron 4 órán át hidrogénezzük. A katalizátort ez-

után szűréssel elválasztjuk, etanollal mossuk, a szűrletet betöményítjük és SCX-2 töltetűre visszük, metanollal, majd 0,67M ammónia/metanol eleggyel eluáljuk. Az ammónia frakciókat betöményítjük, 4 g Biotage tölteten kromatografáljuk (diklórmétán-metanol-2M ammónia/ metanol (50/8/1)), így 11 mg cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT=2,34 perc, ES+ve 495 (M+H)⁺.

41. példa

3-Fluor-5-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidoximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid

i) 3-Fluor-5-jódbenzolszulfonamid

3,06 g 3-fluor-5-jódanilint (WO 9623783) keverés közben 4 ml koncentrált sósavból és 4 ml vízből álló keverékhez adagolunk, majd hozzáadunk 8 ml jégecetet és a keveréket -5°C-ra lehűtjük. Ezután cseppenként hozzáadunk 0,99 g nátrium-nitritet 8 ml vízben, miközben a hőmérsékletet -5°C és -2°C között tartjuk. Az adagolás befejezése után a keveréket 10 percig még keverjük, közben 20 ml jégecetet 0,25 órán át kéndioxid gázzal telítünk, majd hozzáadunk 0,353 g réz(I)-kloridot. Ezután még kén-dioxidot buborékoltatunk át az oldaton, amíg egy finom szuszpenziót nyerünk. A keveréket eztán 5°C-ra lehűtjük, majd hozzáadunk kis adagokban a fentiek szerint előállított diazonium sót. Ezután 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 50 g jeget. A keveréket 100 ml éterrel extraháljuk, a szerves fázist 2x100 ml NaHCO₃ oldattal, majd 100 ml vízzel mossuk, MgSO₄ felett szárítjuk és betöményítjük. A visszamaradó anyagot 30 ml THF-ben oldjuk 0°C-on és vizes

ammóniát adagolunk hozzá (0,880, 5 ml). A keveréket szoba-hőmérsékleten keverjük, majd 100 ml EtOAc és 100 ml víz között megosztjuk, a szerves fázist 50 ml sóoldattal mossuk, MgSO₄ felett szárítjuk és betöményítjük. A maradékot kromatográfiával tisztítjuk (ciklohexán/EtOAc 5/1, majd 3/1, majd a frakciókat betöményítjük, a maradékot ciklohexánnal elkeverjük, így 0,886 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

ES-ve 299 (M-H)⁻.

ii) 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]-5-fluorbenzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 575 (MH)⁺.

iii) 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]-5-fluorbenzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 579 (MH)⁺.

iv) 3-{4-[(6-{{(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil}amino}hexil)oxi]butil}-5-fluorbenzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 553 (MH)⁺.

v) 3-Fluor-5-(4-{[6-({(R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet a 36/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,50 perc, ES+ve 513 (MH)⁺.

42. példa

5-(4-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenilet]amino)hexil]oxi}butil)-3-trifluormetilbenzolszulfonamid

i) 3-Bróm-5-trifluormetilbenzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet a 41/i. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES-ve 302,304 (M-H)⁻.

ii) 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]-5-(trifluormetil)benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet a 6/i. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 625 (MH)⁺.

iii) 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]-5-trifluormetilbenzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 629 (MH)⁺.

iv) 3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]buti}-5-(trifluorometil)benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

ES+ve 603 (MH)⁺.

v) 3-(4-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etyl]amino)hexil]oxi}butil)-5-(trifluormetil)benzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 36/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,57 perc, ES+ve 563 (MH)⁺.

43. példa

3-(4-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etyl]amino)hexil]oxi}butil)-5-metilbenzolszulfonamid-acetát

i) 3-Bróm-5-metilbenzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet a 41/i. példában leírtak szerint állítjuk elő 3-bróm-5-metilanilinből kiindulva (EP303387A1), LCMS RT = 2,80 perc.

ii) 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]-5-metilbenzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT = 3,54 perc.

iii) 3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]-5-metilbenzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT = 3,60 perc.

iv) 3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)oxi]butil}-5-metilbenzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT = 2,73 perc.

v) 3-(4-{[6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino}hexil]oxi}butil)-5-metilbenzolszulfonamid

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT = 2,43 perc, ES +ve 509 (MH⁺).

44. példa

N-[[3-(4-[[6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino}hexil]oxi]butil)fenil]szulfonil]-glicin-acetát

N²-[(3-Jódfenil)szulfonil]glicinamid

0,303 g (3-jódfenil) szulfonil-kloridot elkeverünk 0,122 g glicinamid-hidrokloriddal és 0,3 ml diizopropiletilaminnal 4 ml DMF-ben 21°C-on 24 órán át. A kapott keveréket ezután szárazra pároljuk és Bond Elut szilikagél töltetre visszük (10 g). A

töltetet CH₂Cl₂, Et₂O és EtOAc oldószerekkel eluáljuk, így 0,146 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT=2,36 perc, ES+ve 341 (MH)⁺.

ii) N²-($\{3-[4-(\{6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzo-dioxin-6-il)-2-oxo-13-oxazolidin-3-il]hexil\}oxi)but-1-inil]fenil\}$ sulfonil)glicinamid

A cím szerinti vegyületet az 1/vii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,26 perc, ES+ve 614 (MH)⁺.

iii) N²-($\{3-[4-(\{6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzo-dioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil\}oxi)butil]-fenil\}$ sulfonil)glicinamid

A cím szerinti vegyületet az 1/viii. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=3,23 perc, ES+ve 618 (MH)⁺.

iv) N-[($3-\{4-[(6-\{(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzo-dioxin-6-il)-2-hidroxietyl\}amino\}hexil)oxi]butil\}$ -fenil)sulfonil]glicin

A cím szerinti vegyületet az 1/ix. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,70 perc, ES+ve 593 (MH)⁺.

v) N- $\{3-(4-\{6-(\{(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etyl\}amino)hexil\}oxi)butil\}$ -fenil)sulfonilglicin-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1/x. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS RT=2,38 perc, ES+ve 553 (MH)⁺.

45. példa

3-(4-{{6-({2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil}oxi}butil)benzolszulfonamid

(i) 6-Brómhexil-but-3-inil-éter

2500 ml 50 t/tf%-os vizes nátrium-hidroxid, 2610 g 1,6-dibrómhexán és 25 g tetrabutylammónium-bromid keverékét 50°C-ra melegítjük keverés közben, majd hozzáadunk 500 g but-3-in-1-ol-t olyan sebességgel, hogy a keverék hőmérséklete ne haladja meg a 65°C-ot. A keveréket 50°C-on 1 éjszakán át állni hagyjuk, majd lehűtjük szobahőmérsékletre, hozzáadunk 2500 ml terc-butyl-metyl-étert és 2000 ml sóoldatot, majd lehűtjük és a rétegeket hagyjuk szétválni. Az éteres fázist 2x2000 ml vízzel, 1x2000 ml sóoldattal mossuk, majd vízmentes MgSO₄ felett szárítjuk. Az oldatot ezután szűrjük, csökkentett nyomáson betöményítjük, így nyerjük a nyers terméket folyadék formájában. Ezt tovább tisztítjuk frakcionált desztillációval 600 cm³-es vákuum köpenyes Vigreux oszlop alkalmazásával kb. 0,5 mbar nyomáson. A terméket a 92-98°C forráspontú frakció adja, így 518 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LC RT = 6,16.

δ (CDCl₃) 3,55 (2H, t, J 6,9Hz), 3,46 (2H, t, J 6,9Hz), 3,41 (2H, t, J 6,9Hz), 2,46 (2H, dt, J 2,5, 6,9Hz), 1,98 (1H, t, J 2,5Hz), 1,86 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,46 (2H, m), 1,38 (2H, m).

(ii) 3-{4-[(6-Brómhexil)oxi]but-1-inil}benzolszulfonamid

625 g 3-bróm-benzolszulfonamid, 850,1 g 6-brómhexil-but-3-inil-éter, 62,5 g bisz(trifenilfoszfín)palládium(II)-klorid, 18,1 g trifenilfoszfín és 536,3 g trietilamin keverékét 6250 ml

tetrahidrofuránban nitrogénatmoszférában 20 percig keverjük, majd hozzáadunk 12,5 g réz(I)-jodidot, amikoris sötétvöröses-barna színű keveréket nyerünk, ezt 50°C-on 23 órán át melegítjük. Az anyagot ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, rövid szilikagél oszlopon szűrjük (1000 g), majd a réteget további 15,6 l tetrahidrofuránnal mossuk, a kapott oldatot csökkentett nyomáson betöményítjük, így 1382 g nyers terméket nyerünk olaj formájában. Ezt tovább tisztítjuk kromatográfiával (7 kg szilikagél) (petrol-éter/etil-acetát 5/1, majd petrol-éter/etil-acetát 2/1), így 932,9 g cím szerinti vegyületet nyerünk olaj formájában.

LC RT = 5,69 perc.

δ (DMSO- d_6) 7,79 (1H, s), 7,76 (1H, d, J 7,6Hz), 7,56 (2H, m), 7,42 (2H, m), 3,55 (2H, t, J 6,6Hz), 3,49 (2H, t, J 6,6Hz), 3,42 (2H, t, J 6,6Hz), 2,68 (2H, t, J 6,6Hz), 1,76 (2H, m), 1,50 (2H, m), 1,35 (4H, m).

(iii) 3-{4-[(6-Brómhexit)oxi]butil}benzolszulfonamid

627 g 3-{4-[(6-brómhexit)oxi]but-1-inil}benzolszulfonamidot 1900 ml IMS-ben 314 g aktívszézen szobahőmérsékleten 2 órán át keverünk, majd celiten szűrjük, a szűrőt 4300 ml IMS-sel atmossuk, majd a szűrletet hidrogénező edénybe viszzük. Hozzáadunk 5% platina/szén katalizátort (520, 1g, ~50% víz) 0,2 bar hidrogénatmoszférában 20°C-on 6 órán át keverjük. A keveréket ezután celiten szűrjük,, csökkentett nyomáson betöményítjük, így 499 g cím szerinti vegyületet nyerünk szilárd anyag formájában.

LC RT = 5,66.

δ (DMSO- d_6) 7,65 (1 H, s), 7,64 (1 H, d, J 9,2Hz), 7,47 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,31 (2H, s), 3,50 (2H, t, J 6,9Hz), 3,34 (4H, m), 2,66 (2H, t, J 7,5Hz), 1,78 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,49 (4H, m), 1,37 (2H, m), 1,30 (2H, m).

(iv) (1R)-2-Bróm-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

75 mg R-difenilprolinolt feloldunk 2 ml THF-ben, majd hozzáadunk 20,5 ml 1M borán/THF oldatot 20 perc alatt 20°C-on nitrogénatmoszférában. Az adagolás befejezése után az oldatot 30°C és 35°C között 1 órán át tartjuk, majd jéggel lehűtjük, hozzáadunk 3,9 g 2-bróm-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanont (DE3513885) 10 ml THF-ben oldva 1,5 óra alatt, miközben a hőmérsékletet 5°C alatt tartjuk. A keveréket nitrogénatmoszférában további 0,5 órán át keverjük, majd hozzáadunk 4 ml metanolt 0°C-on, az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó anyagot flash kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (etil-acetát/ciklohexán=1/4), így 3,31 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

δ (CDCl₃) 7,15 (1 H, dd, J 8,2 Hz), 7,03 (1H, br s), 6,82 (1H, d, J 8 Hz), 4,85 (3H, s és m), 3,61 (1H, dd, J 10, 4 Hz), 3,50 (1H, dd, J 10,9 Hz), 1,54 (6H, s).

(v) {[(1R)-2-Bróm-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etil]oxi}(trietil)zilán

205 g trietilszilil-kloridot cseppenként, keverés közben 350 g (IR)-2-bróm-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-etanol és 108,5 g imidazol keverékéhez adagoljuk, amelyet 875 ml DMF-ben oldottunk, az adagolást 5°C-on végezzük. Az adagolás befejezése után a keveréket 15°C-ra melegítjük, majd

ezen a hőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezután hozzáadunk 3500 ml N-hexánt és az anyagot 3x1750 ml vízzel mossuk, a szerves fázist vízmentes MgSO_4 felett szárítjuk, szűrjük, csökkentett nyomáson betöményítjük, így 488,6 g cím szerinti vegyületet nyerünk olaj formájában.

LC RT = 7,97 perc.

δ (DMSO-d_6) 7,18 (1H, d, J 8,2Hz), 7,10 (1H, s), 6,75 (1H, d, J 8,2Hz), 4,83 (1H, m), 4,78 (2H, d, J 6,9Hz), 3,55 (2H, m), 1,45 (6H, s), 0,84 (9H, t, J 8, 1Hz), 0,51 (6H, m),

(vi) N-Benzil-N-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-[(trietilszilil)oxi]etil}amin

130 g {[(1R)-2-bróm-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etil]oxi} (trietil)szilán és 177 ml benzilamin keverékét feloldjuk 650 ml 1,4-dioxánban és 105°C-on melegítjük keverés közben 1 éjszakán át. Az anyagot ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, hozzáadunk 150 ml vizet és 1200 ml dietil-étert, a rétegeket elválasztjuk, a vizes fázist 3x500 ml telített ammónium-kloriddal, 200 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd 200 ml sóoldattal mossuk, az oldatot vízmentes Na_2SO_4 felett szárítjuk, majd szűrjük, csökkentett nyomáson betöményítjük, így 129,9 g cím szerinti vegyületet nyerünk olaj formájában.

LC RT = 5,20 perc.

δ (CDCl_3) 7,22 (5H, m), 7,02 (1H, d, J 8,7Hz), 6,86 (1H, s), 6,68 (1H, d, J 8,3Hz), 4,75 (2H, s), 4,69 (1H, m), 3,73 (2H, s), 2,70 (2H, m), 1,46 (6H, s), 0,79 (9H, m), 0,44 (6H, m).

(vii) (1R)-2-(Benzilamino)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

395 ml tetrabutylammónium-fluoridot (1M THF-ben) csep-penként keverés közben 900 ml THF-ben oldott 129,9 g N-benzil-N-{(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-[(trietilszilil)oxi]etil} aminhoz adagolunk 5°C-on, majd az adagolás befejezése után a keveréket ezen a hőmérsékleten tartjuk 15 percig, majd hozzáadunk 600 ml vizet. A kapott szuszpenziót 500 ml dietil-éterrel hígítjuk, majd szűrjük, a szűrletet ezután 2x500 ml vízzel, majd 500 ml sóoldattal mossuk és vízmentes Na₂SO₄ felett szárítjuk. A kapott anyagot szűrjük, csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó szilárd anyagot diizopropil-éterrel elkeverjük, így 70 g cím szerinti vegyületet nyerünk szilárd anyag formájában.

LC RT = 3,34 perc.

δ (CDCl₃) 7,31 (5H, m), 7,09 (1H, d, J 8Hz), 6,98 (1H, s), 6,77 (1H, d J 8Hz), 4,82 (2H, s), 4,63 (1H, m), 3,83 (2H, d, J 4Hz), 2,80 (2H, m), 1,52 (6H, s).

(viii) 3-{4-[(6-{Benzil[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil}amino}hexil)oxi]butil}benzolszulfonamid

11,1 g 3-{4-[(6-brómhexil)oxi]butil}benzolszulfonamid, 9 g (1R)-2-(benzilamino)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol és 8,9 ml diizopropil-etilamin keverékét 28 ml acetonitrilben keverés közben visszafolyatással 18 órán át melegítünk. A kapott anyagot ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, 250 ml dietil-éterrel hígítjuk, 2x100 ml vízzel, majd 100 ml sóoldattal mossuk, majd vízmentes Na₂SO₄ felett szárítjuk, 100 ml sóoldattal mossuk, majd vízmentes Na₂SO₄ felett szárítjuk. A szuszpenziót ezután szűrjük, csökkentett nyomáson betömé-

nyítjuk, így 20 g cím szerinti vegyületet nyerünk olaj formájában.

LC RT = 4,68 perc.

δ (CDCl_3) 7,70 (2H, m), 7,38 (2H, m), 7,29 (5H, m), 7,02 (1H, d, J 8,3Hz), 6,91 (1H, s), 6,73 (1H, d, J 8, 3Hz), 4,79 (2H, s), 4,53 (1H, m), 3,87 (1H, m), 3,40 (5H, m), 2,69 (2H, t, J 7,2Hz), 2,54 (2H, m), 2,43 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,51 (10H, m), 1,25 (4H, m).

(ix) 3-(4-{[6-(Benzil{(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid

80 ml 1 M sósavat cseppenként keverés közben 100 ml etanolban oldott 20 g 3-{4-[(6-{benzil[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}-benzolszulfonamidhoz adagolunk 0°C-on, majd az adagolás befejezése után 5°C-on 1 órán át keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezután 50 ml etanolt eltávolítunk csökkentett nyomáson, majd a keveréket 250 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az anyagot ezután 100 ml vízzel, 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és 100 ml sóoldattal mossuk, majd vízmentes Na_2SO_4 felett szárítjuk. A szuszpenziót ezután szűrjük, csökkentett nyomáson betöményítjük, így 16 g cím szerinti vegyületet nyerünk olaj formájában.

LC RT = 4,02 perc.

δ (DMSO-d_6) 9,15 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,64 (1H, d, J 8,8Hz), 7,45 (2H, m), 7,27 (8H, m), 6,94 (1H, dd, J 8,2Hz), 6,67 (1H, d, J 8,2Hz), 4,92 (1H, t, J 5,7Hz), 4,67 (1H, s), 4,56 (1H, m), 4,45 (2H, d, J 5,7Hz), 3,61 (2H, m), 3,34 (2H, t, J

6,3Hz), 3,28 (2H, t, J 6,2Hz), 2,66 (2H, m), 2,50 (2H, m), 2,39 (2H, m), 1,61 (2H, m), 1,50 (2H, m), 1,39 (4H, m), 1,16 (4H, m).

(x) 3-(4-{[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamid

16 g 3-(4-{[6-(benzil{(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamidot feloldunk IMS-ben és hozzáadunk 8 g 5% Pd/C katalizátort (50% nedvesség) és hidrogénnyomáson 6 órán át keverjük. A kapott szuszpenziót celiten szűrjük, 160 ml IMS-sel mossuk, a mosó részleteket egyesítjük, csökkentett nyomáson betöményítjük, így 12,8 g cím szerinti vegyületet nyerünk olaj formájában.

LC RT = 3,51 perc.

δ (CD₃OD) 7,64 (1H, s), 7,61 (1H, m), 7,33 (2H, m), 7,20 (1H, s), 7,01 (1H, dd, J 2,2, 8,2Hz), 6,65 (1H, d, J 8,2Hz), 4,61 (1 H, m), 4,54 (2H, s), 3,33 (4H, m), 2,72 (2H, m) 2,63 (2H, m), 2,57 (2H, m) 1,62 (2H, m), 1,46 (6H, m), 1,27 (4H, m).

46. példa

A 45. példa szerinti vegyület következő sóit állítjuk elő.

(i) Cinnamát só

0,3 g cinnaminsavat adagolunk 5 ml metanolban oldott 1 g 3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)benzolszulfonamidhoz szobahőmérsékleten. Az oldatot 5 percig keverjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük, így egy halványsárga, gumiszerű anyagot nyerünk. Ehhez 10 ml vizet adunk és a kapott szuszpenziót

szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. Ezután szűrjük, így 0,72 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, szilárd anyag formájában, ezt 5 ml etanolból átkristályosítjuk, így 0,54 g fehér, szilárd anyagot nyerünk, o.p.: 127-128 C.

δ (CD₃OD) 7,73 (1H, s), 7,71 (1H, d, J 7,5Hz), 7,50 (2H, d, J 7Hz), 7,41 (3H, m), 7,32 (4H, m), 7,16 (1H, dd, J 2,2, 8,2Hz), 6,78 (1H, d, J 8,2Hz), 6,49 (1H, d, J 16,4Hz), 4,88 (1H, dd, J 3,8, 9,5Hz), 4,65 (2H, s), 3,40 (4H, m), 3,10 (2H, m) 2,99 (2H, m), 2,69 (2H, t, J 7,5Hz) 1,68 (4H, m), 1,55 (4H, m), 1,39 (4H, m).

(ii) 1-Hidroxinaftoát só

A cím szerinti vegyületet a fentiekben leírtak szerint állítjuk elő, metanol/víz elegyből elválasztjuk, így nyerjük a vegyületet fehér, szilárd anyag formájában, o.p.: 60-69°C.

δ (CD₃OD) 8,28 (1H, d, J 8,2Hz), 7,85 (1H, d, J 8,8Hz), 7,72 (3H, m), 7,48 (1H, m), 7,39 (4H, m), 7,19 (1H, d, J 8,8Hz), 7,16 (1H, d, J 8,2Hz), 6,78 (1H, d, J 8,2Hz), 4,88 (1H, m), 4,65 (2H, s), 3,35 (4H, m), 3,10 (2H, m) 2,99 (2H, m), 2,66 (2H, t, J 7,5Hz) 1,65 (4H, m), 1,51 (4H, m), 1,34 (4H, m).

(iii) 4-Fenilbenzoát só

A cím szerinti vegyületet a fentiekben leírtak szerint állítjuk elő, metanol/víz elegyből elválasztjuk, így nyerjük a vegyületet fehér, szilárd anyag formájában, o.p.: 134-136 °C.

δ (CD₃OD) 8,01 (2H, d, J 8,1Hz), 7,73 (1H, s), 7,70 (1H, d, J 6,9Hz), 7,62 (4H, m), 7,43 (4H, m), 7,34 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J 2,6, 8,1Hz), 6,78 (1 H, d, J 8,1Hz), 4,86 (1H, m), 4,64 (2H, s), 3,42 (4H, m), 3,08 (2H, m) 2,98 (2H, t, J 7,5Hz), 2,71 (2H, t, J 7,5Hz) 1,70 (4H, m), 1,57 (4H, m), 1,40 (4H, m).

(iv) Trifenilacetát só

A cím szerinti vegyületet a fentiekben leírtak szerint állítjuk elő, metanol/víz elegyből elválasztjuk, így nyerjük a vegyületet fehér, szilárd anyag formájában, o.p.: 99-102°C.

δ (CD₃OD) 7,74 (1H, s), 7,70 (1H, d, J 6,2Hz), 7,42 (2H, m), 7,32 (1H, s), 7,27 (6H, m), 7,19 (6H, m), 7,13 (4H, m), 6,77 (1H, d, J 8,2Hz), 4,85 (1H, dd, J 4,4, 9,4Hz), 4,65 (2H, s), 3,42 (4H, m), 3,04 (2H, m), 2,94 (2H, t, J 7,5Hz), 2,72 (2H, t, J 7,5Hz), 1,70 (4H, m), 1,57 (4H, m), 1,40 (4H, m).

(v) 4-Metil-cinnamát só

A cím szerinti vegyületet a fentiekben leírtak szerint állítjuk elő, metanol/víz elegyből elválasztjuk, így nyerjük a vegyületet fehér, szilárd anyag formájában, o.p.: 110-113°C.

δ (CD₃OD) 7,73 (1H, s), 7,71 (1H, d, J 7,5Hz), 7,39 (6H, m), 7,16 (3H, m), 6,78 (1H, d, J 8,2Hz), 6,45 (1H, d, J 15,7Hz), 4,88 (1H, dd, J 3,8, 10,0Hz), 4,65 (2H, s), 3,40 (4H, m), 3,10 (2H, m), 2,99 (2H, m), 2,68 (2H, t, J 7,5Hz), 2,31 (3H, s), 1,68 (4H, m), 1,55 (4H, m), 1,39 (4H, m).

(vi) 4-Metoxi-cinnamát só

A cím szerinti vegyületet a fentiekben leírtak szerint állítjuk elő, metanol/víz elegyből elválasztjuk, így nyerjük a vegyületet fehér, szilárd anyag formájában, o.p.: 115-118°C.

δ (CD₃OD) 7,73 (1H, s), 7,71 (1H, d, J 6,9Hz), 7,40 (5H, m), 7,35 (1H, s), 7,16 (1H, d, J 8,2Hz), 6,89 (2H, d, J 8,8Hz), 6,78 (1H, d, J 8,8Hz), 6,37 (1H, d, J 16,4Hz), 4,88 (1H, dd, J 3,2, 10,0Hz), 4,65 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,40 (4H, m), 3,10 (2H, m), 2,99 (2H, m), 2,68 (2H, t, J 7,5Hz), 1,68 (4H, m), 1,55 (4H, m), 1,39 (4H, m).

(vii) 3-(2-Naftalenil)-2-propanoát só

A cím szerinti vegyületet a fentiekben leírtak szerint állítjuk elő, metanol/víz elegyből elválasztjuk, így nyerjük a vegyületet fehér, szilárd anyag formájában, o.p.: 139-144°C.

δ (CD₃OD) 7,91 (1H, s), 7,83 (3H, m), 7,72 (3H, m), 7,59 (1H, d, J 15,7Hz), 7,47 (2H, m), 7,41 (2H, m), 7,34 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J 2,5, 8,1Hz), 6,78 (1H, d, J 8,1Hz), 6,62 (1H, d, J 16,4Hz), 4,85 (1H, m), 4,65 (2H, s), 3,40 (4H, m), 3,08 (2H, m), 2,98 (2H, m), 2,70 (2H, t, J 7,5Hz), 1,69 (4H, m), 1,56 (4H, m), 1,39 (4H, m).

47. példa

3-(3-{[7-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)heptil]oxi}propil)benzolszulfonamid

(i) 7-Brómheptil-prop-2-inil-éter

700 ml 25 t%-os vizes NaOH-t adagolunk 70 g propargil-alkohol, 3,5 g tetrabutil-ammónium-bromid és 322 g 1,7-dibromheptán keverékéhez, miközben a hőmérsékletet 30°C alatt tartjuk. A keveréket ezután 60°C-on 5 órán át melegítjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, és 1 éjszakán át keverjük. Ezután hozzáadunk 350 ml dietil-étert és 280 ml vizet és a keveréket hagyjuk ülepedni. A vizes fázist 210 ml dietil-éterrel extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, MgSO₄ felett szárítjuk, az oldatot betöményítjük, így 280 g nyers terméket nyerünk. Ebből 140 g mennyiséget Biotage tölteten (800 g) kromatografálunk (petrol-éter, majd petrol-éter/etil-acetát 100/1, majd 100/1,5) így 49,6 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

NMR - 300MHz - δ (CDCl₃) - 4,05 (2H, d, J 2Hz), 3,45 (2H, t, J 6,5Hz), 3,35 (2H, t, J 7Hz), 2,35 (1H, s), 1,8 (2H, m), 1,5 (2H, m), 1,3 (4H, m).

(ii) 3-{3-[(7-Brómheptil)oxi]prop-1-inil}benzolszulfonamid

55,1 g 7-brómheptil-prop-2-inil-étert feloldunk 250 ml THF-ben és cseppenként kb. 8 óra alatt keverés közben 43,5 g 3-brómbenzolszulfonamid, 6,48 g PdCl₂(PPh₃)₂, 1,45 g PPh₃, 1,4 g CuI és 52 ml Et₃N keverékéhez adagoljuk 250 ml THF-ben 55±5°C-on nitrogénatmoszférában, majd a keveréket további kb. 15 órán át melegítjük. A reakcióelegyet lehűtjük, celiten szűrjük, a szilárd anyagot THF-fel mossuk. Az oldatot betöményítjük, majd a terméket flash kromatográfiával szilikagélen (600 g) tisztítjuk, petrol-éter/etil-acetát eleggyel eluáljuk (az arányt fokozatosan növelve: 19/1 → 7/3), így 33 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LC RT = 5,85 perc.

NMR - 300MHz - δ (CDCl₃) - 7,95 (1H, t, J 1,5Hz), 7,78 (1H, dt, J 8,2Hz), 7,55 (1H, dt, J 7,75, 2Hz), 7,40 (1H, t, J 8Hz), 5,0 (2H, br s), 4,3 (2H, s), 3,4 (2H, t, J 6,5Hz), 3,35 (2H, t, J 7,25Hz), 1,75 (2H, m), 1,55 (2H, m), 1,3 (4H, m).

(iii) 3-{3-[(7-Brómheptil)oxi]propil}benzolszulfonamid

29,4 g 3-{3-[(7-brómheptil)oxi]prop-1-inil}benzolszulfonamid feloldunk 300 ml IMS-ben, hozzáadunk 15 g 50 t% Nuchar csontszenet és a kapott szuszpenziót 4,5 órán át keverjük. Ezután a csontszenet leszűrjük, a szűrletet 60 ml IMS-sel mossuk, majd az oldatot két külön adagban kezeljük, mind-egyikhez 5% Pd/C katalizátort (11,25 g, 50% nedvesség) ada-

golunk, a keverékeket atmoszférikus nyomáson és hőmérsékleten 1-2 órán át hidrogénezzük, majd a katalizátort leszűrjük, kb. 10 ml IMS-sel öblítjük, átmoszuk, a szűrleteket betöményítjük, így nyerjük a nyers terméket szilárd anyag formájában, ezt 100 ml diizopropil-éterből átkristályosítjuk, így 15,1 g cím szerinti vegyületet nyerünk szilárd anyag formájában.

LC RT = 5,91 perc.

NMR - 300MHz - δ (CDCl₃) - 7,75 (2H, m), 7,45 (2H, m), 4,9 (2H, br s), 3,42 (6H, m), 2,8 (2H, t, J 7,5Hz), 1,9 (4H, m), 1,65-1,55 (4H, m), 1,5-1,3 (4H, m).

(iv) 3-{3-[(7-{Benzil[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}heptil)oxi]propil}-benzolszulfonamid

55,8 g (1R)-2-(benzilamino)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol, 63,65 g 3{3-[(7-brómheptil)oxi]propil}benzolszulfonamid, 55 ml N,N-diizopropiletilamin és 200 ml acetonitril keverékét nitrogénatmoszférában keverés közben visszafolyatás közben kb. 21 órán át melegítünk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük, hozzáadunk 1000 ml dietil-étert és 500 ml vizet és az anyagot tovább keverjük. A szerves fázist 500 ml vízzel, majd 500 ml telített sóoldattal mossuk, Na₂SO₄ felett szárítjuk, az oldatot betöményítjük és flash kromatográfiával szilikagélen (1000 g) tisztítjuk (petrol-éter/etil-acetát), az arányokat folyamatosan vagy egymás után 4/1 értékről 1/1 értékre változtatjuk, így 97,7 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LC RT = 1,54 perc.

δ (DMSO-d₆) - 7,75 (2H, m), 7,45 (1H, t, J 8Hz), 7,4 (1H, m), 7,35 (2H, s), 7,25 (5H, m), 7,05 (1H, d, J 8,5Hz), 7,0 (1H,

s), 6,7 (1H, d, J 8,5Hz), 4,9 (1H, br s), 4,78 (2H, s), 4,6 (1H, m), 3,65 (1H, d, J 13,8Hz), 3,55 (1H, d, J 13,8Hz), 3,4 (1H, br s), 3,3 (4H, m), 2,7 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,4 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,45 (8H, m), 1,35 (2H, m), 1,25 (2H, m), 1,15 (4H, m).

(v) 3-(3-{{7-(Benzil{(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)heptil}oxi}propil)benzolszulfonamid

97,2 g 3-{3-[(7-{benzil[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hidroxietil]amino}heptil)oxi]propil}benzolszulfonamidot feloldunk 417 ml IMS-ben és keverés közben jéghidegre lehűtve fokozatosan hozzáadunk 417 ml vizes 1 M sósavat, miközben a hőmérsékletet 15°C alatt tartjuk. A keveréket ezután szobahőmérsékleten még 5 órán át keverjük, majd hozzáadunk 417 ml telített nátrium-hidrogén-karbonátot és 1000 ml etil-acetátot, majd a szerves fázist elválasztjuk, 400 ml vízzel, 400 ml sóoldattal mossuk, majd Na₂SO₄ felett szárítjuk és betöményítjük. Így 87,9 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LC RT = 4,01 perc.

δ (CDCl₃) - 7,75 (1H, br s), 7,70 (1H, m), 7,4-7,25 (8H, m), 7,0 (1H, d, J 8Hz), 6,95 (1H, s), 6,75 (1H, d, J 8Hz), 4,7 (2H, s), 4,55 (1H, m), 3,9 (1H, d, J 13 Hz), 3,55 (1H, d, J 13Hz), 3,4 (4H, m), 2,75 (2H, t, J 7,5Hz), 2,65 (1H, m), 2,55 (2H, d, J 7Hz), 2,45 (1H, m), 1,87 (2H, m), 1,55 (4H, m), 1,3 (6H, m).

(vi) 3-(3-{{7-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)heptil}oxi}propil)benzolszulfonamid

87,2 g 3-(3-{[7-(benzil{(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3(hidroximetil)fenil]etil} amino)heptil]oxi}propil)benzolszulfonamidot feloldunk 800 ml metanolban és 5% Pd/C katalizátor (28 g, 50% nedvesség) jelenlétében atmoszférikus nyomáson és környezeti hőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort ezután Hyflo anyagon való szűréssel elválasztjuk, a szűrletet vákuumban betöményítjük, így 64,4 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LC RT = 3,46 perc.

δ (DMSO- d_6) - 7,65 (2H, m), 7,45 (2H, m), 7,25 (1H, s), 6,95 (1H, dd, J 8,2Hz), 6,67 (1H, d, J 8Hz), 5,0 (2H, br m,), 4,45 (3H, m), 3,35 (4H, m), 3,15 (2H, m), 2,7 (2H, m), 2,55-2,45 (4H, m), 1,8 (2H, m), 1,5 (2H, m), 1,35 (2H, m), 1,25 (6H, m).

48. példa

(i) 3-(3-{[7-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil} amino)heptil]oxi}propil)benzolszulfonamid-(E)-3-(naftalin-2-il)-2-propenoát

1 g 3-(3-{[7-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil} amino)heptil]oxi}propil)benzolszulfonamidot feloldunk 6 ml etanolban és szobahőmérsékleten keverés közben hozzáadunk 0,39 g (E)-3-(naftalin-2-il)-2-propénsavat. A kapott anyagot 60°C-on addig melegítjük, amíg oldatot nyerünk, ezt szobahőmérsékletre lehűtjük és hozzáadjuk a cím szerinti vegyületet oltókristályait. A keveréket 65°C-on állni hagyjuk, majd a terméket szűrjük, 1 ml etanollal átmossuk, szárítjuk, így 1,05 g cím szerinti vegyületet nyerünk, o.p.: = 135°C-146°C.

δ (MeOH- d_4) 7,95 (1H, s), 7,87 (3H, m), 7,75 (3H, m), 7,60 (1H, d, J 16H), 7,45 (5H, m), 7,40 (1H, m), 6,8 (1H, d, J 8Hz), 6,65 (1H, d, J 16Hz), 4,9 (1H, m), 4,65 (2H, s), 3,4 (4H, m), 3,12 (2H, m), 3,05 (2H, br t, J 8Hz), 2,75 (2H, t, J 8Hz), 1,87 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,56 (2H, m), 1,40 (6H, m).

Más módszer:

0,5 g 3-(3-{[7-(1(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)heptil]oxi}propil)benzolszulfonamidot feloldunk 10 ml metanolban, hozzáadunk 0,194 g (E)-3-(naftalin-2-il)-2-propénsavat, a tiszta oldatot szárazra pároljuk, majd 3 ml etanolban oldjuk és visszafolyatásig melegítjük. Az oldatot ezután hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd 48 óra elteltével a terméket szűrjük, 2 ml etanollal mossuk, így 0,58 g cím szerinti vegyületet nyerünk, o.p.: 135 - 146°C.

(ii) 4-Fenilbenzoát só

Az előző példában lerítak szerit állítjuk elő a cím szerinti sót, mennyisége 0,5 g. A kapott termék XRPD digarmmját az 1. ábrán mutatjuk be.

δ (MeOH- d_4) 8,05 (2H, d, J 8Hz), 7,75 (2H, m), 7,65 (4H, m), 7,45 (4H, m), 7,35 (2H, m), 7,17 (1 H, d, J 8Hz), 6,8 (1H, d, J 8Hz), 4,9 (s), 4,65 (2H, s), 3,42 (4H, m), 3,12 (2H, m), 3,02 (2H, m), 2,80 (2H, t, J 8Hz), 1,90 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,55 (2H, m), 1,40 (2H, br s).

(iii) Trifenilacetát só

Hasonlóképpen állítjuk elő a cím szerinti sót, mennyisége 0,485 g. A termék XRPD diagrammját a 2. ábrán mutatjuk be.

δ (MeOH- d_4) 7,86 (2H, m), 7,58 (2H, m), 7,48 (1H, m), 7,42 (6H, m), 7,35 (6H, m), 7,27 (4H, m), 6,92 (1H, d, J 8Hz),

5,00 (m), 4,78 (2H, s), 3,55 (4H, m), 3,50 (1H, s), 3,20 (2H, m), 3,10 (2H, m), 2,92 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,5 (6H, m).

(iv) 4-Fenilcinnamát só

Hasonlóképpen állítjuk elő a cím szerinti sót, mennyisége 0,243 g. A termék XRPD diagrammját a 3. ábrán mutatjuk be.

δ (MeOH- d_4) 7,7 (2H, m), 7,55 (6H, m), 7,35 (5H, m), 7,29 (2H, m), 7,1 (1H, d, J 8Hz), 6,75 (1H, d, J 8Hz), 6,56 (1H, d, J 15,5Hz), 4,85 (m), 4,60 (2H, s), 3,35 (4H, m), 3,05 (2H, m), 2,95 (2H, m), 2,7 (2H, t, J 8Hz), 1,8 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,5 (2H, m), 1,3 (6H, br s).

(v) Szulfamát só

Hasonlóképpen állítjuk elő a cím szerinti sót, mennyisége 0,56 g. A termék XRPD diagrammját a 4. ábrán mutatjuk be.

(vi) Szulfanilát só

Hasonlóképpen állítjuk elő a cím szerinti sót, mennyisége 0,52 g. A termék XRPD diagrammját az 5. ábrán mutatjuk be.
O.p.: 117-123°C.

δ (MeOH- d_4) 7,65 (1H, s), 7,62 (1H, d, J 7Hz), 7,45 (2H, m), 7,35 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,05 (1H, d, J 7Hz), 6,7 (1H, d, J 8Hz), 6,55 (2H, d, J 8Hz), 4,9 (m), 4,55 (2H, s), 3,33 (4H, m), 3,05 (2H, m), 2,95 (2H, t, J 8Hz), 2,65 (2H, t, J 8Hz), 1,8 (2H, m), 1,6 (2H, m), 1,48 (2H, m), 1,3 (6H, br s).

49. példa

N²-{[3-(4-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]szulfonil}-glicinamid-acetát

i) N²-[(3-Jódfenil)szulfonil]-N2-{[2-(trimetilszilil)-etoxi]metil}glicinamid

0,14 g N²-[(3-jódfenil)szulfonil]glicinamidot elkeverünk 0,02 g nátrium-hidriddel (60% olajos diszperzió) 2 ml DMF-ben 21°C-on nitrogénatmoszférában 15 percig. Ezután hozzáadunk 0,08 ml 2-trimetilszililetoximetil-kloridot és a keverést további 1,5 órán át folytatjuk. A keveréket ezután pH 6,4 foszfát pufferba öntjük, a terméket háromszor etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, sóoldattal mossuk, MgSO₄ felett szárítjuk, betöményítjük, majd metanol tartalmú diklórmétánban Bond Elut szilikagél töltetre (5 g) visszük. A töltetet ezután diklórmétánnal, dietil-éterrel, majd etil-acetáttal eluáljuk, így 0,16 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT = 3,49 perc.

**ii) N²-[(3-{4-[(6-Jódhexil)oxi]but-1-inil}fenil)szulfonil]-N²-{[2-(trimetilszilil)etoxi]metil}glicinamid vegyület
N²-[(3-{4-[(6-brómhexil)oxi]but-1-inil}fenil)szulfonil]-N2-{[2-(trimetilszilil)etoxi]metil}glicinamiddal (55/45)**

0,16 g N²-[(3-jódfenil)szulfonil]-N2-{[2-(trimetilszilil)-etoxi]metil}glicinamidot elkeverünk 0,086 g 6-brómhexil-but-3-inil-éterrel 2 ml acetonitril plusz 2 ml diizopropiletil-aminban nitrogénatmoszférában 10 percen át, majd hozzáadunk 0,01 g réz(I)-jodidot és 0,02 g diklórbisz(trifenilfoszfin)palládiumot és a keverést további 2 órán át folytatjuk. Az oldatot ezután szárazra pároljuk, Bond Elut töltetre (5 g) visszük diklórmétánban, majd a töltetet diklórmétánnal dietil-éterrel eluáljuk, így 0,165 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT 3,93 perc (bromid) és 4,02 perc (jodid).

ii) 2-Azido-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanon

52 g 2-bróm-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-etanonhoz (Glaxo DE 3513885, 1985) 300 ml DMF-ben 12,24 g nátrium-azidot adagolunk és a kapott anyagot 2 órán át 20°C-on keverjük. A keveréket ezután etil-acetáttal hígítjuk, vízzel mossuk, MgSO₄ felett szárítjuk, majd az oldószert csökentett nyomáson eltávolítjuk. Így 39,11 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

TSP+ve 248 (MH)⁺.

iii) (1R)-2-Azido-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

R-(+)-2-Metil-CBS-oxazaborolidin/toluol (1M, 7,5 ml) oldatot 75 ml THF-hez adagolunk, majd az oldatot 0°C-ra lehátjuk. Ezután hozzáadunk borán/THF komplexet (1M oldat THF-ben 125 ml), majd a kapott anyagot nitrogénatmoszférában 15 percig keverjük. Ezután hozzáadunk 24,7 g 2-azido-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanont 250 ml THF-ben cseppenként 1,5 óra alatt 5°C-on, majd a keveréket további 1 órán át keverjük, majd óvatosan hozzáadunk 100 ml 2 M HCl-t. A keveréket ezután éterrel extraháljuk, a szerves fázist 2M sósavval, NaHCO₃ oldattal, sóoldattal mossuk, MgSO₄ felett szárítjuk, az oldószert elpárologtatjuk és a visszamaradó anyagot Biotage oszlopon kromatográfiával (dietil-éter/petrol-éter 40-60°C, 1/9; 1/1) így 16,99 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

ES+ve 250 (MH)⁺.

iv) (1R)-2-Amino-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

16,99 g (1R)-2-azido-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanolt 1 g 10% Pd/C katalizátoron 300 ml etanolban hidrogénezünk, majd a katalizátort szűrővel elválasztjuk, etanollal mossuk, a mosó részleteket egyesítjük, csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot dietil-éterrel elkeverjük, így 5,86 g cím szerinti vegyületet nyerünk. Az anyalúgot Biotage oszlopon kromatográfiával (toluol/etanol/ vizes ammónia 85/14/1), így további 5,99 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT=1,68 perc, ES+ve 206 (MH-H₂O)⁺.

vi) N²-[(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]but-1-inil}fenil)sulfonil]-N²-{2(trimetilszilil)etoxi}metil}-glicinamid

0,134 g (1R)-2-amino-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanolt 3 ml DMF-ben 0,165 g N²-[(3-{4-[(6-jódhexil)oxi]but-1-inil}fenil)sulfonil]-N{2(trimetilszilil)etoxi}metil}-glicinamid vegyület és N²-[(3-{4-[(6-brómhexil)oxi]but-1-inil}fenil)sulfonil]-N²-{2(trimetilszilil)etoxi}metil}-glicinamid 55:45 arányú keverékével 7 napon át 21°C-on keverünk, majd az anyagot szárazra pároljuk, 5 g Bond Elut szilikagél töltetre visszük etil-acetátban és először etil-acetáttal, majd 10% metanol/etil-acetát eleggyel eluáljuk, így 0,081 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT = 3,04 perc.

vii) N²-[(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}-

**fenil)szulfonil]-N²-{[2(trimetilszilil)etoxi]metil}-
glicinamid**

0,09 g N²-[(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]but-1-inil} fenil)szulfonil]-N²-{[2(trimetilszilil)etoxi]metil}-glicinamidot elkeverünk 0,023 g platina-oxiddal 20 ml etanolban hidrogénatmoszférában 3,5 órán át, majd a katalizátort celiten szűrjük, a szűrőlepenyt etanollal átöblítjük, a szűrleteket átöblítjük, betöményítjük, így 0,091 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT = 3,10 perc.

viii) N²-{[3-(4-{[6-((2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etyl]amino}hexil)oxi]butil)-fenil]szulfonil}glicinamid-acetát

0,091 g N²-[(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil} fenil)szulfonil]-N²-{[2(trimetilszilil)etoxi]metil}glicinamidot visszafolyatás közben visszafolyató hűtővel 80°C-on 2 ml ecetsav és 1 ml víz elegyében 3,5 órán át keverünk, majd az oldatot szárazra pároljuk, majd kétszer egymás után metanolból elpárologtatjuk, így egy gumiszerű anyagot nyerünk. Ezt feloldjuk metanolban és 20x20 cm méretű preparatív szilikagél lemezre (1 mm réteg) visszük. A lemezeket diklórmétán/etanol/0,880 ammónia oldat 25/8/1 elegyben futtatjuk, majd a fő sávot eluáljuk, elpárologtatjuk, a visszamaradó gumiszerű anyagot 2 ml ecetsavban oldjuk, majd szárazra pároljuk, ismételten metanolból elpárologtatjuk, így 0,019 g cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS RT = 2,31 perc, ES+ve 552 (MH)⁺.

50. példa

**6 α ,9 α -Difluor-17 α -[(2-furanilkarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-
-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbotiosav-S-
-fluormetil-észter (nem-szolvatált forma 1)**

**(a) 6 α ,9 α -Difluor-17 α -[(2-furanilkarbonil)oxi]-11 β -
-hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -
karbotiosav**

18 g (43,64 mmól) 6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -
-metil-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbotiosavat (előállítás a GB 2088877B szerint) feloldunk 200 ml vízmentes
diklórmetánban, hozzáadunk 15,94 ml (114 mmól) trietilamint
és kisebb, mint 5°C hőmérsékleten hozzáadagolunk kb. 40 perc
alatt 11,24 ml (114 mmól) 2-furoil-kloridot 100 ml vízmentes
diklórmetánban. A kapott oldatot kisebb, mint 5°C-on 30 percig
keverjük, majd a kapott szilárd anyagot szűréssel elválasztjuk,
egymást követően 3,5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát
oldattal, vízzel, 1 N sósavval, majd vízzel mossuk, vákuumban
60°C-on szárítjuk, így egy krémszerű, szilárd anyagot nyerünk.
A diklórmetános szűrletet egymást követően 3,5%-os nátrium-
hidrogén-karbonát oldattal, vízzel, 1 N sósavval, majd vízzel
mossuk, Na₂SO₄ felett szárítjuk, betöményítjük, így egy krém-
színű, szilárd anyagot nyerünk, ezt a fentiek szerint elválasztot
anyaggal egyesítjük. A 26,9 g mennyiségű szilárd anyagot 450
ml acetonban szuszpendáljuk, keverjük, majd hozzáadunk 16,8
ml, (162 mmól) dietilamint és szobahőmérsékleten 4,5 órán át
keverjük. Az anyagot ezután betöményítjük, a csapadékot szű-
réssel elválasztjuk, kis mennyiségű acetonnal mossuk, a mosó-

folyadékot és a szűrletet egyesítjük, betöményítjük és Biotage szilikagél töltetű oszlopra visszük, az eluálást 24/1 kloroform/metanol eleggyel végezzük. A polárosabb komponenst tartalmazó frakciókat egyesítjük, betöményítjük, így egy krémszínű, szilárd anyagot nyerünk. Ezt egyesítjük a fentiek szerint elválasztott alkalmazunk, vákuumban szárítjuk, így egy halvány beige színű szilárd anyagot nyerünk, mennyisége 19,7 g. Ezt meleg vízben oldjuk, a pH-t koncentrált sóssavval pH2 értékre beállítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist Na_2SO_4 felett szárítjuk, betöményítjük, így 50°C-on való szárítás után 18,081 g (82%) cím szerinti vegyületet nyerünk krémszínű, szilárd anyag formájában.

LCMS retenciós idő 3,88 perc, m/z 507 MH^+ .

NMR δ (CDCl_3) tartalmaz: 7,61 (1H, m), 7,18-7,12 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J 4,2Hz), 6,46 (1H, s), 6,41 (1H, dd, J 10,2Hz), 5,47 és 5,35 (1H, 2m), 4,47 (1H, bd, J 9Hz), 3,37 (1H, m), 1,55 (3H, s), 1,21 (3H, s), 1,06 (3H, d, J 7Hz).

2,5 g (4,94 mmól) (a) pont szerinti termék szuszpenzióját feloldjuk 25 ml vízmentes N,N-dimetilformamidban, hozzáadunk 465 mg (5,53 mmól) nátrium-hidrogén-karbonátot, a keveréket -20°C-on keverjük, hozzáadunk 0,77 ml (6,37 mmól) brómfluormetánt és a keverést 2 órán át -20°C-on még folytatjuk. Ezután hozzáadunk 2,57 ml (24,7 mmól) dietilamint és további 30 percen át -20°C-on keverjük. Ezután a keveréket 93 ml 2 M sósavhoz adjuk, 30 percig keverjük, majd hozzáadunk 300 ml vizet, a kiváló csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, vákuumban 50°C-on szárítjuk, a kapott szilárd anyagot acetón/víz elegyből kikristályosítjuk (így nyerjük a 6 α ,9 α -difluor-17 α -[(2-

-furanilkarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androszta-
-1,4-dién-17 β -karbotiosav-S-fluormetil-észter acetonszolvátját), ezt vákuumban 50°C-on szárítjuk, így 2,351 g
(88%) cím szerinti vegyületet nyerünk.

LCMS retenciós idő 3,66 perc, m/z 539 MH⁺.

NMR δ (CDCl₃) tartalmaz: 7,60 (1H, m), 7,18-7,11 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J 4,2 Hz), 6,46 (1H, s), 6,41 (1H, dd, J 10,2 Hz), 5,95 és 5,82 (2H dd, J 51,9 Hz), 5,48 és 5,35 (1H, 2m), 4,48 (1H, m), 3,48 (1H, m), 1,55 (3H, s), 1,16 (3H, s), 1,06 (3H, d, J 7 Hz).

51. példa

6 α ,9 α -Difluor-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-karbonil)oxi]-3-oxo-androszta-1,4-dién-17 β -karbotiosav-S-fluormetil-észter

A cím szerinti vegyületet az 50. példában leírtak szerint állítjuk elő.

LCMS retenciós idő 3,51 perc, m/z 570 MH⁺.

Biológiai aktivitás

A fentiek szerinti vegyületek aktivitását humán béta 2 adrenoreceptorral transzfektált béka melanoforák alkalmazásával határozzuk meg. A sejteket melatoninnal inkubáljuk, így indukáljuk a pigment aggregációt. A pigment szétszóródást a humán béta 2 adrenoreceptorra ható vegyületekkel indukáljuk. A vizsgált vegyületek béta 2 agonista aktivitását azon képességük alapján határozzuk meg, hogy változást indukálnak a melanofor monoréteg fényátersztésében (a pigment szétszóródás következtében). Az 1-49. példák szerinti vegyületek IC_{50} értéke humán béta 2 adrenoreceptorra $1 \mu M$ alatti érték.

Más béta adrenoreceptorok hatását kínai hörcsög petefészek sejtek alkalmazásával határoztuk meg, amelyeket vagy humán béta 1 adrenoreceptorral vagy vagy humán béta 3 adrenoreceptorral transzfektáltunk. Az agonista hatást az intracelluláris ciklikus AMP változás mérésével követtük.

A jelen találmány leírása és igénypontjai alapjai lehetnek bármilyen következő bejelentésnek. Az ilyen következő bejelentések igénypontjai irányulhatnak bármilyen jellemzőre vagy a jellemzők kombinációjára. Ezek lehetnek termékek, készítmények eljárások, alkalmazási igénypontok és magukba foglalhatják korlátozás szándéka nélkül a következő igénypontokat.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek vagy sói, szolvátjai, vagy fiziológiásan funkcionális származékai - a képletben

m értéke 2-től 8-ig terjedő szám;

n értéke 3-tól 11-ig terjedő szám,

azzal a megkötéssel, hogy $m + n$ értéke 5-19,

R^1 jelentése $-XSO_2NR^6R^7$

ahol X jelentése $-(CH_2)_p$ - vagy 2-6 szénatomos alkilén-;

R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, $C(O)NR^8R^9$, fenil- vagy fenil(1-4 szénatomos alkil)-, vagy

R^6 és R^7 jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogén-atommal egy 5-, 6- vagy 7-tagú nitrogéntartalmú gyűrűt jelentenek, és

R^6 és R^7 mindegyike adott esetben egy vagy kétszeresen valamely következő csoporttal szubsztituálva lehet: halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogénalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxiszubsztituált 1-6 szénatomos alkoxi-, $-CO_2R^8$, $-SO_2NR^8R^9$, $-CONR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$ vagy 5-, 6- vagy 7-tagú heterociklusos gyűrű;

R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy fenil(1-4 szénatomos alkil)-; és

p értéke 0-6,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, halogénatom, fenil- vagy 1-6 szénatomos halogénalkil- és

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy az R^4 és R^5 csoportokban az össz szénatomok száma nem több mint 4.

2. (Ia) általános képletű vegyületek vagy sói, szolvátjai, vagy fiziológiásan funkcionális származékai, amely képletben R^1 jelentése az 1. igénypont szerinti.

3. (Ib) általános képletű vegyületek vagy sói, szolvátjai, vagy fiziológiásan funkcionális származékai, a képletben R^1 jelentése az 1. igénypont szerinti.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek körébe tartozó valamely következő vegyület:

3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil} amino)hexil]oxi} butil)benzolszulfonamid;

3-(4-{[6-({(2S)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil} amino)hexil]oxi} butil)benzolszulfonamid;

3-(4-{[6-({(2R/S)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil} amino)hexil]oxi} butil)benzolszulfonamid

és a fenti vegyületek sói, szolvátjai, vagy fiziológiásan funkcionális származékai.

5. Az 1. vagy 3. igénypontok körébe tartozó alábbi vegyületek:

3-(4-{[7-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil} amino)hexil]oxi} propil)benzolszulfonamid;

3-(4-{[7-({(2S)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil} amino)hexil]oxi} propil)benzolszulfonamid;

3-(4-{[7-({(2R/S)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil} amino)hexil]oxi} propil)benzolszulfonamid

vagy a vegyületek sói, szolvátjai, vagy fiziológiásan funkcionális származékai.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület valamely következő, gyógyszerészetileg elfogadható savval alkotott só formájában: cinnaminsav, szubsztituált cinnaminsav, trifenilecetsav, szulfaminsav, szulfanilsav, naftalinakrilsav, benzoésav, 4-metoxibenzoésav, 2- vagy 4-hidroxibenzoésav, 4-klórbenzoésav vagy 4-fenilbenzoésav.

7. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületek, gyógyszerészetileg elfogadható sói, szolvátjai, vagy fiziológiásan funkcionális származékai emlősöknél, így embereknél szelektív β_2 -adrenoreceptor agonista indikációjú klinikai állapotok kezelésénél történő alkalmazásra.

8. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sói, szolvátjai, vagy fiziológiásan funkcionális származékai gyógyászati alkalmazásra.

9. Gyógyszerkészítmények, amelyek az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületet vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sóit, szolvátjait, vagy fiziológiásan funkcionális származékait tartalmazzák gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval vagy excipienssel és adott esetben egy vagy több, más terápiás hatóanyaggal együtt.

10. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sói, szolvátjai, vagy fiziológiásan funkcionális származékai

zékai egy vagy több, más terápiás hatóanyaggal kombinációban.

11. A 10. igénypont szerinti kombináció, amelyben a más terápiás hatóanyag egy PDE4 inhibitor vagy egy antikolinergiás hatású anyag vagy egy kortikoszteroid.

12. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója, szolvátja, vagy fiziológiásan funkcionális származéka $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 17α -[(2-furanilkarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androszta-1,4-dién- 17β -karbotiosav-S-fluormetil-észterrel alkotott kombinációja.

13. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója, szolvátja, vagy fiziológiásan funkcionális származéka alkalmazása gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek alkalmasak szelektív β_2 -adrenoreceptor agonista indikációjú klinikai állapotok megelőzésére vagy kezelésére.

14. Eljárás az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti (I), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sói, szolvátjai, vagy fiziológiásan funkcionális származékai előállítására **azzal jellemezve**, hogy

(a) egy (II) általános képletű vegyületről vagy sójáról vagy szolvátjáról - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m és n jelentése a fenti és R^8 , R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy védőcsoport, azzal a megkötéssel, hogy R^8 , R^9 és R^{10} közül legalább az egyik védőcsoportot jelent - a védőcsoportot eltávolítjuk;

(b) egy (XII) általános képletű amint - a képletben R^8 és R^9 és R^{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy védőcsoport - egy (XIII) általános képletű vegyülettel alkilezünk - a képletben $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, m$ és n jelentése az (I) vagy (Ia) általános képletnél megadottakkal azonos és L^2 jelentése lehasadócsoporthoz - alkilezünk;

(c) egy (XVII) általános képletű vegyületet - a képletben R^8, R^9 és R^{14} jelentése a fenti és L^4 jelentése lehasadócsoporthoz - egy (XVIII) általános képletű vegyülettel - a képletben R^1-R^5, R^{10}, m és n jelentése a fenti - reagáltatunk vagy

(d) egy (IIa) általános képletű vegyületről a királis segédcsoporthoz eltávolítjuk - a képletben R^1-R^5, R^8, R^9, m és n jelentése a fenti és R^{15} jelentése királis segédcsoporthoz;

majd a következő lépéseket végezzük el bármilyen sorrendben:

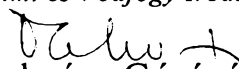
- (i) adott esetben eltávolítjuk bármelyik védőcsoportot;
- (ii) adott esetben elválasztjuk az enantimóerek keverékéből valamely enantiomert,
- (iii) adott esetben a terméket a megfelelő sóvá, szolváttá vagy fiziológiásan elfogadható származékká alakítjuk.

15. A (II), (III) és (IV) általános képleteknek megfelelő új intermedierek.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

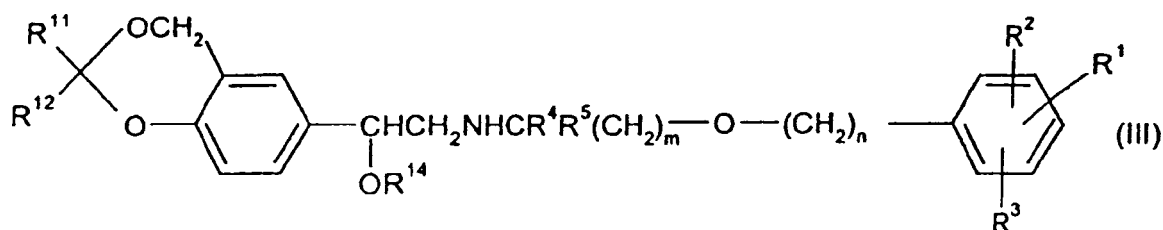
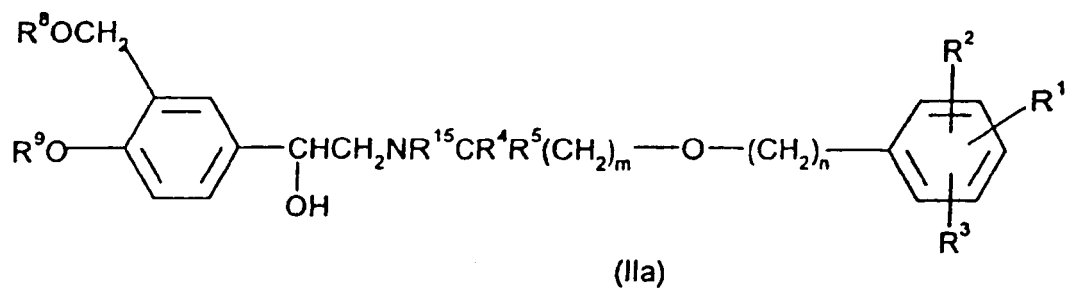
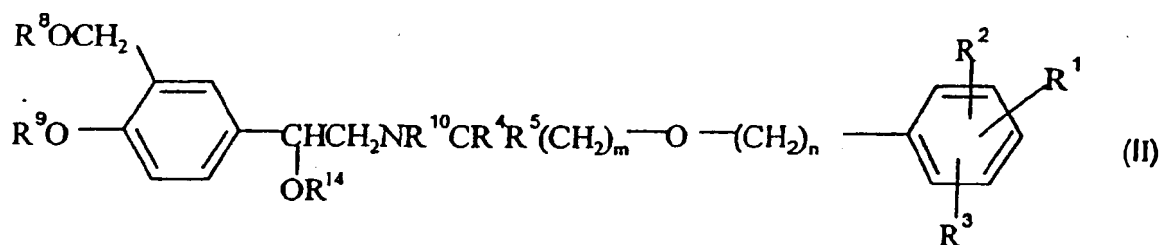
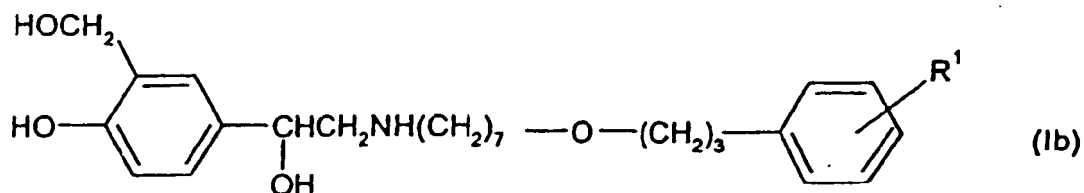
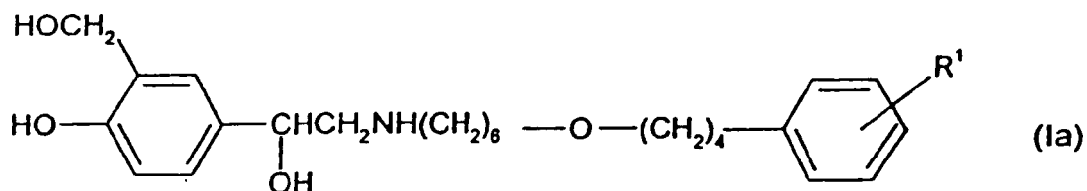
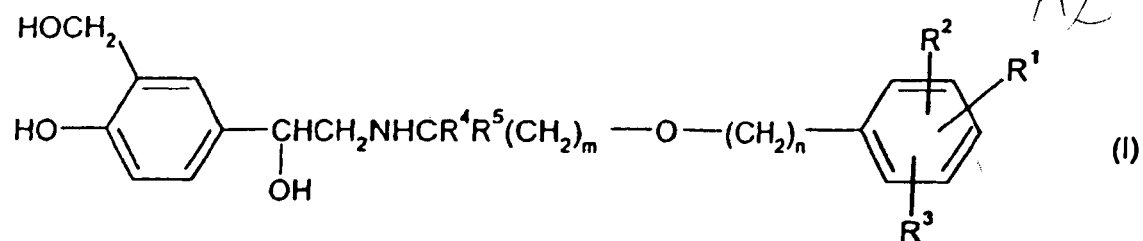

Olchvária Géza
szabadalmi ügyvivő

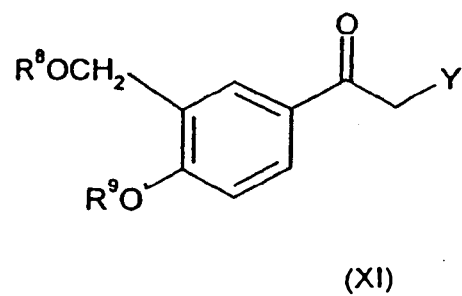
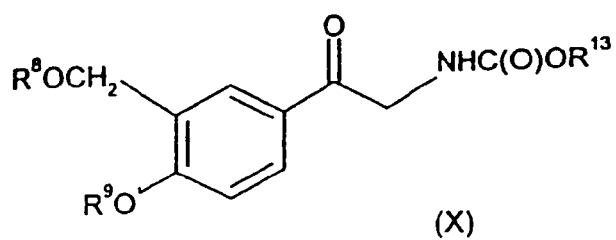
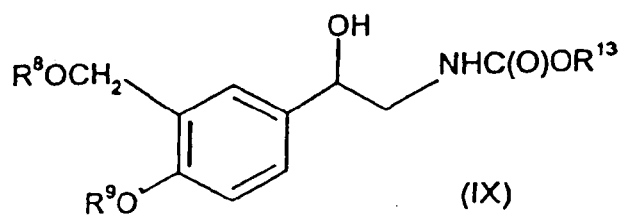
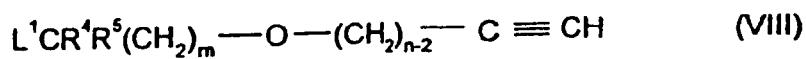
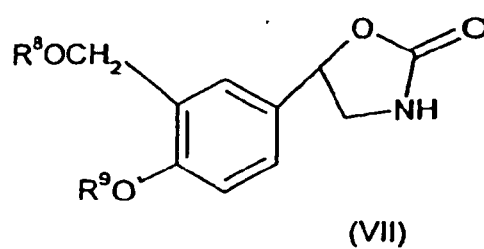
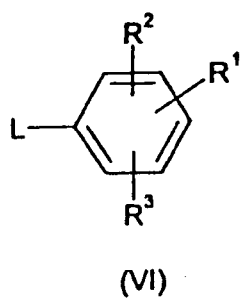
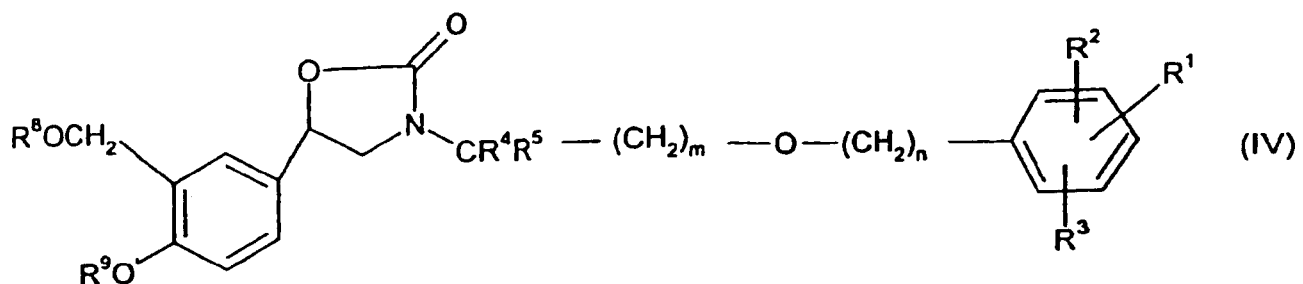
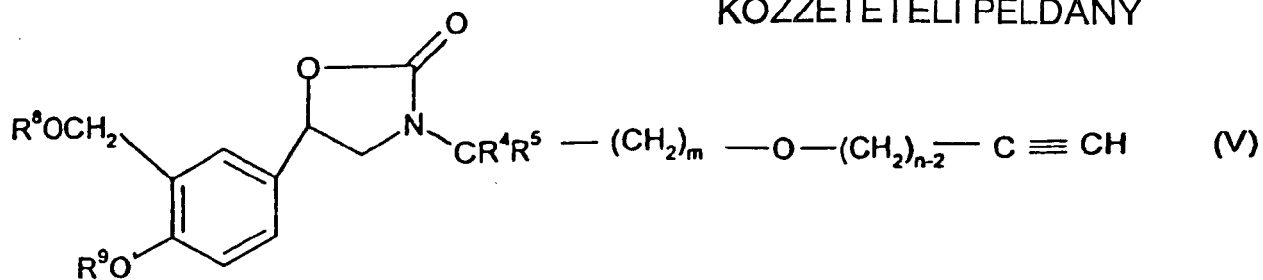
Feladat megoldva

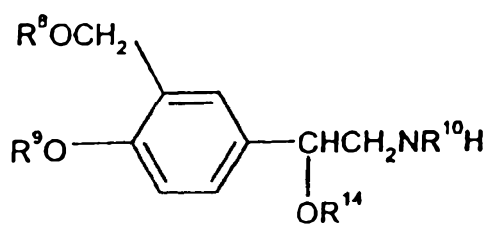
2004. 04. 21.

OK

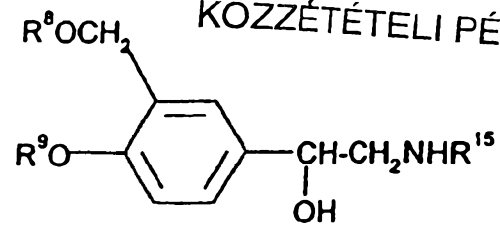
A2



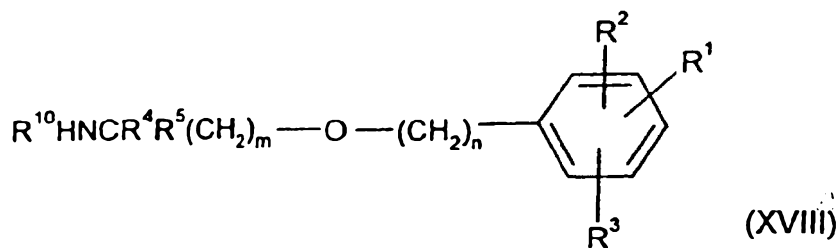
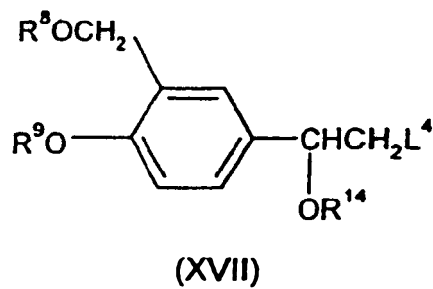
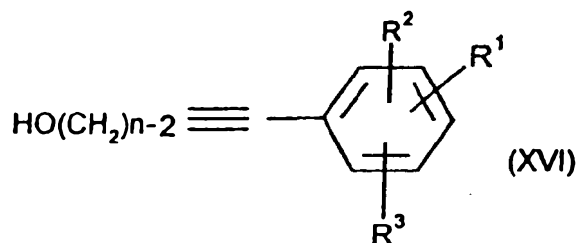
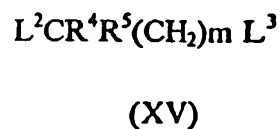
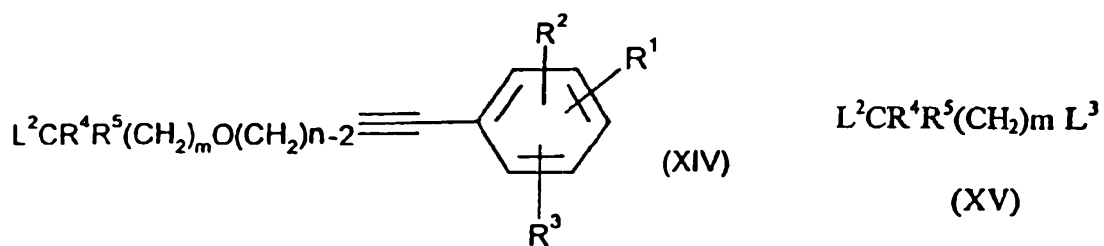
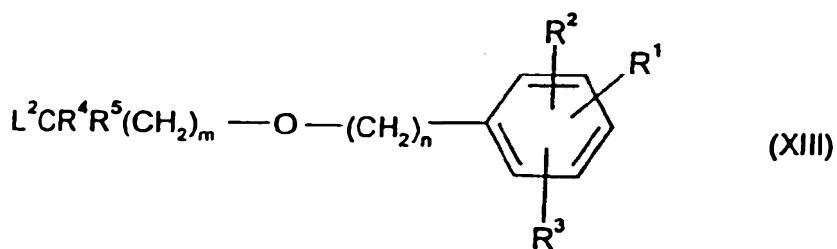




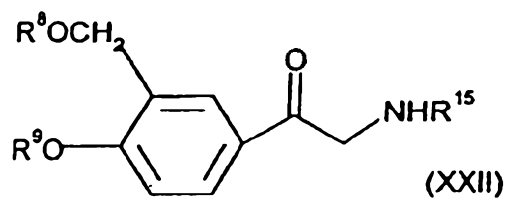
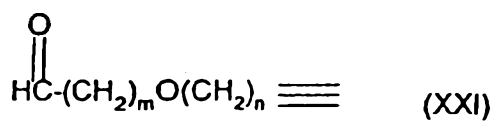
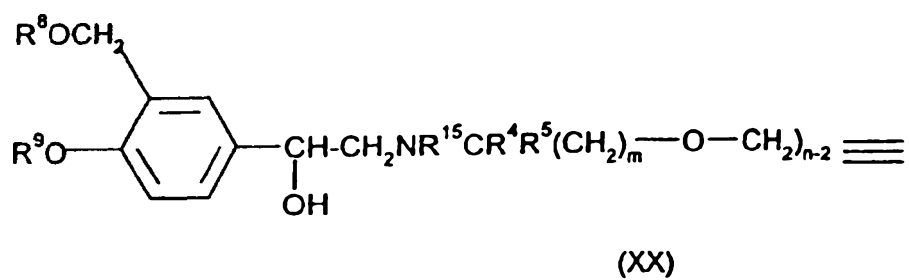
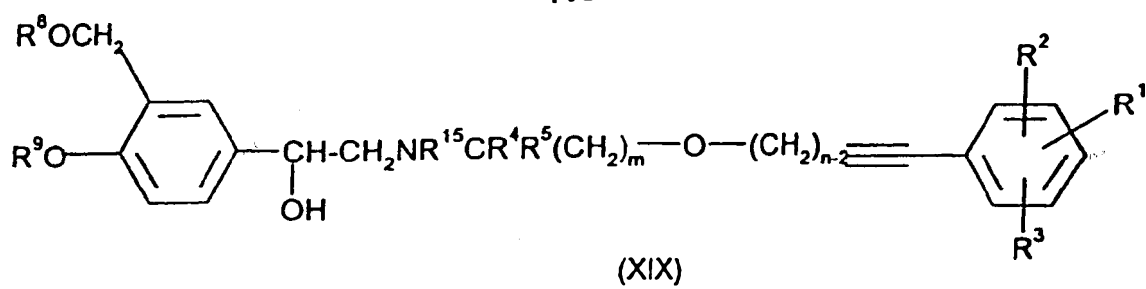
(XII)



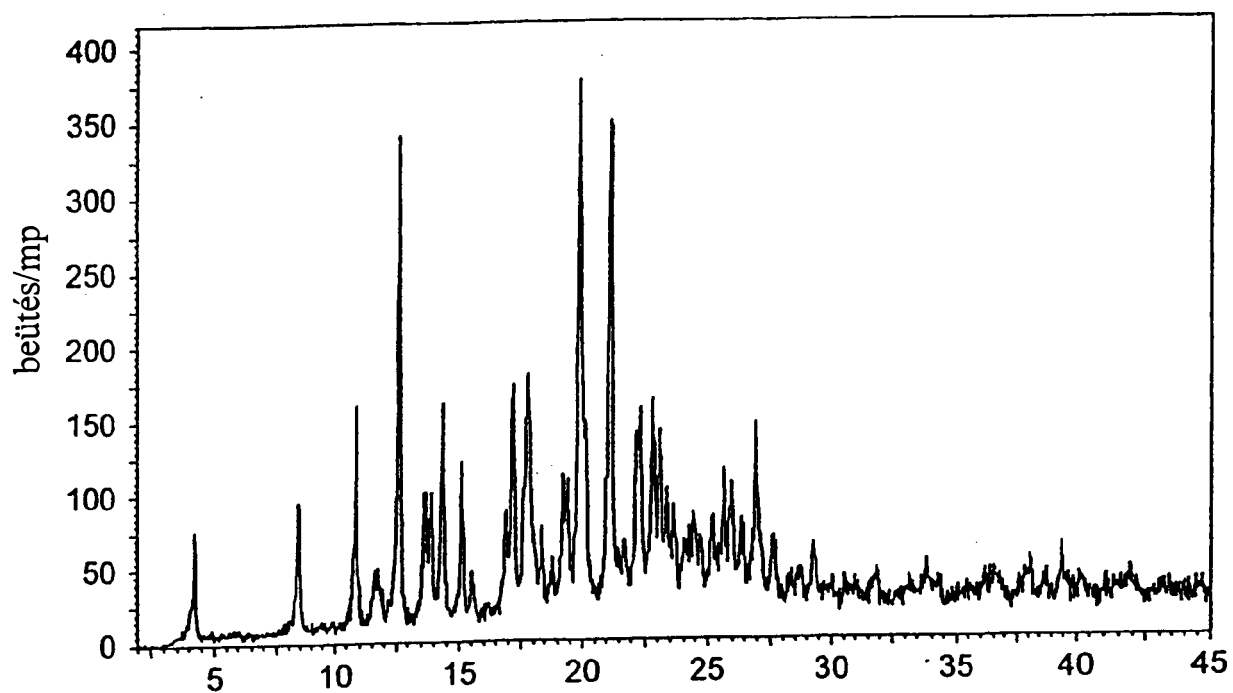
(XIIa)



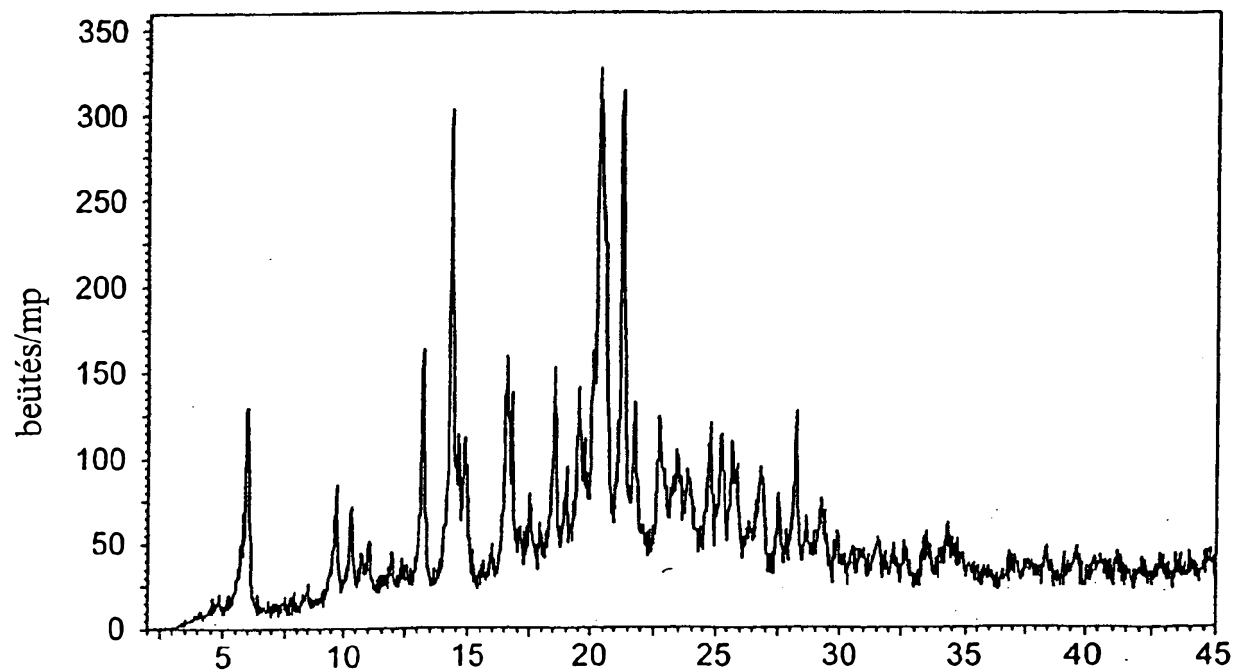
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

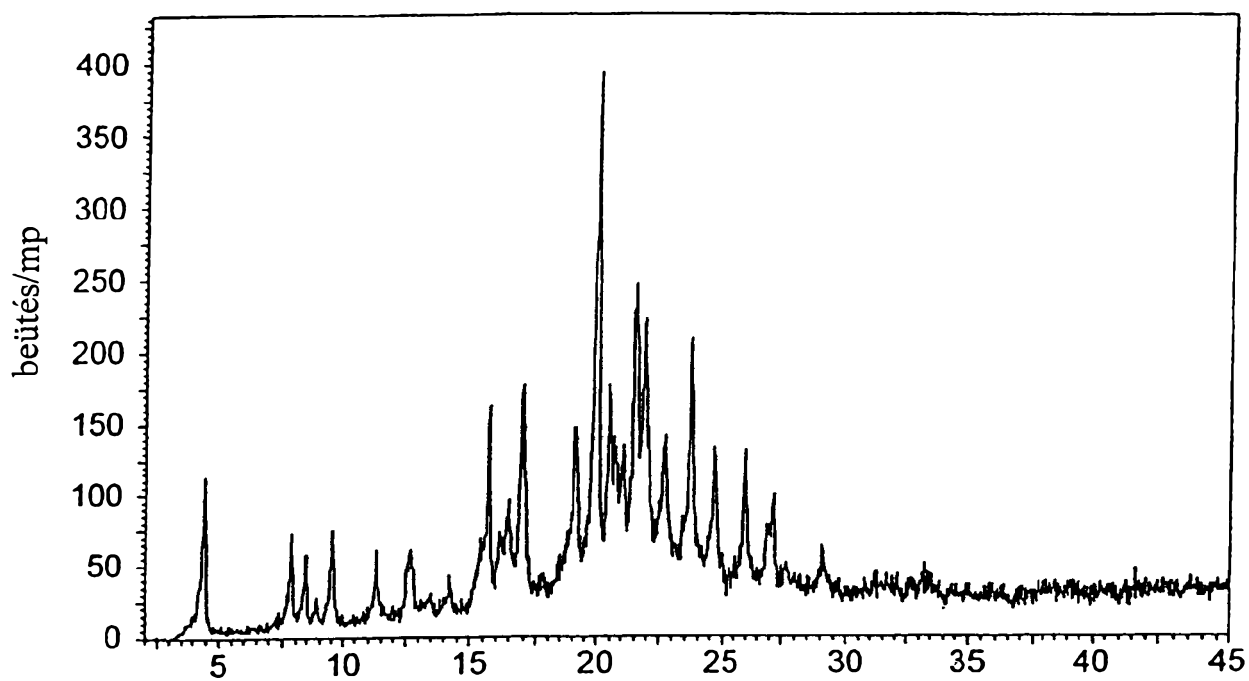
 $^{\circ}2$ teta

1. ábra

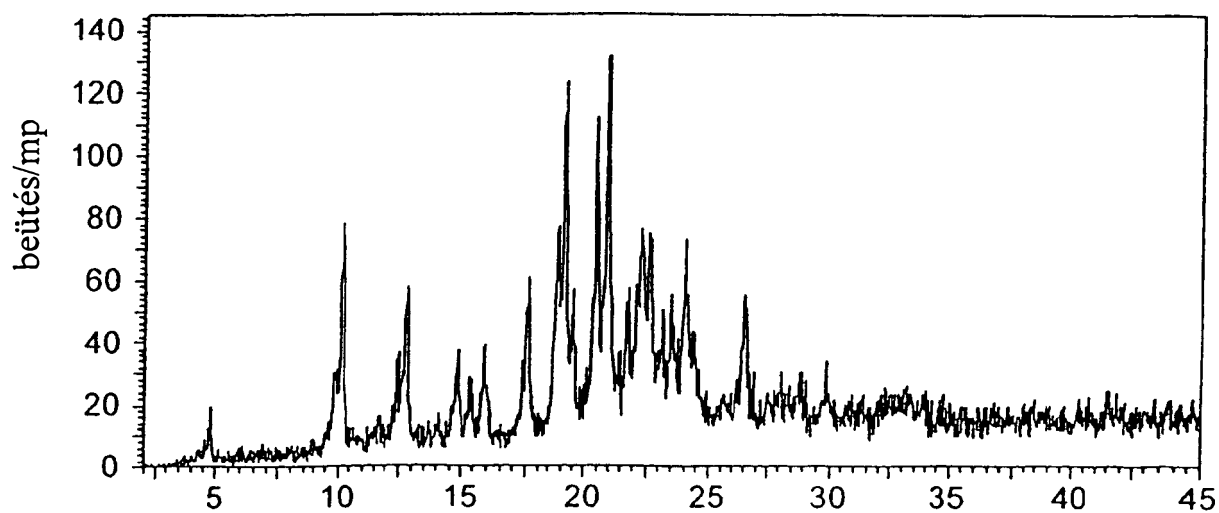
 $^{\circ}2$ teta

2. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

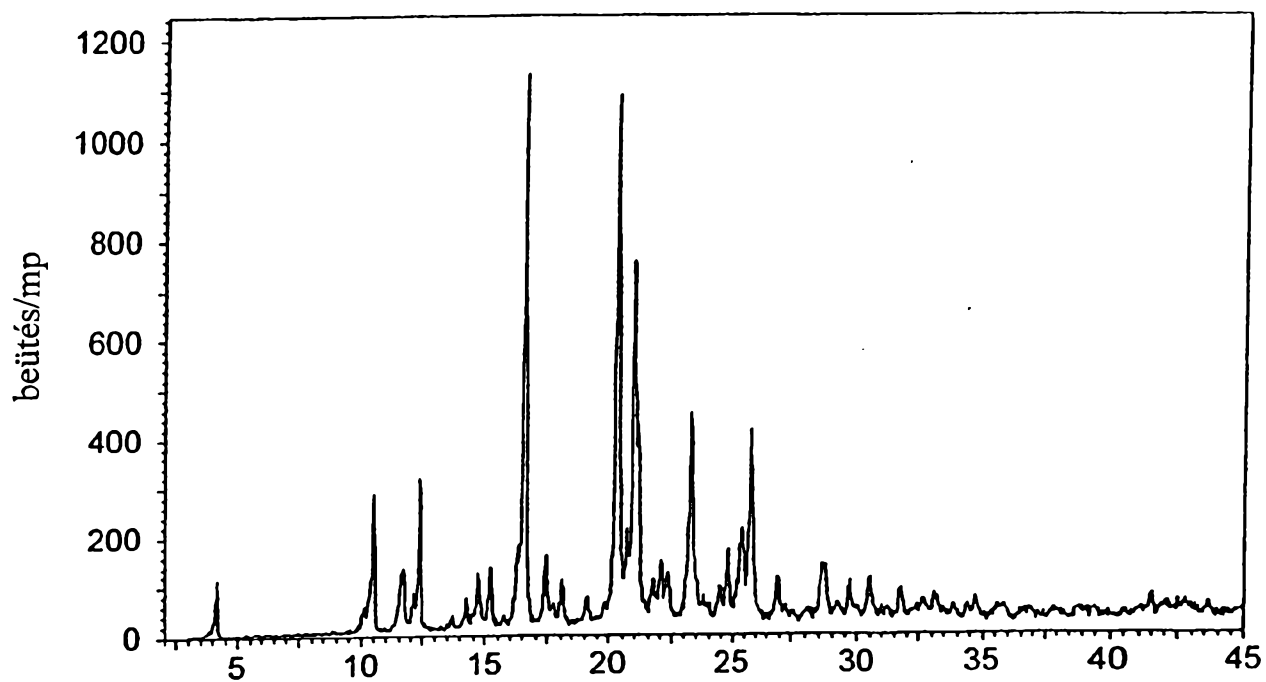


°2 teta
3. ábra



°2 teta
4. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



°2 teta
5. ábra